日本人胃癌とヒト主要組織適合性抗原 (HLA)

北里大学医学部内科

橋田 輝雄◇ 岡田 豊次 岡部 治弥

HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS (HLA) OF GASTRIC CANCER PATIENTS IN JAPAN

Teruo KITSUTA, MD, Toyoji OKADA, MD and Haruya OKABE, MD

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara

概要 本邦における死因で第1位を占める悪性新生物中、最も頻度の高い胃癌に関して、その発生要因の一つとして、遺伝因子関与の有無を検討する目的で、我々はHLA抗原をとりあげ、HLA抗原タイプと胃癌感受性との関連性を調べた。対象はHLA-A, B抗原に関して171名、内74名にHLA-DR抗原も検索した。対照は第8回国際ワークショップに用いられた非血縁日本人パネルで、HLA-A抗原は949名、B抗原は950名、DR抗原は884名である。HLA-A抗原には有意の差を示す抗原タイプを認めなかったが、HLA-B抗原に関してはB 15, HLA-DR抗原に関してはDR 5が胃癌患者に有意に増加していることがわかった。またB 15, DR 5両抗原を同時に持つ群についても、胃癌患者群に有意の増加を認めた。中でも、B 15とDR 5が共に女性胃癌患者に顕著な増加を示し、年齢別ではB 15で若年層その傾向が強く、DR 5は50才以上に有意の増加を認めた。またB 15, DR 5共に早期胃癌は対照群と比較して差がなかったが、進行胃癌では有意の増加が認められた。特にB 15に関しては、切除不能例が著明な増加を示した。進行胃癌のBorrmann分類では、B 15に関してBorr. 3に有意の増加、Borr. 4に増加傾向、DR 5に関してはBorr. 4に有意の増加を認めた。組織型分類では未分化型胃癌がB 15とDR 5に有意のかたよりを示した。

緒 言

世界各国で観察されている胃癌訂正死亡率の減少傾向は、胃癌発生頻度の最も高い日本でも1957年頃を頂点として、その後減少に転じ、各国と同様の傾向になつてきた¹⁾。その一つの大きな理由として、本邦では我々の食生活を始めとする環境要因の変化が考えられている。例えば、米国ハワイにおける日系一世に比べ二世の胃癌死亡率の著明な減少²⁾は、人種性よりも食生活と胃癌の関連性を強く示唆するものである。しかし一方、性年齢別に胃癌死亡率を検討すると、世界各国の死亡率の程度とは無関係に、胃癌は男性に多く発生するけれども、若年層では女性に多いという性比の逆転現象が認められる³⁾。また組織型別では、若

年男性は未分化型胃癌が多く、加齢と共に高分化型胃癌の比率が高まるのに対し、女性には未分化型胃癌が多く、これは若年のみならず中年の女性もそうである¹⁾⁴⁾。進行胃癌の肉眼型は、高令、特に男性ではBorr. 2が多く、若年および中年女性ではBorr. 3ないしBorr. 4が多い⁵⁾。こうした、単に環境要因のみでは説明できない事実も多々あり、遺伝的因子の関与も否定できない。

ヒトの主要組織適合性抗原 (HLA) は組織移植の免疫学的適合、不適合の現象に加えて、一部の疾患では疾患感受性に関連していること⁶⁾も理解されはじめてきた。そこでいま種々の疾患でこれが検討されていることは周知の通りである。我々は胃癌に関する発生要因の可能性の一つとして、HLA抗原をとりあげ、胃癌における疾患感受性をHLA抗原タイプとの関連性の面から検討した。

[昭和58年12月26日受稿]

対象および方法

HLA-A抗原とB抗原の検索には、1978年4月より1980年11月までに本院に入院ないし、外来受診した胃癌患者で、互いに非血縁であるものを対象とした。本籍地が神奈川県のは83名(49%)、東京都は49名(29%)、他道府県は39名で、計171名が検索された。全例ともに病理組織学的検査を施行した。HLA抗原タイプの分布に関する健康人対照には、第8回国際HLAワークショップにおいて登録された非血縁日本人パネルを利用し、これはHLA-A抗原について949名、HLA-B抗原について950名から構成されたものである。HLA-A、B抗原のタイピング手技は、末梢ヘパリン血よりFicoll-Conrey重層法で得たリンパ球を被験抗原細胞とし、それを1968年以来広く行なわれているNIH標準法であるmicrodroplet lymphocyte cytotoxicity testでタイピングした。タイピング用標準抗血清としては、東大、NIH、UCLAより提供された134種の血清を用い、HLA-A、B合わせて27抗原につき同定を行なった。

HLA-DR抗原の検索は1978年8月以後の74名の胃癌患者を対象にした。対照には第8回国際HLAワークショップで登録された日本人非血縁パネル884名を用いた。HLA-DRタイピング手技は、末梢ヘパリン血より得たリンパ球からnylon fiber columnでB細胞を分離し、そのB細胞を第8回国際ワークショップ法でタイピングした。標準抗血清は川崎市立井田病院とUCLAより提供された抗血清121種を利用し、10抗原について同定を行なった。

各抗原タイプに関する表現型頻度(phenotype frequency: PF)は、PF=同定された抗原タイプの数/検査された全人数で、遺伝子頻度(gene frequency: GF)は、 $GF = 1 - \sqrt{1 - PF}$ で、更に各抗原タイプにおける相対罹患危険率(relative risk: RR)は、 $RR = \text{同定された抗原タイプを持つ罹患患者数} \times \text{それ以外の抗原タイプを持つ健康人数} / \text{同定された抗原タイプを持つ健康人数} \times \text{それ以外の抗原タイプを持つ罹患患者数}$ の式に従って計算した。またHLA-A、B、DR抗原を一セット

Table 1. HLA-A locus phenotype and gene frequencies in patients with gastric cancer

Antigens	Control (N=949)			Gastric Cancer (N=171)		
	N	PF	GF	N	PF	GF
A 1	10	0.01	0.005	1	0.006	0.003
A 2	410	0.43	0.25	69	0.40	0.23
A 3	10	0.01	0.005	0	0	0
A 11	163	0.17	0.09	36	0.21	0.11
AW24	555	0.59	0.36	97	0.57	0.34
A 25	1	0.001	0.001	0	0	0
A 26	177	0.19	0.10	39	0.23	0.12
A 29	4	0.004	0.002	0	0	0
AW30	3	0.003	0.002	0	0	0
AW31	145	0.15	0.08	32	0.19	0.10
AW32	1	0.001	0.001	0	0	0
AW33	124	0.13	0.07	19	0.11	0.06

とみなした場合、それらの抗原を同時に持った症例の頻度(combined phenotype frequency: CPF)は、 $CPF = \text{セットの抗原を持つ罹患患者数} / \text{検査された全人数}$ の式によつて計算した。健康人と患者のPF間およびCPF間に差があるかどうかを見る有意差検定には、Yateの補正を加えた χ^2 検定法を利用し、 $p < 0.01$ を有意、 $p < 0.05$ を傾向ありと定義した。

結 果

1) HLA-A抗原と胃癌との関係 (Table 1)

HLA-A抗原に関しては、胃癌患者と健康人対照群との間に有意の差を示す抗原タイプは認められなかった。

2) HLA-B抗原との関係 (Table 2)

HLA-B抗原に関しては、B 15において、胃癌患者ではPF=0.29、健康人対照群ではPF=0.17であり、 $\chi^2=13.7$ 、 $p < 0.00022$ また全抗原数をかける事により修正したcorrected $p < 0.01$ 、RR=2.0と、胃癌患者に有意の増加を認めた。

3) HLA-DR抗原との関係 (Table 3)

HLA-DR抗原に関しては、DR 5で、胃癌患者はPF=0.14、健康人対照群はPF=0.04であり、 $\chi^2=12.2$ 、 $p < 0.0005$ 、corrected $p < 0.02$ 、RR=3.5と

Table 2. HLA-B locus phenotype and gene frequencies in patients with gastric cancer.

Antigens	Control (N=950)			Gastric Cancer (N=171)		
	N	PF	GF	N	PF	GF
B 5	348	0.37	0.20	78	0.46	0.26
B 7	108	0.11	0.06	16	0.09	0.05
B 8	2	0.002	0.001	1	0.006	0.003
B 12	122	0.13	0.07	21	0.12	0.06
B 13	38	0.04	0.02	2	0.01	0.006
B 14	2	0.002	0.001	0	0	0
B 15*	163	0.17	0.09	50	0.29	0.16
BW16	58	0.06	0.03	15	0.09	0.04
B 17	16	0.02	0.01	2	0.01	0.006
B 27	8	0.008	0.004	0	0	0
BW35	134	0.14	0.07	20	0.12	0.06
B 40	281	0.30	0.16	64	0.37	0.21
BW41	7	0.007	0.004	0	0	0
BW42	11	0.01	0.006	0	0	0
BW54	134	0.14	0.07	26	0.15	0.08

* $\chi^2=13.7$, $P<0.00022$, corrected $P<0.01$, $RR=2.0$

Table 3. HLA-DR locus phenotype and gene frequencies in patients with gastric cancer.

Antigens	Control (N=884)			Gastric Cancer (N=74)		
	N	PF	GF	N	PF	GF
DR 1	108	0.12	0.06	7	0.09	0.05
DR 2	318	0.36	0.20	25	0.34	0.19
DR 3	28	0.03	0.02	1	0.014	0.007
DR 4	366	0.41	0.24	37	0.5	0.29
DR 5*	38	0.04	0.02	10	0.14	0.07
DRW 6	80	0.09	0.05	11	0.15	0.08
DR 7	9	0.01	0.005	0	0	0
DRW 8	111	0.13	0.07	8	0.11	0.06
DRW 9	203	0.23	0.12	18	0.24	0.13
DRW6Y	210	0.24	0.13	8	0.11	0.06

* $\chi^2=12.2$, $P<0.0005$, corrected $P<0.02$, $RR=3.5$

なつて、胃癌患者に有意の増加が観察された。

4) 胃癌患者のHLA-B 15とDR 5の相互関係 (Table 4)

つぎにHLA-A, B, DR抗原を一セットとみなした場合、胃癌患者のB 15-DR 5 CPF=0.0541であつたのに対し、健康人対照群はB 15-DR 5 CPF=0.0068であつた。これは $\chi^2=10.41$, $p<0.005$, RR=8.4となり、胃癌患者にはこの組み合わせが有意に増加していることがわかつた。この成績から、B 15, DR 5両抗原所有者は、相対胃癌罹患危

除率においてB 15だけの所有者あるいはDR 5だけの所有者よりも、高いリスクを負っていることが理解された。また、B 15-DR 5以外のすべての組み合わせについては増加傾向を示すものは皆無であつた。

5) 性、年齢別検討 (Table 5)

HLA-A, B抗原を調べた171名の男/女比は1.6、うちHLA-DR抗原を調べた74名については1.5であつた。性別で胃癌患者を健康人対照群と比較すると、胃癌患者女性において、B 15, DR 5に有意の増加を認めたが(おのおの $p<0.001$, $p<0.01$)、男性患者は健康人対照群と変わらなかつた。またB 15-DR 5の組み合わせについても女性で増加傾向を認めた。さらに年代別検討ではB 15は50才以下と51才から70才までの群で有意に増加していた(おのおの $p<0.005$, $p<0.01$)。この年齢との関係

Table 4. The frequency of the combination of HLA-B 15 and DR 5.

	Control	Gastric Cancer
B15-DR5	0.0068	0.0541

$$\chi^2=10.41, P<0.005, RR=8.4$$

Table 5. Prevalence of HLA-B 15, DR 5 and the combination of HLA-B 15 and DR 5 in patients with gastric cancer according to sex and age.

B15

	Total	-50y.o.	51-70y.o.	71y.o.-
Male	26/106 (0.25)	8/33 (0.24)	15/55 (0.27)	3/18 (0.17)
Female	24/65 (0.37) ***	12/29 (0.41) *****	9/26 (0.35) *	3/10 (0.30)
Total		20/62 (0.32) ***	24/81 (0.30) **	6/28 (0.21)

DR5

Male	5/44 (0.11)	2/14 (0.14)	3/22 (0.14)	0/8 (0)
Female	5/30 (0.17) **	0/8 (0)	3/17 (0.18) *	2/5 (0.40) **
Total		2/22 (0.09)	6/39 (0.15) ***	2/13 (0.15)

B15-DR5

Male	2/44 (0.0455)
Female	2/30 (0.0667) *

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.005$ **** $P<0.001$

Table 6. Prevalence of HLA-B 15, DR 5 and the combination of HLA-B 15 and DR 5 in patients with gastric cancer according to stages.

	Early Gastric Cancer	Advanced Gastric Cancer		
		Resected	Non Resected	Total
B15	13/48 (0.27)	23/84 (0.27) *	14/39 (0.36) **	37/123 (0.30) ***
DR5	2/22 (0.09)	5/35 (0.14) *	3/17 (0.18) *	8/52 (0.15) ***
B15-DR5	0/22 (0)	2/35 (0.0571) *	2/17 (0.1176) ***	4/52 (0.0769) ***
	*P<0.05	**P<0.005	***P<0.001	

Table 7. Prevalence of HLA-B 15 and DR 5 in patients with gastric cancer according to Borrmann's classification.

	Borr.1	Borr.2	Borr.3	Borr.4
B15	0/1 (0)	1/13 (0.08)	16/40 (0.40) **	11/35 (0.31) *
DR5	0/1 (0)	1/3 (0.33)	1/18 (0.06)	5/12 (0.31) **
	*P<0.05	**P<0.001		

は女性患者だけにみられた現象で、とくに若年(50才以下)に強い傾向があつた ($p<0.001$)。しかし DR 5に関しては女性の51才から70才までの群で増加傾向、71才以上の群で有意の増加 ($p<0.01$) が認められ、B 15とはむしろ逆の関係になつていた。男女あわせてみると51才から70才の群だけが有意の増加を示した ($p<0.005$)。

6) 胃癌の進行度との関係 (Table 6)

つぎに胃癌を早期癌と進行癌に分け、おのおのを健康人対照群と比較してみた。早期胃癌では有意差を持つHLA抗原が認められず、さらに早期胃癌を陥凹型早期胃癌と隆起型早期胃癌に分けた検討でも、有意差を持つ抗原は浮上しなかつた。ところが、進行胃癌ではB 15, DR 5に有意の増加があり(おのおの $p<0.001$, $p<0.001$)、またB 15-DR 5の組み合わせにも同様の増加が観察された ($p<0.001$)。さらに進行胃癌を切除群と切除不能群に

分けて健康人対照群と比較を行なつた。B 15に関しては切除群に増加傾向、切除不能群に有意の増加 ($p<0.005$)、DR 5に関しては切除群、切除不能群共に増加傾向が認められた。B 15-DR 5の組み合わせに関しても同様に、切除群は増加傾向、切除不能群は有意の増加であつた ($p<0.001$)。

7) Borrmann分類との関係 (Table 7)

表在癌類似進行癌および分類不能癌は除き、進行癌をBorrmann分類に従つて分け、それを健康人対照群と比較した。B 15に関してBorr. 3で有意の増加 ($p<0.001$)、Borr. 4で増加傾向が認められた。DR 5に関してはBorr. 4で有意の増加があつた ($p<0.001$)。

8) 組織学的分類との関係 (Table 8)

生検は除き、切除あるいは剖検で組織学的な検討のできた症例を、分化型胃癌と未分化型胃癌に分類し、健康人対照群と比較した。未分化型胃癌

Table 8. Prevalence of HLA-B 15 and DR 5 and the combination of HLA-B15 and DR 5 in patients with gastric cancer according to histological classification.

	Differentiated type	Undifferentiated type
B15	16/62 (0.26)	25/82 (0.30) *
DR5	2/29 (0.07)	5/28 (0.18) *
B15-DR5	1/29 (0.0345)	2/28 (0.0714) *

*P<0.01

はB 15, DR 5およびB 15-DR 5の組み合わせのいずれの場合も有意に増加していることがわかった(おのおの $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$).

考 案

Burnet⁷⁾は、悪性腫瘍の発生機序に関して、免疫系には自己細胞と非自己細胞(癌細胞を含む)を識別し、非自己細胞を排除する免疫学的監視機構(immunological surveillance)が備っているが、この機構をくぐり抜けた癌細胞が癌の発生につながるという概念を想定している。この免疫学的監視機構において、中心的役割を果たすのはキラーT細胞である。またZinkernagel⁸⁾は、ウイルス感染細胞に対して応答するキラーT細胞が標的細胞上のウイルス関連抗原と主要組織適合性抗原を同時に認識し、その細胞破壊を行なう事をマウスで明らかにしている。腫瘍関連抗原と主要組織適合性抗原の間にも同様の関係のあることが考えられ、Edelman⁹⁾は実際に悪性腫瘍細胞がキラーT細胞によつて殺される実験事実を報告している。主要組織適合性抗原のあるタイプのうち、腫瘍特異抗原との結合能の点で欠陥のあるものが存在した場合には、腫瘍細胞は排除されないことになり、その結果腫瘍の増生は容易になるだろう。こうした関係が胃癌発生にあつても、おかしくないだろう。

我々の得た結果によると、B 15, DR 5の各タイプ、およびその組み合わせであるB 15-DR 5が胃癌患者で有意に増加していることが観察され、これらの抗原と胃癌感受性との間に関連のあることが示唆された。

しかし、B 15, DR 5の相対罹患危険率はおおの2.0, 3.5と軽度のものであり、B 15-DR 5の組み合わせのそれもたかだか8.4という程度であつて、日本人の強直性脊椎炎におけるB 27の300を越す¹⁰⁾といった高いものではなかつた。この事は、胃癌発生に対するHLA抗原の影響もそれ程強いものではなく、一要因としての可能性を示唆することにとどまるものであるだろう。例えば、性差の検討においてこの相関が特に女性に強いことよりを示していた点は、HLA抗原のみでは説明できないと考えられる。従来より指摘されている女性ホルモンとの関連などの複数の要因が関与していると推察されるのである。

B 15, DR 5の年代別検討で、B 15は50才以下を中心とした女性に多いのに対し、DR 5は51才以上の中高年にかたよりを示すことがわかつた。ところでDRタイピングができた女性患者の数は30名という比較的小数であつたために、この内DR 5を示したものは5例にすぎず、その範囲内での年齢別検討には無理があつたかもしれない。したがつて、DR 5に関する年齢別データ分析はさらに今後の調査にまきたいが、B 15に関しては相関が若年を中心に観察されたことは注目に値するだろう。もし胃癌発生に遺伝的背景を持つグループがあるとするれば、それは若年にかたよつていて差しかえないと考えられるからである。ただし、HLA-A, B抗原とHLA-DR抗原とは免疫学的機能が異なっており、前者は主としてキラーT細胞の標的抗原として働き、後者は主としてキラーT細胞の成熟を助けるヘルパーT細胞の標識抗原として働く

考えられている¹¹⁾ので、HLA-B抗原とHLA-DR抗原との間で相異なつた発生要因を分担していることはあり得るだろう。これが年齢の差として表われたのかどうかは現在では不明である。

双方の抗原タイプが未分化型の多いBorr. 3あるいはBorr. 4にかたよつていたこと、早期胃癌よりも進行胃癌に相関があることも注意を引く現象である。これら相関を示したグループの方こそ、胃癌発生の遺伝的要因の存在が考えやすいからである。ただし、胃癌の進行度との関係において、つぎの点は考慮しておかなければならないだろう。胃癌は、粘膜内癌の時期から、粘膜下組織層、固有筋層、漿膜下組織層、漿膜層と順に発展してゆくとは通常は考えられがちであるが、我々の扱つた症例が各時期の症例を均等に含んでいたという保証はない。例えば粘膜下早期胃癌、準早期胃癌、進行胃癌の平均年齢と病巣平均直径は坐標上で1直線ないし、2次曲線上にならぶけれども、粘膜内癌のみは粘膜下早期癌に比して高令に位置し、これは性状の異なつた胃癌である可能性もある¹⁾。またBorr. 4型胃癌のような浸潤性の強い胃癌では早期発見の困難な事から、早期胃癌と進行胃癌の中に含まれる割合が当然異なることも予想されるのである。進行胃癌を切除群と切除不能群に分けてみたところ、B 15に関しては非切除群により強いことが認められた。切除不能癌の年齢階級別構成は、若年者および中年から高年に至り漸次増加する2峰性で、若年者では女性の占める割合が多い事が知られている¹²⁾。後者の知見がB 15に関する我々の得た所見と一致することは興味深い。したがつて我々の患者についていうならば、年齢関係から切除不能例になつたというよりも、Borr. 3やBorr. 4の未分化型胃癌の予後不良性から切除不能になり、それが特にB 15と相関していたと推察されるのである。端的にいつて、B 15を持つ胃癌患者は予後の不良性と関連があると考えてよいのではないか。

組織型分類では、未分化型胃癌は女性、若年者に多く、分化型胃癌は男性、老人に多いといわれている⁴⁾。また分化型胃癌は腸上皮化性との強い

関係が示唆されており、化性頻度の高い国に多いタイプである¹³⁾。これらから分化型胃癌は環境要因による影響のより強い癌であること、未分化型胃癌は宿主要因のより強いものであることが想定されている。日本における胃癌の年次推移では訂正死亡率の減少に伴い、進行胃癌ではBorr. 2の比率の減少とBorr. 3, Borr. 4の比率の増加を認めている⁵⁾。したがつて、この胃癌の年次推移を組織型についていえば、欧米でそうであつたように⁴⁾¹²⁾¹⁴⁾、日本においても分化型胃癌の減少が胃癌減少の主因であつた¹⁵⁾。この事実は減少しない胃癌が宿主要因の強いものであることを物語つており、我々の報告はその宿主要因の一つとしてHLA抗原タイプがあるのだということを主張するものである。

現在までの胃癌患者とHLA抗原に関する報告は、HLA-A, B抗原に関し1973年にTakasugiら¹⁶⁾による白人胃癌、同年辻ら¹⁷⁾、1979年吉川ら¹⁸⁾による日本人胃癌、1980年Nomuraら¹⁹⁾によるHawaii日系人胃癌のものがあつた。いずれの報告も増加する抗原タイプを認めておらず、むしろ、辻等はB 5の低下($p < 0.0001$)、吉川らはBW 15 ($p < 0.025$)とBW 40 ($p < 0.05$)の低下を報告している。各施設での結果の相異の原因はいくつか考えられるだろう。第1に対象にした患者の選択によつて結果の異なつてくる事が予想される。吉川らは切除癌のみで検討しているが、切除不能癌を含めた検討が必要であることは、我々の検索から明らかである。第2にタイピングの技術面では、化学療法を行なつていない症例や、末期癌の患者のリンパ球は死亡しやすく、タンピングが疑陽性になりやすくなる。したがつて、治療前、状態の悪化する前に検査する必要があるだろう。第3に、用いた抗血清の問題もあげられる。各施設のB blank GFはTakasugiらは0.20、辻らは0.52、吉川らは0.27、Nomuraらは0.23と、我々の0.07に比べかなり高いものであつた。辻ら²⁰⁾は再度の検討で我々と同様にB 15の増加を認める報告をしているが、B blankは前報告に比し著明に少なくなつていた。

HLA-DR抗原に関する発表は本報告が最初の

ものである。前にも述べたように、免疫応答性を制御する遺伝子群はHLA-DR抗原遺伝子を中心にした領域にあると考えられているので、HLA-DR抗原タイプとの関連性を指摘することは、HLA-A, B抗原のそれに比べ重要であると思う。しかしHLA-DR抗原タイプには未公認のものも多く(DR blank GF 0.08)、またHLA-DR抗原遺伝子領域の詳細についても研究途上にある現状なので、この問題については今後さらに検討する必要性が残存しているだろう。

結 論

1) 日本人胃癌患者のHLA抗原を検討し、B 15, DR 5が胃癌に相関していることを観察した。

2) とくに胃癌女性患者に有意の増加が認められ、B 15は50才以下の年齢層にその傾向が強くなり、DR 5は50才以上に有意の増加を認めた。

3) B 15, DR 5共に進行癌と有意に相関していたが、早期癌との相関はなかつた。B 15に関しては、その内の切除不能例に著明な増加を認めた。進行癌のBorrmann分類ではBorr 3はB 15に有意の増加を、Borr 4はB 15に増加傾向、DR 5に有意の増加を認めた。

4) 組織型分類では未分化型胃癌がB 15とDR 5で有意の増加を認めたが、分化型胃癌では増加傾向も認めなかつた。

謝辞 稿を終えるにあたり終始御鞭撻、御助言をいただいた北里大学臓器移植 柏木登教授に感謝いたします。

文 献

- 1) 栗田英男：胃癌の臨床疫学。初版、金原出版、東京、1980。
- 2) Haenszel W and Kurihara M: Studies of Japanese migrants. I. Morality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 40: 43, 1968.
- 3) Wynne Griffith G: The sex ratio in gastric cancer and hypothetical considerations relative to aetiology. *Brit J Cancer* 22: 163, 1968.
- 4) Muñoz N and Asvall J: Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Intern J Cancer* 8: 144, 1971.
- 5) Nagayo T and Yokoyama H: Recent changes in the morphology of gastric cancer in Japan. *Intern J Cancer* 21: 407, 1978.
- 6) Svejgaard A, et al: HL-A and disease association—a survey. *Transpl Rev* 22: 3, 1975.
- 7) Burnet FM: Immunological recognition of self. *Science* 133: 307, 1961.
- 8) Zinkernagel RM and Doherty PC: Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 248: 701, 1974.
- 9) Edelman GM: Surface modulation in cell recognition and cell growth. *Science* 192: 218, 1976.
- 10) 谷本潔昭：シンポジウム。主要組織適合抗原系(HLA)と疾病。(3) リウマチ性疾患。日内会誌 68: 1391, 1979.
- 11) 柏木 登：HLA抗原—とくにD, DR抗原研究の最近の進歩—。代謝 16(臨時増刊号)「免疫'79」: 155, 1979.
- 12) 七海暁男, 中島哲二：切除不能胃癌からみた胃癌診断の問題点。日消誌 76: 653, 1979.
- 13) Muñoz N, et al: Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. *Intern J Cancer* 3: 809, 1968.
- 14) Muñoz N and Connelly R: Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Intern J Cancer* 8: 158, 1971.
- 15) 加藤 洋, 他：胃癌組織型の時代的推移—1955~1974年の切除胃癌症例の分析—。胃と腸 15: 19, 1980.
- 16) Takasugi M, et al: HL-A antigens in solid tumors. *Can Res* 33: 648, 1973.
- 17) Tsuji K, et al: HLA antigens and Ia antibody in the gastric cancer patient. Gerald P, et al, ed. *HLA and malignancy*, Alan R, Liss Inc, New York, 1977, p29.
- 18) 吉川謙蔵, 他：胃癌とHLA。癌の臨床 25: 1298, 1979.
- 19) Nomura A, et al: HLA antigens in stomach cancer. *Intern J Cancer* 25: 195, 1980.
- 20) 辻 公美, 他：消化器癌(胃と大腸)とHLA。最新医学 37: 1196, 1982.