

教育講演（Advanced Stage）開催のお知らせ

2022年9月10日
教育委員長 椎名 隆

教育委員会では、認定指導者や認定指導者をめざす方を対象とした教育プログラムとして、教育講演（Advanced Stage）を昨年（第29回）JSHI大会から開催しています。具体的には、教育項目一覧（MHC 28(2):73-74 2021）に記載されている指導者レベルの内容を大会参加者に提供してまいります。

第30回 JSHI大会におきましても下記の先生方から魅力的なご講演をいただくことになりました。MHCへのより深く理解していただくための有益なプログラムと自負しておりますので、奮ってのご参加をよろしくお願いたします。

以下に教育講演（Advanced Stage）の日程および講演要旨を記しますのでご参照ください。大会参加者であれば、どなたでもこの教育講演にご参加いただけます。また、本教育講演につきましては、大会終了後より10月末日までオンデマンド配信されますので、詳細は大会ホームページおよび参加マイページをご覧ください。

教育講演 1 Advanced Stage 9月18日（日）9:50～10:50 第二会場

座長： 土屋 尚之（筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学研究室）

演者1：HLAと疾患の関連解析に用いるロジスティック回帰分析と生存時間解析

大橋 順（東京大学大学院理学系研究科）

演者2：がんの免疫回避とHLA

森島 聡子（琉球大学大学院医学研究科、内分泌代謝・血液・膠原病内科学（第二内科））

HLA と疾患の関連解析に用いるロジスティック回帰分析と生存時間解析

大橋 順（東京大学大学院理学系研究科）

教育項目：指導者レベルキーワード「疾患関連解析」「統計的推測」

HLA と疾患の関連を調べるためにカイ2乗検定がよく使用される。カイ2乗検定は簡便であるが、年齢の影響などを考慮して解析を行うことができない。そのような場合に有用なのがロジスティック回帰分析である。一般的な回帰分析は、説明変数と量的（Quantitative）変数である目的変数の間の線形関係を仮定しており、一般線形モデル（Ordinary Linear Model）と呼ばれる。ロジスティック回帰分析（Logistic Regression Analysis）では、目的変数が疾患の有無といった質的（Qualitative）変数を解析の対象とし、一般化線形モデル（GLM：Generalized Linear Model）と呼ばれる。ロジスティック回帰分析では、複数の説明変数を扱うことができ、個人のHLA 遺伝子型だけでなく、年齢や性別を変数に含めて解析することができる。年齢や性別を含めることで、これらの因子を調整して疾患とHLA 遺伝子型の関連を評価することができる。また、ロジスティック回帰モデルを使用すると、各説明変数のオッズ比を求めることもできる。オッズ比は、目的変数への影響力を示す指標であり、オッズ比の値が大きいほど、その説明変数が1 単位増加することで、対象疾患に罹患しやすくなることを意味する。本講演では、ロジスティック回帰分析の数理やオッズ比について解説するとともに、HLA アリルと慢性B 型肝炎の関連を解析した研究事例を紹介する。また、希望される方にはGoogle が無料提供している、教育、研究を目的とした研究用ツールGoogle Colaboratory で実行可能（Google アカウントは必要）なロジスティック回帰分析用プログラムを配布する予定である。

がんの免疫回避と HLA

森島 聡子（琉球大学大学院医学研究科、内分泌代謝・血液・膠原病内科学（第二内科）

教育項目：指導者レベルキーワード「腫瘍免疫」

HLA は非自己由来のペプチドを結合して細胞表面上に提示し、T 細胞の抗原特異的免疫応答を誘導するために必須の分子である。がん細胞においては、腫瘍関連抗原やがん特異的なアミノ酸変異を伴うタンパク質（ネオ抗原）由来のペプチドがHLA 上に提示され、T 細胞の標的となる。がん細胞は発生初期の段階で免疫によって排除されるが、次第に排除されにくいがん細胞が発生し、がん細胞の発生と免疫系の排除が平衡に達した後に免疫から逃れたがん細胞が増殖し、臨床的に明らかな「がん」と診断される（cancer immunoediting）。

がん細胞におけるHLA 分子の発現低下や欠損は免疫回避と関連していると考えられる。非小細胞肺癌ではネオ抗原由来のペプチドが結合しやすいHLA に loss of heterozygosity(LOH)が生じやすいことが報告された(Cell. 2017;171:1259)。このことから、T 細胞の標的となるHLA にLOH が生じたがん細胞がT 細胞の免疫から逃れて選択され、腫瘍進展に繋がると推測される。近年、同種造血幹細胞移植においては、HLA 適合ドナーが見つからない場合HLA 半合致のドナーから移植が行われている。HLA 半合致移植後に再発した白血病細胞ではドナーと不適合のHLA ハプロタイプが欠失することが報告されており(N Engl J Med. 2009;361:478)、患者の不適合HLA に対するドナーのアロ免疫から回避した白血病細胞が再発に関わると考えられる。

HLA 遺伝子はヒトゲノムの中で最も多型に富み、がん細胞に生じるHLA 遺伝子異常を正確に検出することは難しいと考えられてきた。最も難治の血液がんの一つである成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)は、乳児期に母乳を介して感染したHTLV-1 が原因で発症し、宿主の免疫から回避したHTLV-1 感染細胞が腫瘍性に増殖すると考えられている。

我々は、ATL に生じるHLA 遺伝子異常の特徴を捉えることを目的に次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子全領域の解析を行った。その結果、ATL 急性型で高頻度にHLA 遺伝子の体細胞変異やLOH が生じていることが明らかとなった(Leukemia . 2021;35:2998)。

本教育講演では、がん細胞の免疫回避に関わると考えられるHLA の異常を中心に、最近の知見も含めて概説したい。