

学位論文題名

RCAS1 Expression, A Potential Prognostic Marker for Adenocarcinomas of the Lung

(原発性肺腺癌における RCAS 1 の発現と
その予後規定因子としての意義について)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (以下、RCAS1) は、モノクローナル抗体 22-1-1 が認識する新規癌関連抗原である。T細胞、B細胞やNK細胞などの免疫担当細胞は活性化されると、推定上のRCAS1受容体を発現する。この受容体と癌細胞上のRCAS1抗原が結合して免疫細胞にcell cycle arrestとアポトーシスを誘導し、癌細胞を免疫系より防御している可能性が示唆されてきた。これまでの報告によると食道癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌などの組織でこのRCAS1の発現が認められ、また主に婦人科領域の癌組織においてRCAS1発現は腫瘍の進行や術後予後と深く関連していることが示されてきた。今回、我々は化学療法や放射線療法に抵抗性で予後が悪いことで知られる原発性肺腺癌に着目し、RCAS1発現と術後予後を含む臨床的因子との関連性を検討した。

【対象と方法】 1976年から1994年までに北海道大学医学部附属病院で切除された原発性肺腺癌102例のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、九州大学生体防御医学研究所感染防御学部門より供与を受けた22-1-1抗体を使用して免疫組織化学法を行いRCAS1の発現を解析した。各検体の腫瘍細胞1000個中のRCAS1陽性細胞数を算定しRCAS1発現率のヒストグラムより陽性細胞率5%をカットオフ値として陽性群と陰性群の2群に分類し、RCAS1発現と臨床的、臨床病理学的因子との関係を検討した。また術後予後との関係については、特に完全治癒切除例70例に限定して検討した。

【結果】 婦人科領域の癌組織の報告同様に、RCAS1の発現は肺腺癌細胞の細胞質と細胞膜の両方に認められた。またRCAS1陽性例は肺腺癌102例中82例(80%)と高頻度であった。各臨床的因子との関連では、肺腺癌におけるRCAS1の発現は、年齢、性別、喫煙の有無、癌の分化度、病理学的T因子、N因子、M因子あるいは病理病期

との有意な関係を認めなかった。RCAS1 陽性群と陰性群の生存期間について Kaplan-Meier 法で検討したところ、陽性群は陰性群に比べて有意に生存期間が短縮していた(5年生存率は陽性群が54%、陰性群が86%。一般化 Wilcoxon 法で $p = 0.02$)。次に Cox 比例ハザードモデルを用いて、予後因子解析を単変量解析で検討したところ、RCAS1 陽性 ($p = 0.02$)、性別 ($p = 0.02$)、病理学的 N 因子 ($p < 0.0001$)、病理病期 ($p < 0.0001$) が統計学的に有意な予後規定因子であった。さらに多変量解析を行ったところ、RCAS1 陽性、性別、病理学的 N 因子、病理病期が有意な予後規定因子であった。我々が以前に報告した Ki-67、RB、p53、cyclin E、Bcl-2 の肺腺癌における発現と RCAS1 発現の間には特に関連性は認めなかった。

【考察】 癌細胞において免疫監視機構からの回避のメカニズムは、1) IL-10 や TGF- β などのサイトカインの産生、2) 癌抗原や MHC class I 分子の細胞表面上の発現低下、3) Fas ligand などの death ligand の発現や DcR 3 など decoy receptor の産生による免疫細胞のアポトーシスの誘導などが考えられている。RCAS1 は過去の報告より Fas ligand と同様に免疫細胞のアポトーシスを誘導し、免疫監視機構からの回避の一つのメカニズムになっている可能性が示唆されている。その結果として、RCAS1 は癌細胞において生物学的な悪性度の一部を規定していると考えられ、原発性肺腺癌において RCAS1 陽性群が陰性群より予後が不良であったものと推測される。

【結論】 原発性肺腺癌において、RCAS1 発現は免疫監視機構からの回避など生物学的な悪性度の一部を規定し、予後規定因子の一つになりうると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 細 川 眞澄男
副 査 教 授 加 藤 紘 之
副 査 教 授 西 村 正 治
副 査 教 授 秋 田 弘 俊

学 位 論 文 題 名

RCAS1 Expression, A Potential Prognostic Marker for Adenocarcinomas of the Lung

(原発性肺腺癌における RCAS 1 の発現と
その予後規定因子としての意義について)

Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (以下、RCAS1) は、モノクローナル抗体 22-1-1 が認識する新規癌関連抗原である。T細胞、B細胞やNK細胞などの免疫担当細胞は活性化されると発現する推定上のRCAS1受容体と癌細胞膜面上のRCAS1抗原が結合して、免疫細胞にcell cycle arrestとアポトーシスを誘導し、癌細胞を免疫系より防御している可能性が示唆された。これまでに、食道癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌などの組織でこのRCAS1の発現が認められること、また主に婦人科領域の癌組織においてRCAS1発現は腫瘍の進行や術後予後と深く関連していることが報告されている。申請者は、原発性肺腺癌における、RCAS1発現と術後予後を含む臨床的因子との関連性を検討した。1976年から1994年までに北海道大学医学部附属病院で切除された原発性肺腺癌102例のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、九州大学生体防御医学研究所感染防御学部門より供与を受けた22-1-1抗体を使用して免疫組織化学法を行いRCAS1の発現を検索した。腫瘍細胞1000個を観察し、RCAS1陽性細胞率を算定し、5%をカットオフ値として、陽性群と陰性群の2群に分類し、RCAS1発現と臨床的、臨床病理学的因子との関係を検討した。また術後予後との関係については、特に完全治癒切除例70例に限定して検討した。その結果、RCAS1の発現は肺腺癌細胞の細胞質と細胞膜の両方に認められた。またRCAS1陽性例は肺腺癌102例中82例(80%)と高頻度であり、肺腺癌におけるRCAS1の発現は、年齢、性別、喫煙の有無、癌の分化度、T、N、M因子あるいは病期など各臨床的因子との有意な関係を認めなかった。Kaplan-Meier法で検討した生存期間は、

RCAS1陽性群は陰性群に比べて有意に生存期間が短縮していた（5年生存率は陽性群が54%、陰性群が86%。一般化Wilcoxon法で $p = 0.02$ ）。次にCox比例ハザードモデルを用いて、予後因子解析を単変量解析で検討したところ、RCAS1陽性（ $p = 0.02$ ）、性別（ $p = 0.02$ ）、病理学的N因子（ $p < 0.0001$ ）、病理病期（ $p < 0.0001$ ）が統計学的に有意な予後規定因子であった。さらに多変量解析を行ったところ、性別、病理学的N因子、病理病期などと共に、RCAS1陽性も有意な予後規定因子であった。肺腺癌における既報の予後因子Ki-67、RB、p53、cyclin E、Bcl-2とRCAS1発現の間には特に関連性は認めなかった。以上の成績に加え、次のような考察を行った。すなわち、癌細胞において免疫監視機構からの回避のメカニズムは、1）IL-10やTGF- β などのサイトカインの産生、2）癌抗原やMHC class I分子の細胞表面上の発現低下、3）Fas ligandなどのdeath ligandの発現やDcR 3などdecoy receptorの産生による免疫細胞のアポトーシスの誘導などが考えられている。RCAS1も過去の報告よりFas ligandと同様に免疫担当細胞のアポトーシスを誘導し、免疫監視機構からの回避の一つのメカニズムになっている可能性が示唆される。その結果として、RCAS1は癌細胞において生物学的な悪性度の一部を規定していると考えられ、原発性肺腺癌においてRCAS1陽性群が陰性群より予後が不良であったものと推測される。

口頭発表後、副査加藤紘之教授より、1）患者の層別化にカットオフ値を陽性率5%以下とした理由、2）長期間フォルマリン固定された材料の良否、3）RCAS1の癌化における意義、4）臨床応用について副査西村正治教授より、1）他の組織型の肺癌での検討、2）RCAS1の機能、3）正常細胞でのRCAS1の発現、また、副査秋田 弘俊教授より、陽性率で患者を層別化する以外に、RCAS1を標的にした治療の可能性についてなどの質問があり、申請者はこれらの質問に適格にしかも明確に回答した。最後に、主査細川が、血清中のRCAS1を肺腺癌のマーカーとして利用する可能性、癌の免疫逃避機構の中でRCAS1の占める位置のほか、上記審査委員の質問への補足質問と回答の確認を行って公開発表を終了した。

本研究の成果は、肺腺癌の予後を規程する因子、また免疫逃避機構として、癌細胞の発現するRCAS1を新たに付け加えた点で、高く評価される。今後、肺腺癌の予後判定因子として、RCAS1が広く応用されることが期待される。

審査員一同、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。