

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	森 真理子
論文審査担当者	主 査	皮膚科学	天 谷 雅 行	
	先端医科学	佐 谷 秀 行		病理学 坂 元 亨 宇
	病理学	金 井 弥 栄	ペンシルバニア大学	John R. Stanley
学力確認担当者：河上	裕			審査委員長：佐谷 秀行
				試問日：平成29年 9月20日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Lack of XAGE-1b and NY-ESO-1 in metastatic lymph nodes may predict the potential survival of stage III melanoma patients (stageIII悪性黒色腫症例のリンパ節転移巣において、XAGE-1bおよびNY-ESO-1の発現が陰性であることは、予後良好の予測因子になり得る)				
<p>本研究では、腫瘍細胞特異的抗原として期待される癌精巣抗原 (cancer-testis antigens: CTA) のXAGE-1bとNY-ESO-1の悪性黒色腫における発現状況を免疫組織化学染色により解析し、それらの発現強度と患者の臨床及び病理学的情報を比較検討した。その結果、XAGE-1bおよびNY-ESO-1が腫瘍の進行に関与している可能性が示唆され、stageIIIリンパ節転移病変におけるXAGE-1bの発現や複数個のCTAの発現が予後不良の指標になり得ると考えられた。</p> <p>審査では、XAGE-1bの発現の局在が胚細胞や肺癌では核内と報告されている一方、本研究では細胞質内であったことからその不一致性について問われた。染色過程での核膜損傷による核内XAGE-1b蛋白の細胞質内への漏出の可能性も考えたが、病理組織上、核膜の損傷像は認めなかったため、悪性黒色腫細胞と他の細胞では、細胞の多様性により蛋白の分布が異なる可能性を考えたと答えられた。XAGE-1bおよびNY-ESO-1の発現と原発巣の病型や腫瘍深達度、潰瘍形成や核分裂像の有無、リンパ節転移の有無に関連性が認められたか問われた。文献上、原発巣の腫瘍深達度が深い症例、また潰瘍を有する症例ではNY-ESO-1の発現が高まるという報告はあるが、本研究ではいずれにおいても有意差は認められなかったと答えられた。CTAの腫瘍内における働きについて問われた。腫瘍細胞および胚細胞におけるCTAの機能は大部分が不明であるが、CTAの一種であるMAGEは直接p53に作用してその働きを抑制すること、その他のCTAも腫瘍細胞の生存に関与する機能を有する可能性が報告されていると答えられた。XAGE-1bおよびNY-ESO-1が発現していると予後不良である理由について問われた。NY-ESO-1が腫瘍内に発現していると腫瘍浸潤性リンパ球が少数しか確認できないという報告に基づき、CTAの発現が宿主の免疫反応を抑制する可能性を考えたと答えられた。CTAは免疫療法の標的となり得るが、今回の研究結果は何らかの有用性を与えたかと問われた。CTAの発現を転移巣により強く認めたことから進行期腫瘍に対する治療において有用な標的となり得ることを示唆できたと答えられた。現在までにCTAを用いたワクチン治療の報告はあるが、奏効率は決して高くない。どの様にするにより効果的になるかと問われた。抗CTL-A4抗体を用いた患者においてNY-ESO-1特異的T細胞反応が増強されたとの報告があることから、免疫チェックポイント阻害薬との併用により効果が増強される可能性があるかと答えられた。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、CTAは免疫治療の対象となりうるだけでなく、その発現が予後因子となり得る可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				