

Title	Serum Anti-BPAG1 Auto-Antibody Is a Novel Marker for Human Melanoma
Author(s)	新保, 敬史
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58139">https://hdl.handle.net/11094/58139</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【20】

氏名	新保敬史
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第24171号
学位授与年月日	平成22年9月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病態制御医学専攻
学位論文名	Serum Anti-BPAG1 Auto-Antibody Is a Novel Marker for Human Melanoma (新規悪性黒色腫マーカーとしての血清抗BPAG1自己抗体)
論文審査委員	(主査) 教授 金田 安史 (副査) 教授 細川 互 教授 野口眞三郎

### 論文内容の要旨

#### 〔 目 的 〕

悪性黒色腫は、最も治療困難な皮膚腫瘍のひとつである。転移の認められる進行例での5年生存率は2割以下であり、早期発見・早期治療が重要である。悪性黒色腫マーカーとして、gp100、MART-1、tyrosinaseなどが知られているが、おもに進行例で発現が高く、早期悪性黒色腫マーカーとしては不十分であり、新規悪性黒色腫診断マーカーが必要とされている。そこで我々は、血清中自己抗体を用いた腫瘍マーカースクリーニングシステムを開発し、血清抗bullous pemphigoid antigen 1 (BPAG1) 自己抗体を新規悪性黒色腫マーカーとして同定した。さらに悪性黒色腫患者を対象とした臨床研究により、抗BPAG1自己抗体の臨床的意義を検討した。

#### 〔 方法ならびに成績 〕

一本鎖抗体を用いた腫瘍自己抗体スクリーニングシステムにより、悪性黒色腫担癌マウスモデルにおいて抗bpag1抗体が産生されることを見出した。具体的にはマウス悪性黒色腫細胞に親和性を有する一本鎖抗体ライブラリーを結合させたニトロセルロース膜に、同細胞より抽出したタンパク質溶液を反応させ、膜上に形成された一本鎖抗体と腫瘍タンパク質複合体を担癌マウス血清中自己抗体により検出した。

BPAG1はケラチノサイトにおいて発現し、皮膚基底膜の形成を担っているが、メラノーマでの発現は知られていない。ヒトメラノーマ細胞株(A375、G361)においてPCR法、ウエスタンブロット法により検討したところBPAG1の発現を

認めた。

次に悪性黒色腫患者を対象とした臨床研究を行った。55名の悪性黒色腫患者（男性24人、女性31人）、27名の健常者ボランティア（男性15人、女性12人）の血清抗BPAG1自己抗体をELISA法により測定した。抗体量を示すIndex値は健常者ボランティア群（ $1.64 \pm 0.27$ ）、悪性黒色腫患者群（ $3.47 \pm 0.40$ ）であり、悪性黒色腫患者血清中の抗体量は有意に増加していた。また健常者ボランティア群のIndex値の最大値をカットオフ値として、悪性黒色腫患者群における自己抗体の陽性率を検討したところ、全悪性黒色腫患者群では23.6%（13/55）、早期悪性黒色腫群（in situ、ステージ1、2）では33.3%（6/18）、進行期悪性黒色腫群（ステージ3、4）では18.9%（7/37）であった。

#### 〔 総 括 〕

本研究により、血清抗BPAG1自己抗体は、悪性黒色腫の病期に依らず検出されるマーカーであり、診断マーカーとしての臨床的意義の高いことを明らかにした。それにより考案した新規腫瘍マーカースクリーニングシステムの有用性も示した。

### 論文審査の結果の要旨

悪性黒色腫は、転移能の高い腫瘍であり、未だ進行例に対する有望な治療法は確立されていない。転移を認めない患者に対しては外科的切除が有効であり、五年生存率は九割を超える。悪性黒色腫治療においては、早期発見が極めて重要である。診断では視診が最も重視され、免疫組織学的手法を用いたS100蛋白やHMB-45の検出も診断に用いられる。また血清腫瘍マーカーとして、5-S-cysteinyldopaやmelanoma inhibitory activityなども知られているが、これらは一般的に進行例での上昇が顕著であり、早期診断には有効ではない。申請者は、悪性黒色腫早期診断法の確立を目指し、革新的な血清中腫瘍自己抗体スクリーニング法を開発し、新規腫瘍マーカーの同定を試みた。

まず申請者が開発した一本鎖抗体を用いた腫瘍自己抗体スクリーニング法を悪性黒色腫担癌マウスモデルに適用し、担癌マウス血清中に抗bullous pemphigoid antigen 1 (bpagl)抗体が産生されることを見出した。次に悪性黒色腫患者を対象とした臨床研究を行ない、血清中抗BPAG1抗体が、健常ボランティア群に比して悪性黒色腫患者群において有意に上昇していることを明らかにした。また悪性黒色腫患者群における自己抗体の陽性率は、全悪性黒色腫患者群で23.6%、早期悪性黒色腫群で33.3%、進行期悪性黒色腫群では18.9%であり、早期悪性黒色腫診断に有望であることを示した。

この研究は国内外で高い評価を受けており、今後の臨床応用も期待される。従って学位に値するものと認める。