

学位論文要旨

氏名 信田 昭子



論文題目

「Frequent High Expression of Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1 (KK-LC-1) in Gastric Cancer (胃癌における Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1 (KK-LC-1) の高頻度発現)」

指導教授承認印

信田 昭子



# Frequent High Expression of Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1 (KK-LC-1) in Gastric Cancer (胃癌における Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1 (KK-LC-1) の高頻度発現)

氏名 信太 昭子

胃癌症例の多くは診断時に進行しており、薬剤や手術方法が改善しても生存率は低い。進行胃癌患者に対して新しい治療的アプローチが期待される。癌免疫療法は癌治療の候補だが、現在のところ胃癌においては免疫療法として有効な標的はほとんどない。多くの癌関連抗原(TAAs)がヒトの種々の癌腫において識別されてきた。癌精巣抗原(CTA)は生殖系組織を除く正常組織にはほとんど発現せず、様々な癌腫において一定頻度で発現している抗原である。個々のCTAの発現頻度に関する見識は癌診断に適用するにはまだ不十分であるが、CTAはその特定の発現パターンに基づいて全身的な癌検索に使用できる可能性があり、癌免疫療法において非常に魅力的な標的といえる。

福山らは、新たなTAA, Kita-Kyushu lung cancer antigen-1(KK-LC-1)の同定を報告した。KK-LC-1は細胞障害性Tリンパ球(CTL)によって認識される抗原決定基ペプチドを持つ。KK-LC-1は精巣を除く正常組織には発現していないが、非小細胞肺癌(NSCLC)には33%の頻度で発現している。以上から、KK-LC-1はCTAに分類されうるが、異なる臓器の癌に発現するというCTAの必要条件を満たしていない。

本研究で、KK-LC-1がCTAであるかを確認するため、胃癌におけるKK-LC-1の発現を評価した。さらに、KK-LC-1と他のCTAの発現の関係を評価し、KK-LC-1が胃癌免疫療法の標的として有用かを検討した。

対象と方法：2011年6月～2013年6月の期間、北里大学メディカルセンター外科において、85症例が胃癌に対する外科的切除を施行され、55検体を得た。多発胃癌6症例を除き、胃癌49症例を検討した。

採取した新鮮腫瘍組織よりRNAを抽出し、cDNAに変換した。 $\beta$ -actinを内部標準として使用した。各遺伝子発現はRT-PCR法にて検出した。

結果：KK-LC-1発現は49症例中40例(81.6%)に認めた。MAGE-A1, -A3, NY-ESO-1の発現は、それぞれ17例(34.7%), 22例(44.9%), 8例(16.3%)だった。KK-LC-1を含むいずれかのCTA発現は、49例中47例(95.9%)に認めた。NY-ESO-1を発現した検体は、MAGE-A1とMAGE-A3を同時に発現していた。

考察：KK-LC-1は、精巣を除く正常組織に発現せず、NSCLCでのみ発現が報告されていた。本研究でKK-LC-1は胃癌にも発現していることを示した。複数の臓器における腫瘍細胞に発現していることから、KK-LC-1はCTAと分類できる。

胃癌におけるKK-LC-1の発現頻度は他のCTAよりも顕著に高値だった。福山らは*Helicobacter pylori*が特定のCTA発現を誘導することを示した。胃癌症例の80%以上は*H.pylori*感染によって引き起こされる。これらの事象は、KK-LC-1が胃癌で特

に高頻度に発現していることを示唆している。

TAA の T 細胞認識に対する免疫原性は、癌ワクチンによる標的としての必要条件である。KK-LC-1 は、ヒト白血球抗原-B62(HLA-B62)と結合する抗原決定基ペプチドを有する。したがって、HLA-B62 陽性かつ KK-LC-1 発現腫瘍をもつ患者における候補ワクチンとして、KK-LC-1 は魅力的な抗原である。HLA-B62 陽性人口は 20% 以下である。CTA は複数の抗原決定基ペプチドを持つことを示す複数の報告がある。故に、KK-LC-1 は HLA クラス I 依存性の CTL によって認識される他の抗原決定基ペプチドを持つかもしれない。

一方で、KK-LC-1 の検出は癌細胞検出において有用である。胃や他の種類の癌診断のための、生検検体から mRNA あるいはタンパク質として KK-LC-1 を検出することは、HLA 拘束性を必要とする癌免疫療法ワクチンと比較して、HLA 拘束の制限がない。複数の CTA の検出頻度より高値である KK-LC-1 の発現頻度であれば、この方法によって診断のために胃癌細胞を検出できるかもしれない。他の研究者は、3~11 個の CTA を使用した際に少なくとも一つの CTA が検出される割合は 74%を下回ると報告している。さらに、本研究では、KK-LC-1, MAGE-A1, MAGE-A3 を用いた際に少なくとも一つの CTA が検出される割合は 95.6%であった。

KK-LC-1 は CTA であり、既知の CTA に加え、癌免疫療法の標的となる可能性がある。胃癌の場合、特に、KK-LC-1 を含めた CTA を標的とした癌免疫療法は胃癌患者のほとんどに適用されることが期待され、この分子を狙った診断は胃における癌細胞の大多数を検出する可能性がある。