Osaka University Knowledge Archive

Title	NY-ESO-1 Expression and Immunogenicity in Esophageal Cancer
Author(s)	藤田, 正一郎
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46151
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏　　名　藤田正一郎（ふじた しょういちろう）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　19767　号

学位授与年月日　平成17年8月25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 Esophageal Cancer
（食道癌におけるNY-ESO-1の発現と免疫原性）

論文審査委員　（主査）
教　授　門田　守人
（副査）
教　授　青笹　克之　　教　授　宮坂　昌之

論文内容の要旨

〔目　　的〕

食道癌は近年の各種治療の進歩にもかかわらず、依然として予後不良な癌の一つで新しい治療法が待ち望まれている。癌ワクチン療法は近年注目される免疫療法の一つで、使用される腫瘍抗原には、腫瘍特異的に発現し、免疫原性が強く、その発現頻度が高いことなどが理想的な条件として求められる。腫瘍特異抗原 NY-ESO-1 は、癌・精巣（Cancer/Testis : CT）抗原の一つで、癌ワクチン療法に使用される抗原の有力な候補として種々の癌腫で検討され、悪性黒色腫ではすでに多くの臨床試験が行われている。今回我々は、食道癌に対して NY-ESO-1 を用いた癌ワクチン療法の適応の可能性を探るため、食道癌組織中の NY-ESO-1 発現および患者体内における NY-ESO-1 特異的免疫反応について解析した。

〔方法ならびに成績〕

方法：2000年から2002年の間に手術を施行した食道癌患者123例を対象とし、切除組織および末梢血液の使用に対し同意を得た後、以下の実験を行った。切除腫瘍組織及び正常食道組織内の *NY-ESO-1* mRNA の発現を conventional RT-PCR 法および real-time PCR 法にて、蛋白の発現を NY-ESO-1 特異抗体を用いた免疫組織染色法と Western blot 法にて解析した。さらに、これら発現を臨床的な背景・所見と比較検討した。また患者体内における NY-ESO-1 抗原に対する特異的免疫反応は、まず NY-ESO-1 蛋白を用いた ELISA 法にて血清中抗 NY-ESO-1 抗体を測定した。次いで、NY-ESO-1 特異的反応性 CD8 T 細胞を NY-ESO-1 遺伝子を組み込んだアデノウィルスおよびワクチニアウィルスを用いた INF-γ ELISPOT 法を用いて解析した。

成績：非癌部食道組織では NY-ESO-1 の発現は見られなかった。食道癌組織における NY-ESO-1 の発現頻度は RT-PCR 法で 33%（41/123）に、免疫組織染色法で 41%（26/64）であった。*NY-ESO-1* mRNA の発現が確認された症例のうち 88%（21/24）で NY-ESO-1 蛋白の発現が見られた。また、免疫組織染色法にて染色される腫瘍細胞の占める割合を *NY-ESO-1* mRNA コピー数と比較すると、染色される割合の多い症例ほどコピー数が多かった。Western blot 法による解析においても、免疫染色陽性の組織中に、NY-ESO-1 蛋白と同じ分子量 22 kDa の位置に反応する band が確認できた。食道癌における NY-ESO-1 の発現性を臨床病理学的因子と比較すると、1）NY-ESO-1 発現陽性例は、組織型では高・中分化型で 53%（21/40）、低分化型で 13%（3/24）と分化度の高い腫瘍で有意に高頻度に認められ

た（p＝0.0034）。2）NY-ESO-1 発現例は Stage Ⅰ、Ⅱ症例で 24%、StageⅢ、Ⅳ症例で 43%と病理学的進行度の進んだ症例で高頻度に認められる傾向にあった（p＝0.273）。3）進行症例に発現の多い傾向を示すにもかかわらず、NY-ESO-1 発現陽性例の 3 年生存率は 75%と、NY-ESO-1 陰性例の 50%に比して高い傾向が見られた（p＝0.0962）。一方、NY-ESO-1 特異的免疫反応の解析では、食道癌患者 51 症例中 2 症例の体内において抗 NY-ESO-1 抗体の産生が確認できた。いずれの症例の食道癌組織中においても *NY-ESO-1* mRNA と NY-ESO-1 蛋白の発現が見られた。このうち末梢血における細胞性免疫反応の解析が可能であった 1 例において、NY-ESO-1 抗原を発現させた細胞に対して INF-γ を産生する NY-ESO-1 特異的反応性 CD8 T 細胞の存在が INF-γ ELISPOT 法にて確認された。NY-ESO-1 抗原を発現しない食道癌患者末梢血中からは、NY-ESO-1 反応性 CD8 T 細胞の存在は見られなかった。

〔 総　　括 〕

食道癌患者において、腫瘍特異抗原 NY-ESO-1 は、蛋白および mRNA レベルで約 1/3 と高頻度に発現されていた。また、NY-ESO-1 発現腫瘍を持つ患者体内において NY-ESO-1 特異的細胞性および液性免疫が自然誘導されている症例が見られた。これらの結果は、食道癌に対する NY-ESO-1 を用いた癌ワクチン療法の可能性を示唆するものであり、今後の臨床応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

食道癌は各種治療の進歩にもかかわらず、依然として予後不良な癌の一つで、腫瘍特異抗原を用いたワクチン療法はこれら予後不良癌に対する治療法として近年注目されている。使用される腫瘍抗原には、腫瘍特異的に発現し、その発現頻度が高く、免疫原性が強いことが理想的な条件として求められる。本研究は、いまだ包括的な検討がなされていない食道癌での NY-ESO-1 発現及び、患者体内における NY-ESO-1 特異的免疫反応について解析することにより、食道癌に対して NY-ESO-1 を用いた癌ワクチン療法の適応の可能性を探ることを目的として行った。

食道癌患者 123 例を対象とした。*NY-ESO-1* mRNA の発現頻度は RT-PCR 法で 33%に、蛋白の発現は免疫組織化学染色法（IHC）で 41%に発現が見られた。非癌部食道組織では発現が見られなかった。IHC で染色される癌組織の割合と real time PCR による *NY-ESO-1* mRNA コピー数とを比較すると染色される割合の多い症例ほど、発現する mRNA コピー数が多い傾向が見られた。NY-ESO-1 発現陽性例は、組織型では高・中分化型の分化度の高い腫瘍で有意に高頻度に認められ（p＝0.0034）、病理学的進行度の進んだ症例で高頻度に認められる傾向にあった。また NY-ESO-1 発現陽性例の 3 年生存率は 75%と、陰性例の 50%に比して高い傾向が見られた（p＝0.0959）。一方 NY-ESO-1 抗原を発現する食道癌患者末梢血中から、抗 NY-ESO-1 抗体産生が ELISA 法で 2 例確認でき、そのうち 1 例につき NY-ESO-1 特異的反応性 CD8 T 細胞の存在が INF-γ ELISPOT 法にて確認された。NY-ESO-1 抗原を発現しない食道癌患者末梢血中からは、NY-ESO-1 反応性 CD8 T 細胞を検出できなかった。

食道癌患者において、NY-ESO-1 は、1/3 以上と高頻度に発現していた。また NY-ESO-1 特異的細胞性および液性免疫が自然誘導されている症例が存在した。これらの結果は、食道癌に対する NY-ESO-1 を用いた癌ワクチン療法の可能性を示唆するものであり、学位の授与に値すると考えられる。