

氏名・（本籍）	馬 曉 春（中 国）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士第167号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成6年3月24日
学 位 論 文 題 目	胃癌組織におけるシアリル-Tn 抗原およびHLA-class II 抗原の発現と担癌患者 予後との関連について

- 1) Expression of Sialyl-Tn Antigen is Correlated with  
Survival Time of Patients with Gastric Carcinomas  
(胃癌組織におけるシアリル-Tn 抗原の発現と担癌患者予後との関連)
- 2) Expression of HLA-class II Antigen in Gastric Carcinomas: Its  
Relationship to Histopathological Grade, Lymphocyte Infiltration  
and Five-year Survival Rate  
(胃癌組織におけるHLA-class II 抗原の発現と癌組織の分化度、リンパ  
細胞浸潤および5年生存率との関連)

審 査 委 員	主査 教授	挾 間 章 忠
	副査 教授	服 部 隆 則
	副査 教授	小 玉 正 智

## 論 文 内 容 要 旨

### [目 的]

糖蛋白質、糖脂質などの複合糖質は生体成分として広く体内に分布しているが、その生物学的意味の解明が注目されるとともに種々の疾患に関連した糖鎖構造の変化についても注目されている。なかでも癌性変化の一環として糖鎖抗原の中には、細胞癌化にともない、ある一定の糖鎖構造や、全く新しい糖鎖構造を持った抗原物質が出現したり増加したりするものがある。そのような糖鎖抗原出現の有無を検索することにより癌の診断や予後の予測等の有用性が想定される。シアリル-Tn 抗原 (STN) は一種のムチン型の糖鎖抗原であり、精巣のLeydig細胞、大腸のgoblet細胞、胃の壁細胞以外の正常細胞には認められないが、細胞の癌化に伴い、Tn 抗原からT抗原への合成経路が遮断されるため、STNが異常に蓄積することにより、各種の癌組織に認められる。既に、卵巣癌や大腸癌においては癌組織におけるSTNの発現が癌の進行度および患者の予後と関連すると報告されているが、胃癌に関する検索はまだされていない。一方、HLA-class II 抗原は細胞膜における糖蛋白である。この抗原はヘルパーT細胞を活性化することにより、免疫応答の調節やリンパ球の腫瘍抗原の認識に重要な役割を担っている。腫瘍組織におけるHLA-class II の発現状態は局所免疫の誘導に関連し、ひいては、癌の発育ないし担癌患者の予後にも関わっていることが予想される。以上の発想によって、われわれは胃癌組織におけるSTNおよびHLA-class II 抗原 (HLA-DR) の発現状態を調べ、この二つの抗原の発現はどのように癌の進行度、癌局所免疫および予後と関連するかを検討した。

### [方 法]

当科で治癒切除された胃癌患者（研究1は85例、研究2は70例）を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより5 $\mu$ mの薄切切片を作製し、sialyl-Tn抗体（大塚アッセイ研究所）とHLA-DR抗体（Clonab, Biotest, UK）を用いて、ABC法にて免疫染色を行った。癌組織中陽性細胞が5%以上を占める症例を陽性とし、リンパ球浸潤の程度の判定は弱、中、強に分けた。生存率はKaplan-Meier法により、その有意差検定はgeneralized Wilcoxon testで行った。Cox proportional hazard modelによる多変量解析を用いて、予後に寄与する因子を判定した。

#### 〔結 果〕

研究1) 胃癌患者85例の中では53例（62.4%）に胃癌組織でSTN陽性を認めた。分化型癌において、主に細胞膜に陽性所見を認めたが、低分化型癌では細胞質が主に染色された。stage I とstage II の陽性率がそれぞれ37%と53%であるのに対して、stage III とstage IV はそれぞれ70%と88%であり、癌の進行度が進むにつれて陽性率は高率になる傾向が見られた。また、リンパ管侵襲とリンパ節転移のある症例にSTN陽性が高かった。予後に関してstage I とstage II では陽性群と陰性群との間に差は認められなかったが、stage III とstage IV では陽性群の生存率は陰性群より有意に低下した。多変量解析によるとstage、癌の深達度、STNの有無およびリンパ節転移の有無が予後を左右する因子であることが判明した。研究2) 70例の癌組織の中で67%がHLA-DR陽性を呈し、低分化型癌の陽性率が51%であるのに対して、分化型の方の陽性率は79%で有意に高率であった。HLA-DR抗原発現の高い陽性症例にはリンパ球浸潤が強い傾向にあり、HLA-DRの発現率と局所リンパ球浸潤の間に有意の相関が認められた。また、早期癌においては癌組織のHLA-DR抗原発現の有無にかかわらず、いずれも5年生存率は100%であったが、進行癌においては癌組織HLA-DR陽性患者の5年生存率は67.3%で、HLA-DR陰性症例の40%より有意に高率であった。

#### 〔結 論〕

研究1) 胃癌組織におけるSTNの陽性率は胃癌の進行度と相関し、予後に関してはstage III とstage IV においてSTNの陽性群で有意に予後不良であり、胃癌の悪性度と予後を反映する一つの指標としての意義が示唆された。研究2) 癌の分化度が低くなるに伴いHLA-DR抗原の発現も低率になり、その発現は癌細胞の分化度と関連しており、また、HLA-DR陽性症例では、癌組織周囲のリンパ球浸潤が強く、予後も良好であることから胃癌細胞におけるHLA-DRの発現は免疫細胞の腫瘍抗原認識に何らかの関連があると思われる。

### 学位論文審査の結果の要旨

細胞癌化に伴い、ある一定の糖鎖構造や、全く新しい糖鎖構造を持った抗原物質が出現したり増加したりする場合がある。シアリル-Tn抗原（STN）は一種のムチン型の糖鎖抗原であり、正常細胞には殆ど認められないが、細胞の癌化に伴い、STNが異常に蓄積する。既に、卵巣癌や大腸癌においては癌組織におけるSTNの発現が癌の進行度および患者の予後と関連すると報告されている。一方、HLA-class II 抗原は細胞膜における糖蛋白である。この抗原はヘルパーT細胞を活性化することにより、免疫応答の調節に重要な役割を担っている。本研究では切除された胃癌患者を対象として、胃癌組織におけるSTNおよびHLA-class II (HLA-DR) の発現状態を調べ、この二つの抗原の発現と癌の進行度、術後の生存率及び局所免疫状態との関連を検討したもので、以下の結果が得られた。

研究1) 85例中53例に胃癌組織でSTN陽性を認めた。癌の進行度が進むにつれて陽性率は高率になる傾向が見られた。予後に関して、stageⅢとstageⅣにおいて陽性群の生存率は陰性群より有意に低下した。多変量解析を行うことによりstage、癌の深達度、リンパ節転移の有無だけでなく、STNの有無が予後を左右する因子であることが判明した。

研究2) 70例の癌組織の中で67%がHLA-DR陽性を呈した。低分化型癌より、分化型の方の陽性率が高率であった。HLA-DR抗原発現の高い症例ではリンパ球浸潤が強い傾向にあり、この二つの因子の間には有意の相関が認められた。また、進行癌においては癌組織HLA-DR陽性患者の5年生存率はHLA-DR陰性症例より有意に良好であることが明らかにされた。

以上の研究は胃癌の進行度及び予後の判定に有益な指標を提供するものであり、博士(医学)の学位を授与するに値すると認められる。