



Title	NY-ESO-1 antibody as a novel tumour marker of gastric cancer
Author(s)	Fujiwara, S
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26322
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

〔論文題名〕 NY-ESO-1 antibody as a novel tumor marker of gastric cancer
(胃癌の新規腫瘍マーカーとしてのNY-ESO-1抗体反応)

専攻名：外科系臨床医学専攻

氏名：藤原 進一

〔目的〕

胃癌は治癒切除後に再発をきたす症例や化学療法に抵抗性を示す症例も多く、その予後は未だ不良である。胃癌の早期発見や再発予測は重要な課題の一つであるが、胃癌に特異的なマーカーは存在しない。胃癌の治療効果の検討にはCEAやCA19-9などの既存の腫瘍マーカーを組み合わせる判断しているが、その有用性は未だ十分とは言えず新たなマーカーの開発が必要である。NY-ESO-1抗原は種々の腫瘍に発現を認めるが正常組織には発現しない腫瘍精巢抗原の一つである。なかでもNY-ESO-1は免疫原性が強く、NY-ESO-1抗原陽性腫瘍を持つ患者体内において、NY-ESO-1抗体が自然誘導されることが種々の癌腫で報告されているが、胃癌における報告は少ない。本研究では、血清中 NY-ESO-1抗体反応が胃癌における有用な腫瘍マーカーとなりうるかを検討することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

胃癌症例363例(ステージⅠ176例、ステージⅡ45例、ステージⅢ67例、ステージⅣ75例)の治療前の血清を用い NY-ESO-1抗原に対する抗体産生の有無をELISAを用いて解析し、その頻度を既存の腫瘍マーカーである CEAやCA19-9と比較した。またNY-ESO-1抗体反応の推移が胃癌の再発予測、治療効果判定に有用かを検討するために、抗体産生が認められた41例中25例について治療前後での抗体反応を経時的に計測した。一方でNY-ESO-1発現胃癌と患者体内におけるNY-ESO-1抗体産生の関係を解析するために60例の胃癌(ステージⅠ12例、ステージⅡ12例、ステージⅢ20例、ステージⅣ16例)に対してPCR、免疫染色を用いたNY-ESO-1発現解析を行うとともに血清中の抗体反応を調べた。

抗体産生は胃癌症例363例中41例(11.1%)に見られ、抗体産生率はステージが進行すると上昇した(ステージⅠ・Ⅱ3.6%、ステージⅢ・Ⅳ23.2%)。既存の腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)の陽性率は全症例で28.4%であり、ステージⅢ・Ⅳでは45.8%であった。これらの腫瘍マーカーにNY-ESO-1抗体の陽性率を組み合わせる解析した結果、全症例で5.8%、ステージⅢ・Ⅳで11.2%のマーカーとしての上乗せ効果が見られた。次にNY-ESO-1抗体反応が胃癌において再発予測に有用かを検討するために抗体産生がみられた41例中25例(根治切除16例、非切除9例)について治療前後での抗体反応の推移を観察した。その結果、根治切除を行った16例(無再発14例、再発2例)全例で術直後に抗体価の減弱を示し、うち無再発14例では長期追跡可能であった全症例(12例)で抗体反応が陰性化した。再発2例では観測しえた時点では陰転化することなく、再発とともに再増強した。一方、切除不能及び再発症例9例においては、全例化学療法を行い、腫瘍の部分的縮小を示した症例もみられたものの、抗体反応は減弱せず強い反応が全経過を通じて維持された。

次に胃癌症例60例に対して腫瘍内NY-ESO-1抗原の発現と患者血清中のNY-ESO-1抗体産生の関係を調べた。RT-PCR法と免疫染色法にて解析した結果、各6例と19例、計25症例(41.7%)がNY-ESO-1抗原陽性であり、RT-PCR陽性6例は免疫染色も陽性であった。抗体産生は9例に観測され、うち8例は腫瘍組織にNY-ESO-1抗原の発現が見られた。免疫染色による染色形式は非常に不均一な染色形式を全症例で示した。

〔総括〕

胃癌においてNY-ESO-1抗体反応が腫瘍マーカーとなりうるかを検討した。胃癌症例ではNY-ESO-1抗原の発現率及び抗体産生率は高く、NY-ESO-1抗体反応は既存の腫瘍マーカーと組み合わせる場合、胃癌診断への有用性が示唆された。またNY-ESO-1抗体反応の経時的な計測は治癒切除後の再発予測に応用可能であると考えられた。以上より、NY-ESO-1抗体反応は胃癌における新たな腫瘍マーカーとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤原進一

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 野口 眞三郎
	副 査 大阪大学教授 竹 田 潔

論文審査の結果の要旨

NY-ESO-1 は腫瘍精巢抗原の一つであり種々の腫瘍に発現を認める。また免疫原性が強く正常組織には発現しないため癌免疫療法の標的分子となっており NY-ESO-1 発現癌患者体内で NY-ESO-1 に対する抗体が誘導されることがある。しかしその頻度は高くない。一方胃癌についての NY-ESO-1 発現率や抗体産生率の報告はない。今回我々は 363 例の胃癌症例に対し NY-ESO-1 に対する抗体産生の有無を解析し 60 例に対し抗原発現解析を行った。また抗体産生が認められた症例で治療前後での抗体反応の推移を観察した。抗体産生は 363 例中 41 例に見られ進行したステージで産生率が高かった。根治切除後無再発症例では抗体反応は全例術後陰性化の傾向を示したが再発症例では陰性化することなく再発と共に増強した。切除不能症例では治療前後で強い抗体反応が維持された。抗原発現は 60 例中 19 例に見られ抗原陽性者で高率に抗体産生が見られた。以上の結果から胃癌において NY-ESO-1 抗体反応は新たな腫瘍マーカーとなる可能性が示唆されたことを示した本論文は学位の授与に値すると考えられる。