

## Prognostic value of HLA class I expression in patients with oral squamous cell carcinoma

Cancer Sci. 2020 May; 111(5): 1491-1499. doi: 10.1111/cas.14388. Epub 2020 Apr 15

Koike K, Dehari H, Shimizu S, Nishiyama K, Sonoda T, Ogi K, Kobayashi J, Sasaki T, Sasaya T, Tsuchihashi K, Tsukahara T, Hasegawa T, Torigoe T, Hiratsuka H, Miyazaki A

**要旨** 本研究では、口腔扁平上皮癌における HLA class I の発現について免疫組織化学染色により評価し、予後予測因子としての有用性について検討した。その結果、口腔扁平上皮癌において腫瘍浸潤先端部の HLA class I の発現レベルは有用な予後予測因子となり得ることが明らかとなり、免疫逃避機構の解明だけでなく、今後のより有効な免疫療法の開発につながるものと考えられた。

### 1. 背景

癌患者において再発や転移をきたし、予後不良となる要因の一つとして、HLA class I の発現低下や欠失による癌細胞の免疫逃避機構の関与が報告されている。HLA class I の発現低下により予後不良となる骨肉腫や腎細胞癌の報告（参考文献 1, 2）は認められるが、これまでに口腔扁平上皮癌において検討した報告はほとんどなく、不明な点が多かった。そこで本研究では HLA class I の発現について免疫組織化学染色により評価し、免疫逃避機構の関与の可能性および予後因子としての有用性について検討した。

### 2. 結果

札幌医科大学附属病院歯科口腔外科で手術を施行した口腔扁平上皮癌一次症例 137 例を対象とし、HLA class I の発現レベルについてモノクローナル抗体 EMR8-5 を使用して免疫組織化学染色により検討した。腫瘍中心部、腫瘍浸潤先端部を測定箇所を設定し、200 倍の高倍率で HLA class I の発現を High (>50%), Low (5 ~ 50%), Negative (<5%) の 3 群に分類して評価した。その結果、HLA class I の発現は腫瘍中心部と比較して腫瘍浸潤先端部において高発現症例が多いことが示された。また、腫瘍浸潤先端部における HLA class I High 症例は Low/Negative 症例より 5 年全生存率について有意に高く (High:90.3% (n=72), Low:79.5% (n=44), Negative:66.7% (n=21), p=0.03), 腫瘍中心部においては有意差を認めなかった (High:83.3% (n=48), Low:84.5% (n=58), Negative:80.6% (n=31), p=0.89)。単変量解析にて有意差を認めた項目 (年齢, 原発部位, T, N, Stage, 神経侵襲, 腫瘍浸潤先端部における HLA class I の発現) について Cox 回帰分析により多変量解析を行ったところ、腫瘍浸潤先端部における HLA class I の発現が 5 年全生存率の独立因子であった。この結果から腫瘍浸潤先端部における HLA class I の発現レベルは口腔扁平上皮癌患者

の重要な予後因子となることが示された。また CD8 陽性 T 細胞の発現については、測定箇所を同様に設定後、200 倍の高倍率で陽性リンパ球数をカウントし、得られた 137 例の平均値をカットオフ値 (腫瘍浸潤先端部:64, 腫瘍中心部:25) として High, Low の 2 群に分類して評価した。CD8 陽性 T 細胞の発現と HLA class I の発現レベルとの関係について  $\chi^2$  乗検定を行ったところ、腫瘍浸潤先端部において正の相関を認めた。CD8 陽性 T 細胞と HLA class I の発現レベルに相関を認めない一部の症例については、CD4 の免疫組織学的染色を行い、CD4 陽性 T 細胞が高発現していることが明らかとなった。

### 3. 考察

腫瘍浸潤先端部において HLA class I が高発現している場合には、CD8 陽性 T 細胞が HLA class I 分子より提示された抗原を認識・活性化し、CTL としての機能を発揮するのに対して、HLA class I が低発現している場合には、癌細胞の免疫逃避機構が生じ、再発や転移を認め予後不良となることが考えられた。また CD8 陽性 T 細胞と HLA class I の発現レベルに相関を認めない一部の症例については、CD4 陽性 T 細胞が高発現していることから、活性化 CD4 陽性 T 細胞によって主に分泌される IFN- $\gamma$  によって HLA class I の発現増加が生じているものの、抗原認識がなされず CD8 陽性 T 細胞の活性化につながっていない可能性が考えられた。また CD8 陽性 T 細胞の発現が腫瘍中心部ではなく腫瘍浸潤先端部に多い傾向を認めたが、これは CTL として機能する CD8 陽性 T 細胞の発現が腫瘍浸潤先端部に集積することにより、HLA class I を介した細胞性免疫を誘導しているものと考えられた。以上のことから口腔扁平上皮癌において腫瘍浸潤先端部の HLA class I の発現レベルは有用な予後予測因子となり得ることが明らかとなった。今後の展望としては、口腔扁平上皮癌において腫瘍浸潤先端部の HLA class I の発現と予後との

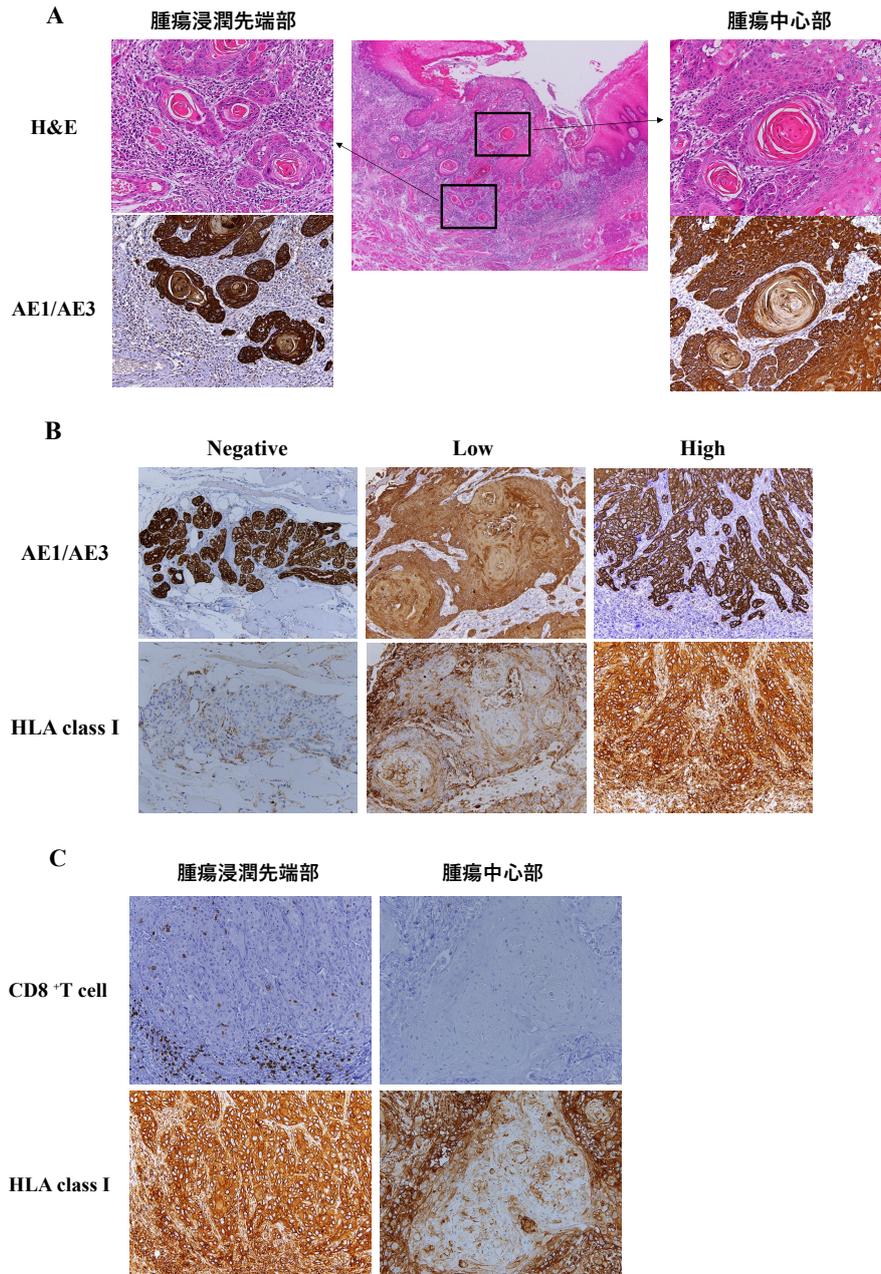


図1 A. 標本上の評価部位。腫瘍中心部、腫瘍浸潤先端部における発現を測定箇所を設定した。  
 B. HLA class I の免疫組織化学染色。HLA class I の発現については、陽性細胞の割合を High (>50%), Low (5 ~ 50%), Negative (<5%) の3群に分類して評価した。  
 C. CD8 陽性 T 細胞の免疫組織化学染色。CD8 陽性 T 細胞の発現については、200 倍の高倍率で陽性リンパ球数をカウントした。

関係が明らかとなり、免疫逃避機構の解明だけではなく、癌ペプチドワクチンや免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせたより有効な複合癌免疫療法の開発につながるものと考えられた。

#### 参考文献

1. Tsukahara T, Kawaguchi S, Torigoe T, Asanuma H, Nakazawa E, Shimozawa K, Nabeta Y, Kimura S, Kaya M, Nagoya S, Wadkutiga T, Yamashita T, Sato N. Prognostic significance of HLA class I expression in osteosarcoma defined by anti-pan HLA class I monoclonal antibody, EMR8-5. *Cancer Sci* 2006; 97: 1374-1380.

2. Kitamura H, Honma I, Torigoe T, Asanuma H, Sato N, Tsukamoto T. Down-regulation of HLA class I antigen is an independent prognostic factor for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 1269-1272.

#### 小池 和茂

略歴

2015年 北海道大学歯学部卒業

2020年 札幌医科大学大学院医学研究科卒業 (医学博士)

受賞歴

2021年 日本口腔科学会学術集会 Rising Scientist 賞

日本口腔外科学会 若手口腔外科医優秀論文賞