

氏名・(本籍)	西村 彰 一 (滋賀県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 第249号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成9年3月24日
学位論文題目	Expression of MAGE genes in colorectal carcinomas (大腸癌におけるMAGE遺伝子発現に関する検討)

審査委員	主査 教授	服 部 隆 則
	副査 教授	大久保 岩 男
	副査 教授	小 玉 正 智

論文内容の要旨

【目 的】

近年、ヒト腫瘍において腫瘍抗原分子が数種同定された。MAGE遺伝子によりコードされるペプチドもその一つである。多くの腫瘍抗原がメラノーマに特異的に発現する中でMAGE遺伝子はメラノーマ以外の悪性腫瘍にも発現の報告がある。MAGE遺伝子は、12の遺伝子ファミリーを形成し、MAGE-1およびMAGE-3の遺伝子産物を認識する細胞障害性T細胞を誘導し得たことよりMAGE特異的免疫療法への応用が期待されている。

大腸癌は現在のところ手術療法が治療の主体となっており、その治療成績は他の消化器癌と比べ良好である。しかしながら進行癌における成績は未だ十分とはいえず、治療成績向上のためには補助療法が必要とされる。これまで、化学療法・放射線療法・非特異的免疫療法が補助療法として行われてきたがその有効性は今のところ満足できるものではなく、新たな治療法が望まれている。これまで大腸癌におけるMAGE遺伝子発現に関する詳細な研究はなく、大腸癌における新たな治療法としてMAGE特異的免疫療法の可能性の有無を調べることを研究の目的とした。

【方 法】

滋賀医科大学第一外科で手術された大腸癌症例の臨床検体より腫瘍組織及び正常粘膜組織を採取した。これらのサンプルよりguanidinium-isothiocyanate/acid-phenol抽出法にRNAを抽出、逆転写酵素にてcDNAを合成、MAGE-1,-2,-3および-4a/4bに特異的なプライマーを用いPCRを行った。PCR産物をアガロースゲルにて電気泳動を行い遺伝子発現の検出を行った。また、これらの発現と各種臨床病理学的因子との関係を検討した。

【結 果】

大腸癌40例中MAGE-1,-2,-3,-4a/4bはそれぞれ3例(7.5%)、6例(15.0%)、13例(32.5%)、5例(12.5%)に発現を認めた。19例(47.5%)にいずれかのMAGE遺伝子の発現を認めた。同症例における正常粘膜組織には発現を認めなかった。各種臨床病理学的因子との関係を検討した結果、MAGE-3陽性例において陰性例と比べ有意にリンパ節転移例が多かった($P<0.05$)。また、Dukesナンバーが上がるにつれMAGE3陽性率は上昇し、Dukes'D症例におけるMAGE-3陽性率は他のDukes症例におけるMAGE-3陽性率より有意に高かった($P<0.05$)。

【考 察】

MAGE-1は2種類の抗原ペプチドをコードしそれぞれHLA-A1およびHLA-Cw1601拘束性に細胞障害性T細胞を誘導し得る。また、MAGE-3は3種類の抗原ペプチドをコードしそれぞれHLA-A1,HLA-A2およびHLA-B44拘束性に細胞障害性T細胞を誘導し得る。日本人におけるHLA-A1の発現頻度は1%位とされており、HLA-Cw1601も同程度の発現頻度とされている。かつ今回の検討においてMAGE-1の陽性率は7.5%と比較的低値であったことより、MAGE-1特異的免疫療法の対象患者数は非常に少ないと考えられる。一方、HLA-A2およびHLA-B44の日本人における発現頻度はそれぞれ40%、11%とされている。従って、今回の検討においてMAGE-3陽性率は32.5%であ

たことより、大腸癌症例の16%はMAGE-3(+)/HLA-A2(+)もしくはMAGE-3(+)/HLA-B44(+)を満たすと考えられ、これらはMAGE-3特異的免疫療法の対象となると考えられた。

Dukes'A及びB症例は手術療法のみで治療成績は良好であり、特に補助療法を必要としないと考えられる。一方、Dukes'C及びD症例は手術後の生存率を上げるためには補助療法が必要とされているが、放射線療法、化学療法の効果はいまだ十分とはいえない。今回の検討においてDukes'C及びD症例におけるMAGE-3陽性率は50%であったことより、補助療法を必要とするDukes'C、D症例においてMAGE-3(+)/HLA-A2(+)もしくはMAGE-3(+)/HLA-B44(+)を26%の症例が満たすと考えられ、これらの症例においてMAGE-3特異的免疫療法が新たな補助療法となり得る可能性が示唆された。

【結 論】

大腸癌症例の16%、補助療法を必要とするDukes'C、D症例に限ってみると26%がMAGE-3特異免疫療法の対象となると考えられた。以上より、MAGE-3特異的免疫療法が新たな大腸癌治療となる可能性が示唆された。一方、MAGE-1特異的免疫療法が新たな治療法となる可能性は低いと考えられた。

論文審査の結果の要旨

ヒトmelanomaにおいて同定されたmelanoma antigen(MAGE)geneは12種の遺伝子によって1つのファミリーを形成しており、MAGE-1及びMAGE-3の遺伝子産物がHLA拘束性に細胞障害性T細胞を誘導する。MAGE geneの発現は他の数種類の悪性腫瘍で報告されているが、大腸癌においては検討されていなかった。本研究は、大腸癌におけるMAGE geneの発現をreverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)で調べ、その発現と臨床病理学的因子との相関を検討したものである。

その結果、

1. 切除大腸癌40例におけるMAGE-1、-2、-3、及び-4a/4b geneの発現はそれぞれ3/40(7.5%)、6/40(15.0%)、13/40(32.5%)及び5/40(12.5%)であった。一方、正常大腸粘膜においてはMAGE geneは発現していなかった。
2. リンパ節転移陽性例では、陰性例に比べて、有意にMAGE-3発現率が高かった。また、Dukes分類による進展度が進むにしたがい、MAGE-3の発現率は上昇し、Dukes'Dで最も高率で、有意差を認めた。
3. 日本人におけるHLAの頻度を考慮すると、大腸癌患者全体の約16%が、また、特に手術以外の補助療法が必要と考えられるDukes'CおよびD症例の約26%が特異的免疫療法の対象となり得ると考えられた。

本研究は、大腸癌におけるMAGE geneの解析を行い、MAGE-3を用いた特異的免疫療法が有望であることを示唆した点が重要であり、博士(医学)の学位に値すると考えられる。