

アクチャカナト アルグン

| | |
|---------|--|
| 氏名 | AKCAKANAT ARGUN |
| 学位 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 新大院博(医)第37号 |
| 学位授与の日付 | 平成17年 3月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 博士論文名 | NY-ESO-1 expression and its serum immunoreactivity in esophageal cancer (食道癌における癌精巢抗原 NY-ESO-1発現と患者 血清免疫応答) |
| 論文審査委員 | 主査 教授 青柳 豊 副査 教授 畠山 勝義 副査 教授 内藤 眞 |

博士論文の要旨

目的 切除不能、転移性食道癌患者は現状の治療法では十分な生存延長を得ることができない。そのため癌特異抗原を用いた癌ワクチン療法の開発が待ち望まれている。NY-ESO-1は食道癌患者の血清を用いて同定された癌精巢抗原であり、食道癌患者の癌ワクチンとして期待される。本抗原に対する血清陽性患者あるいは本抗原を発現する腫瘍を持つ患者は良い治療対象になる可能性を持つが、実際どのくらいの患者で血清反応がみられるかあるいはどのくらいの頻度で腫瘍に発現が認められるかは明らかではない。本研究は食道癌患者における癌精巢抗原 NY-ESO-1 への抗体反応状態と腫瘍における NY-ESO-1 抗原発現を分析し、NY-ESO-1 抗原の特異的免疫療法への応用の可能性を明らかにすることを目的とする。

方法 1998年6月から2003年3月の間に100名の食道癌患者が新潟大学医学部附属病院で治療された。この100名から他臓器重複癌患者17名と血清採取前に術前化学療法などの治療が行われた14名を除外し、残りの69名の食道癌患者を本研究の対象とした。患者血清において、NY-ESO-1に対する抗体産生の有無をウエスタン・ブロッティング法を用いて分析した。また、これらの患者から得られた腫瘍56サンプルにおいてNY-ESO-1抗原の発現を免疫組織化学法により分析した。ウエスタン・ブロッティング法における標準抗原にはLudwig 癌研究所より供与されたSK-MEL-37細胞の細胞溶解液を、また、免疫組織染色には抗NY-ESO-1マウスモノクローナル抗体 (Zymed Laboratories 社)を用いた。

結果 食道癌56サンプル中18サンプル(32%)においてNY-ESO-1抗原の発現が認められた。陽性18腫瘍のうち8例においては腫瘍細胞の5~50%に、10例においては50%以上の腫瘍細胞がNY-ESO-1陽性であった。NY-ESO-1蛋白の発現は細胞質に認められた。NY-ESO-1特異的血清免疫反応は9名の患者(13%)に認められ、うち8名はステージⅢ/Ⅳの進行癌症例であった(ステージ0/Ⅰ/Ⅱ vs. ステージⅢ/Ⅳ、 $p=0.07$)。患者年齢や性、腫瘍深達度やリ

リンパ節転移の有無など NY-ESO-1 特異的血清反応と有意な関連を示す臨床病理学的特徴は見出されなかった。9名の血清陽性患者のうち5名において腫瘍の免疫組織学的検査が可能であったが、5名中3名が NY-ESO-1 抗原発現陽性であり、2名が陰性であった。生存曲線分析では特異血清陽性患者の3年生存率は50%、陰性患者の3年生存率は61%であり、両者に統計学的に有意な違いは認められなかった。

考察 統計的に有意ではなかったものの、NY-ESO-1 抗原に対する特異抗体はステージⅢ/Ⅳの進行例に認められる傾向にあった。これは腫瘍抗原量が多いということや、患者が長期にわたって抗原刺激を受けることによるのかもしれない。食道癌は体力低下を伴い免疫学的寛容を引き起こすことが懸念される。しかしながら、液性免疫ではあるものの、かなりの進行例においても特異的免疫が惹起されていた。また、NY-ESO-1 発現は約3分の1の例において陽性であった。これらは NY-ESO-1 の強い抗原性と標的分子としての妥当性を示す結果と言える。

結論 NY-ESO-1 に対する液性免疫応答は高度進行癌患者においても生じていた。進行食道癌に対する癌ワクチン療法において NY-ESO-1 は良い抗原候補になるものと思われる。

審査結果の要旨

切除不能、転移性食道癌患者は現状の治療法では十分な生存延長を得ることができないため癌特異抗原を用いた癌ワクチン療法の開発が待ち望まれている。

本研究では69名の食道癌患者を対象とし、癌ワクチンの候補分子として癌・精巢抗原 NY-ESO-1 の可能性につき検討を行った。

NY-ESO-1 に対する抗体産生の有無はウエスタン・ブロッティング法を用いて分析した。また、これらの患者から得られた腫瘍56サンプルにおいて NY-ESO-1 抗原の発現を免疫組織化学法により分析した。

食道癌56サンプル中18サンプル(32%)において NY-ESO-1 抗原の発現が認められた。NY-ESO-1 特異的血清免疫反応は9名の患者(13%)に認められ、うち8名はステージⅢ/Ⅳの進行癌症例であった。特異抗体陽性、陰性患者の3年生存率はそれぞれ、50%、61%であり、両者に統計学的に有意ではなかったが NY-ESO-1 に対する液性免疫応答は高度進行癌患者においても生じていた。以上、本研究は進行食道癌に対する癌ワクチン療法の候補抗原として NY-ESO-1 の可能性を示したものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。