

氏名・(本籍)	藤田 益嗣 (滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第227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8年3月22日
学位論文題目	食道癌における MAGE gene family の発現

審査委員	主査 教授	服部 隆則
	副査 教授	馬場 忠雄
	副査 教授	小玉 正智

## 論文内容の要旨

### [目的]

MAGE (melanoma antigen) gene によってコードされる腫瘍退縮抗原はHLA拘束性に細胞障害性T細胞を誘導する。これは、癌に対する有効な特異免疫療法の可能性を示唆するものである。

multi gene family であるMAGE遺伝子は精巢・胎盤・創傷治癒過程の皮膚以外の正常組織での発現の報告はなく、メラノーマ・乳癌・肺癌などの腫瘍で15%から30%以上発現していると報告されている。しかし食道癌をはじめとする消化器癌における検討の報告がなされていない。

そこで著者は食道癌手術症例における MAGE gene family 発現を reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を用いて検討し臨床病理学的因子と合わせて考察した。

### [方法]

滋賀医大才1外科にて切除した食道癌15例について、その腫瘍組織および正常粘膜組織から mRNA を抽出し、cDNA を合成しPCR法をおこなった。標本切除後直ちに食道の腫瘍組織および正常組織を採取し液体窒素中に保存した。total RNA は RNAzol™ B (Biotecx Lab. 社) を用いて抽出した。MAGE gene family のうちヒトにおいて発現がみられる MAGE-1,2,3,4a/4b,6 を増幅できるプライマーを用いてPCR法をおこない MAGE gene family の発現を検出した。プライマーの設定はエクソン2とエクソン3の間にある長さ75bp のイントロンを挟むようにおこない、RNA抽出の際に混入した genomic DNA があっても識別できるようにした。また、未だ生体内での働きが不明な MAGE gene が正常細胞で発現しているのがいずれも細胞増殖の盛んな部分であることから、細胞周期と関連し生物学的悪性度の指標の一つとなる p53 遺伝子産物の発現を調べた。一次抗体として monoclonal antibody DO7 (Novocastra Lab. 社) を用い、免疫化学染色 (SAB法) により検討した。

### [結果]

- 1) 対象とした食道癌手術例は squamous cell carcinoma 13例、basaloid carcinoma 1例、adenocarcinoma 1例であった。
- 2) 食道癌手術症例における腫瘍組織での MAGE gene family 発現は10/15 (67%) であった。
- 3) 切除標本における食道正常組織において MAGE gene family 発現は認めなかった。
- 4) 組織型との相関では squamous cell carcinoma の低分化型に MAGE gene family の発現が少ない傾向を認めた。
- 5) 腫瘍発生部位・リンパ管侵襲・血管侵襲・リンパ節転移・予後とは統計学的に有意な相関がなかった。
- 6) p53 遺伝子産物の発現との相関はなかった。

## 〔考 察〕

MAGE gene はメラノーマを用いて同定されたことからメラノーマ抗原遺伝子 (melanoma antigen gene) と名付けられたが、メラノーマに限らず組織型が異なる様々な臓器の腫瘍に発現していることから、様々な腫瘍に対するMAGE gene を用いた腫瘍特異免疫療法の可能性が検討されはじめている。我々はこの MAGE gene family の発現をRT-PCR 法による mRNA レベルで検討した。当科で手術治療がなされた食道癌のうち15例につき MAGE gene family の発現は10/15 (67%) であり、比較的高い頻度で発現していた。食道癌は MAGE を用いた腫瘍特異的免疫療法の対象となり得ると考えられている。

## 〔結 論〕

今回のわれわれの臨床症例を用いた検討から、食道癌においてMAGE遺伝子は比較的高い頻度で発現しており、MAGEを使った特異的癌免疫療法の対象として食道癌は有望であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

メラノーマ細胞で同定された MAGE (melanoma antigen) gene はHLA拘束性に細胞障害性T細胞を誘導する腫瘍退縮抗原をコードしている。MAGE gene は数種類の腫瘍で発現していることが明らかになったが、消化器癌における検討がなされていなかった。本研究は食道癌における MAGE gene family の発現を reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で調べ、発現と臨床病理学的因子の相関を検討したものである。得られた結果は以下の通りである。

1. 切除食道癌15例について、その腫瘍組織および正常粘膜組織から mRNA を抽出し cDNA を合成しPCR法をおこなった。対象とした食道癌手術症例は扁平上皮癌13例、類基底細胞癌1例、および腺癌1例であり、腫瘍組織での MAGE gene family の発現は10/15 (67%) であった。
2. 食道正常組織において、MAGE gene family の発現は認めなかった。
3. 組織型との相関では扁平上皮癌の低分化型に MAGE gene family の発現が少ない傾向を認めたが、部位・リンパ管侵襲・血管侵襲・リンパ節転移・予後とは統計学的に有意な相関がなかった。
4. MAGE gene family の発現部位が腫瘍先進部の細胞増殖の盛んな部分であることから、MAGE 遺伝子の発現と、細胞周期と関連し生物学的悪性度の指標の一つとなる p53 遺伝子産物の発現との相関を免疫化学染色により同じ検体を用いて検討したが、両者は相関しなかった。

以上のように、本研究は食道癌において MAGE 遺伝子が比較的高い頻度で発現していることを明らかにし、MAGE を用いた腫瘍特異的免疫療法の対象として有望と考えられる点が重要であり、博士 (医学) の学位に値すると考えられる。