

氏名	ふくだ けんじ 福田 健治
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第458号
学位授与年月日	平成16年 3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The expression of RCAS1 and tumor infiltrating lymphocytes in patients with T3 gastric carcinoma (漿膜浸潤胃癌患者における RCAS1 発現と腫瘍内浸潤リンパ球)
学位論文審査委員	(主査) 村脇義和 (副査) 井藤久雄 貝原信明

## 学位論文の内容の要旨

RCAS1(Receptor-binding Cancer Antigen expressed on SiSo cells)はヒト子宮頸癌細胞株 SiSo に特異的なモノクローナル抗体である 22-1-1 抗体が認識する膜抗原蛋白として同定された。この抗原は様々なヒト癌細胞株に発現しており、その受容体を持った免疫担当細胞の増殖を抑制し、アポトーシスによる細胞死を誘導することが確認されている。本研究では、漿膜浸潤胃癌患者を対象に RCAS1 の発現を免疫組織化学的に検討し、臨床病理学的諸因子および予後との関連について検討した。また、腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL) のアポトーシスの頻度を算出して、RCAS1 が免疫担当細胞に与える影響について検討を行った。

### 対象と方法

術前化学療法の施行されていない漿膜浸潤胃癌 129 例を無作為に抽出し、その手術標本のパラフィン包埋切片を用いて抗 RCAS1 抗体による免疫染色を行った。癌細胞の 25%以上が染色されたものを RCAS1 強発現群、それ未満を弱発現群とした。また、連続切片で T リンパ球の腫瘍内浸潤密度を計測して高浸潤群と低浸潤群とに分けた。TIL のアポトーシスの同定には抗 ssDNA 抗体による免疫染色を行い、TIL 1000 個あたりの陽性細胞数を Apoptotic Index (AI) として算出した。

### 結果

漿膜浸潤胃癌 129 例中 70 例 (54.7%) が RCAS1 蛋白を発現しており、このうち RCAS1 強発現群は 33 例 (25.6%) であった。臨床病理学的諸因子との比較では、未分化型および 2 群リンパ節転移例で有意に RCAS1 が強発現していた ( $P < 0.05$ )。

リンパ球の AI は、TIL 低浸潤群 ( $9.2 \pm 7.2$ ) が高浸潤群 ( $7.1 \pm 5.6$ ) よりも有意に高かった ( $P < 0.05$ )。また、RCAS1 強発現群 (AI= $9.5 \pm 7.0$ ) は弱発現群 (同  $7.5 \pm 6.2$ ) に比べてリンパ球のアポトーシスが誘導されやすい傾向にあった ( $P = 0.057$ )。とくに TIL 低浸潤群 55 例に限れば RCAS1 強

発現群 16 例と弱発現群 39 例の AI は各々 12.4 と 7.9 であり、両者の間に顕著な差を認めた ( $P < 0.05$ )。

Kaplan-Meier 法による 5 年生存率の検討では RCAS1 弱発現群が 77.9%、強発現群が 48.4%と RCAS1 強発現群の予後は有意に不良であった ( $P < 0.01$ )。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、RCAS1 の発現は腫瘍径、リンパ節転移の有無と共に独立した予後規定因子となった ( $P < 0.01$ )。

TIL 高浸潤群と低浸潤群の間で生存率に有意差はなかったが、TIL の AI が高いほど予後は不良であった ( $P < 0.05$ )。さらに AI が高値を示した 51 例については、RCAS1 強発現群の予後が有意に不良であった ( $P < 0.05$ )。

## 考 察

RCAS1 は、これまでに子宮癌、卵巣癌、肺癌などでその発現が確認されている。その機能に関しては未だ不明の部分も多いが、末梢血中の免疫担当細胞と、その受容体を介して結合することでアポトーシスによる細胞死を誘導することが証明されている。すなわち、腫瘍は RCAS1 を発現することで免疫監視機構を回避して進展していくと考えられる。

本研究では、漿膜浸潤胃癌における RCAS1 の発現と臨床病理学的諸因子、ならびに予後との関連を検討した。その結果、リンパ節転移陽性例で発現頻度が高く、腫瘍の進行に伴って高発現する可能性が示唆された。また組織学的に低分化な癌ほど発現が高いという結果も得られ、生物学的悪性度との関連も考えられる。さらに、RCAS1 強発現群は弱発現群に比べて予後が不良であり、独立した予後規定因子であることが証明された。

RCAS1 を強発現している群では TIL がアポトーシスに陥る頻度が高く、この傾向はリンパ球の浸潤程度が軽度の場合に顕著であった。さらに、AI 高値群の中でも RCAS1 強発現群の予後は特に不良であった。一方、腫瘍内にリンパ球が高浸潤している群では RCAS1 の発現頻度に関わらず AI は低値を示した。これらの事実は、RCAS1 が免疫担当細胞を攻撃している現象を免疫組織化学的に説明し、RCAS1 の免疫回避機構が予後に影響すること、その作用が宿主の防御因子の状態によって大きく左右されることを推測させる。

## 結 語

RCAS1 発現の検索は、進行胃癌患者における予後および生物学的特性の予測に有用である可能性が示された。また、RCAS1 と TIL のアポトーシスとの関連を調べることで新たな癌免疫治療の開発につながる可能性があると考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、進行胃癌における RCAS1 (receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo) 発現と患者予後との関係を検討したものである。RCAS1 発現頻度は 54.3%(70/129)であった。RCAS1 高発現は低分化腺癌に多く見られ、リンパ節転移陽性例で高頻度であった。術後 5 年生存率は、RCAS1 高発現例では 48.4%、低発現例では 77.9%であり、高発現例は低発現例に比べて有意に予後不良であった。また、RCAS1 高発現例では腫瘍浸潤リンパ球アポトーシスが高頻度に認められた。これらの結果は、癌細胞の免疫監視機構からの逸脱に、RCAS1 蛋白が重要な役割を果たしている可能性を示すものであり、あきらかに学術の水準を高めたものと認める。