(35)

氏名(生年月日)　橋本悦子（ハシモト エツコ）
本籍
学位の種類　医学博士
学位授与の番号　乙第680号
学位授与の日付　昭和59年9月21日
学位授与の要件　学位規則第5条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**肝細胞癌における HLA 抗原に関する研究**
論文審査委員　（主査）教授　小幡　裕
（副査）教授　吉岡　守正，教授　串田つゆ香

論文内容の要旨

目的

肝細胞癌（以下 HCC）の成因としては，肝炎ウイルスの持続感染，アルコールの過飲，α_1アンチトリプシン欠損などがあげられ，形態学的には，これらの関与している肝硬変が，広い意味での前癌状態と考えられる．そして HCC には家族集積例があることより，HCC の発生には，免疫遺伝学的因子の関与が示唆されている．そこで本研究では，HCC を成因別に群別し，HLA 抗原をマーカーとして，免疫遺伝学的因子の関与を検討した．なお，HLA 抗原は，最近注目されている DR 座抗原，DR の supertypic antigens に関しても検索した．

対象ならびに方法

対象は，確診を得た血縁関係のない HCC 103例（男84例，女19例）であり，成因を考慮して，これらを次の4群に分けた．すなわち，HBs 抗原陽性・HBs 抗体陰性をB群（21例），HBs 抗原陰性・HBs 抗体陽性を抗体陽性群（22例），HBs 抗原陰性・HBs 抗体陰性で大酒家を除く非B群（34例）および，HBs 抗原陰性，HBs 抗体陰性で大酒家のアルコール群（26例）である．なお日本人健常者における HLA-ABC 座抗原203例，DR 座抗原，DR の supertypic antigens 176例を対照とした．HLA 抗原の同定は，末梢血を Ficoll-Conray 法で，リンパ球を分離し，ナイロンウールカラム法で t-Cell と B-cell に分離し，t-cell を用いて ABC 座抗原を，また B-cell を用いて DR 座抗原，DR の supertypic antigens をともに microlymphocytotoxicity 法により同定した．統計処理は，Yates の補正を加えた X^2検定によった．また X^2検定で有意差を認めたものに対しては，corrected P 値（Pc）も算出した．

成績

1）HCC 全例では Bw54が27.2%（対照，12.3%，$X^2=10.55$，$Pc<0.04$）Cwl が44.7%（対照25.1%，$X^2=12.04$, $Pc<0.02$）であり，この2種の HLA 抗原が推計学的に有意の高頻度を示した．また，DR4, MT3も，対照群に比べ軽度ではあるが，高率であった．

2）各群について検討すると，B群では，推計学的に有意差を認める HLA 抗原はないが，DRw9が対照群27.8%に比べ52.4%と高頻度で注目された．なお，eAg 陽性例（6例）と，eAb 陽性例（8例）の両群間には出現率に差は認めない．抗体陽性群では Bw55が18.2%（対照2.4%，$X^2=12.77$, $Pc<0.01$）であり，また非B群では，Bw35が41.2%（対照13.3%，$X^2=15.82$, $Pc<0.004$）でいずれも有意の高頻度を示した．さらに，非B群では Bw54が29.4%, DR4が58.8%と高率であり，Cwl, MT3も，軽度ながら高頻度であった．アルコール群では Bw54が34.6%（$X^2=9.07$, $Pc<0.09$）Cwl が53.8%（$X^2=9.35$, $Pc<0.09$）と有意な高頻度を示し，この群でも，DR4, MT3は，軽度ながら高率であった．

考案と結論

HCC を成因別に，B群，抗体陽性群，非B群，アルコール群に分け，HLA 抗原を同定して検討した．一般に，日本人においては，Bw54-Cwl-DR4-MT3は連鎖不平衡を示すハプロタイプとして知られており，いくつかの免疫異常性疾患との相関が認められている．HCC

全例においては，この，ハプロタイプと相関があるものと考えられた．そして，各群においてもこの傾向は認められ，特に非B群，アルコール群において著明であった．さらに，B群では，DRw9, 非B群ではBw35を高頻度に認めた．HCCの発症には，ウイルス感染と，それに続く免疫異常による肝病変と進展との関連が推測されているので，DRw9はB型肝炎ウイルス，Bw35は，非A非B型肝炎ウイルスと相関している可能性が示唆された．なお，抗体陽性群では，Bw55の高頻度を認めたが，この群は病因は複雑であり，今後の検討を要する．

以上より，HCCの発症に，HLA抗原の関与を示唆する成績が得られた．

論文審査の要旨

肝細胞癌の発生には種々の要因が推測されている．本論文はその一つとして免疫遺伝学的因子の関与について，HLA抗原の面から検討を加えBw54-Cw1-DR4-MT3のハプロタイプとの相関を明らかにしたものである．学術上価値ある論文と認める．

主論文公表誌

肝細胞癌におけるHLA抗原に関する研究
日本消化器病学会雑誌　第81巻　第5号
1201～1207頁（1984年5月5日発行）

副論文公表誌

1）虹彩毛様体炎を合併した潰瘍性大腸炎の1例
日消会誌　76（2）266～270（1979）

2）経口胆嚢造影剤の副作用について
胆と膵　1（8）1043～1049（1980）

3）慢性肝疾患とHLA抗原についての検討
消化器と免疫　12 171～174（1984）

4）急性肝炎
総合臨床　32 1137～1141（1983）

5）HBs抗原汚染事故症例に対する抗HBウイルスヒト免疫グロブリン（HBIG）の肝炎予防効果に関する検討
東女医大誌　53（1）26～36（1983）