

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | NY-ES0-1 Expression and Immunogenicity in Malignant and Benign Breast Tumors      |
| Author(s)    | 杉田, ゆりか   |
| Citation     |   |
| Issue Date   |   |
| Text Version | none  |
| URL          | <a href="http://hdl.handle.net/11094/45973">http://hdl.handle.net/11094/45973</a> |
| DOI          |   |
| rights       |   |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | すぎた なかむら ゆりか<br>杉田 (中村) ゆりか  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (医学)  |
| 学位記番号      | 第 19053 号  |
| 学位授与年月日    | 平成 16 年 10 月 21 日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第 4 条第 2 項該当   |
| 学位論文名      | NY-ESO-1 Expression and Immunogenicity in Malignant and Benign Breast Tumors<br>(悪性および良性の乳腺腫瘍における NY-ESO-1 の発現と免疫原性) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 門田 守人<br><br>(副査)<br>教授 金倉 讓 教授 青笹 克之   |

### 論文内容の要旨

#### [ 目 的 ]

NY-ESO-1 は、食道癌より SEREX 法 (serological analysis of recombinant cDNA expression libraries of human tumors with autologous serum) を用いて同定された、腫瘍特異抗原である。NY-ESO-1 抗原を発現する悪性黒色腫患者では、末梢血液中に NY-ESO-1 特異的な液性および細胞性免疫の自然誘導が確認されており、NY-ESO-1 が強い免疫原性を有する証しと考えられる。

そこで、乳腺腫瘍に対する癌ワクチンとして、NY-ESO-1 抗原の応用が可能であるかどうか検討する目的で、乳腺腫瘍での NY-ESO-1 抗原の発現を mRNA および蛋白レベルで解析し、さらに患者体内における NY-ESO-1 特異的免疫反応の誘導を検索した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

悪性乳腺腫瘍 88 症例、良性乳腺腫瘍 (病変) 31 症例を対象とし、腫瘍内の NY-ESO-1 抗原の発現を解析した。悪性乳腺腫瘍において、NY-ESO-1 mRNA の発現を conventional RT-PCR 法と real-time PCR 法を用いて解析したところ、88 例中 37 例 (42%) が陽性であった。また蛋白の発現を免疫組織染色法を用いて解析したところ、55 例中 1 例 (1.8%) に陽性染色が見られた。また Western blot 法でも、この症例でのみ陽性のバンドが認められた。Real-time PCR 法を用いた NY-ESO-1 mRNA 定量解析でも、この症例は高値を示した。患者血清について、recombinant protein を用いた ELISA 法で NY-ESO-1 特異的抗体産生を解析したところ、62 例の患者のうち 1 例で陽性を示し、その患者も NY-ESO-1 mRNA と免疫染色が共に陽性の症例であった。さらに、この症例の末梢血中の NY-ESO-1 特異的細胞傷害性 T 細胞の活性を、NY-ESO-1 recombinant adeno virus および vaccinia virus を用いた IFN- $\gamma$  ELISPOT 法を用いて解析したところ、CD8 陽性 T 細胞による NY-ESO-1 特異的反応性 IFN- $\gamma$  産生が認められた。

良性乳腺腫瘍 (病変) においても同様の解析を行ったところ、驚いたことに NY-ESO-1 mRNA は 31 例中 21 例 (68%) において陽性で、高頻度に発現していることが判明した。しかし、定量値は悪性腫瘍に比し低値であった。免疫組織染色法では陽性染色は見られなかったが、Western blot 法では 1 例のみ陽性のバンドが認められた。この患者血清中には、NY-ESO-1 特異的抗体産生は見られなかった。

悪性乳腺腫瘍症例で、臨床・病理学的因子と NY-ESO-1 mRNA 発現の有無との相関を解析したところ、histological grade の高い症例および estrogen receptor 陰性の症例で NY-ESO-1 mRNA 発現頻度の高い傾向が見られたが、有意

差はなかった。

[ 総 括 ]

悪性乳腺腫瘍において、NY-ESO-1 抗原の発現は 42%と高頻度であった。さらに、*NY-ESO-1* mRNA 高発現の腫瘍を持つ患者体内で、NY-ESO-1 特異的免疫反応が既に惹起されている症例の存在が明らかとなった。このことより NY-ESO-1 抗原を発現する悪性乳腺腫瘍患者に対し、NY-ESO-1 抗原の投与により NY-ESO-1 特異的免疫反応を惹起する癌ワクチン療法が、有効である可能性が示された。一方、NY-ESO-1 蛋白の発現を 1 例でしか確認できなかった事について、さらなる蛋白発現検索方法の検討が必要である。

また、良性乳腺腫瘍（病変）においても NY-ESO-1 の発現が見られた。NY-ESO-1 抗原を始めとする MAGE 抗原などは癌精巣抗原と呼ばれ、癌以外の正常組織では免疫系から隔絶された精巣でのみ発現していると報告されており、良性疾患での発現報告は初めてである。今後の NY-ESO-1 抗原および良性乳腺腫瘍（病変）両者のさらなる解析が待たれる。

### 論文審査の結果の要旨

NY-ESO-1 は、食道癌より SEREX 法を用いて同定された腫瘍特異抗原である。SEREX 法とは、腫瘍組織から作られた cDNA ライブラリーを元に蛋白を発現させ、同一患者血清中の抗体によるスクリーニングにて、腫瘍抗原を発見する方法である。欧米で悪性黒色腫における解析が多くなされ、NY-ESO-1 を用いた癌ワクチン療法がすでに臨床応用されている。今回、NY-ESO-1 抗原が乳腺腫瘍に対する癌ワクチン療法に応用できるか検討する目的で研究を行った。

乳腺腫瘍組織内 NY-ESO-1 mRNA の発現は、悪性腫瘍 88 例中 37 例（42%）、良性腫瘍 31 例中 21 例（68%）と高頻度に発現がみられ、また NY-ESO-1 蛋白の発現は悪性乳腺腫瘍 1 例、良性乳腺腫瘍 1 例においてみられた。さらに NY-ESO-1 蛋白を発現していた悪性乳腺腫瘍患者血液中には、NY-ESO-1 特異的抗体産生および NY-ESO-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の存在が確認された。これらの結果は、NY-ESO-1 抗原を用いた癌ワクチン療法が乳腺腫瘍患者に対しても適応となりうることを示している。

以上の研究は、乳腺腫瘍への新しい治療法として多大な貢献をするものと考えられ、学位の授与に値すると認める。