

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Multipanel assay of 17 tumor associated antibodies for serological detection of stage 0/I breast cancer
別タイトル	17種類の腫瘍関連抗体を用いたstage0/I 乳癌の血清学的診断法
作成者(著者)	須磨, 真
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 三上哲夫 / タイトル: Multipanel assay of 17 tumor associated antibodies for serological detection of stage 0/I breast cancer / 著者: Makoto Sumazaki, Hideaki Ogata, Yoshihiro Nabeya, Akiko Kuwajima, Takaki Hiwasa, Hideaki Shimada / 掲載誌: Cancer science / 巻号・発行年等: 112(5): 1955 1962, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1027号
学位記番号	甲第706号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1111/cas.14860
その他資源識別子	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.14860
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD66691062

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

須磨崎真より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第706号

学位申請者： 須 磨 崎 真

学位論文： Multipanel assay of 17 tumor - associated antibodies for serological detection of stage 0/I breast cancer

(17種類の腫瘍関連抗体を用いた stage0/I 乳癌の血清学的診断法)

著 者： Makoto Sumazaki, Hideaki Ogata, Yoshihiro Nabeya, Akiko Kuwajima, Takaki Hiwasa, Hideaki Shimada

公表誌： Cancer science 112(5)： 1955-1962, 2021

論文内容の要旨：

【背景】

がんの早期診断・早期治療は最も確実で費用対効果の高い治療法であることから、無症状の段階でがんを診断するがんバイオマーカーの開発が望まれる。一方、免疫チェックポイント阻害薬に代表されるがん免疫療法の成功によってがん免疫の密接な関係が明らかになった。がんの発生と免疫の関係性に焦点を当てた概念として Cancer immune-surveillance が提唱されているが、がんは発生段階から免疫の監視を受け、免疫による監視・排除を生き延びた細胞集団によって臨床的ながんが形成される。Tumor-associated antibodies (TAAs) はがん抗原に対する抗体であり、腫瘍に対する液性免疫応答によって誘導されると考えられる。本研究の概要はがんに対する液性免疫応答に着目した血清学的検査によって乳癌の早期診断が可能か検証することである。先行研究として我々は17種類のTAAsを標的としたパネル検査を用いて大腸癌患者血清を測定した。その結果、stage 0/Iであっても約70%の症例で何らかの抗体が陽性になることを報告した。

【目的】

17種類のTAAsパネル検査を用いて乳癌患者血清・Controlを測定する。測定結果を臨床病理学的因子と併せて検討することで、TAAsパネル検査の診断精度およびTAAsが陽性となる乳癌の臨床病理学的特長を検討する。

【方法】

C末端に6×His-tagを配した17種類の抗原(p53, NY-ESO-1, PrxVI, RalA, Sui1, HCC-22-5, Galectin1, HSP70, c-myc, p90, HSP40, p62, KM-HN-1, AnnexinII, HER2, CyclinB1, HCA25a)の全長を大腸菌で発現し精製した。抗原を固相化したImmunoplateに100倍希釈した血清を添加、血清に含まれる抗原と反応するIgGを測定するELISAを構築した。この17種類のELISAを用いて乳癌患者血清検体386例、Control血清検体73例を測定した。

【結果】

病期のみ明らかでない100例のバイオバンク血清検体(Stage I 50例・Stage II 50例)と286例の千葉県がんセンター血清検体(Stage 0/I 182例・Stage II/III/IV 204例)を測定した。千葉県がんセンター血液検体は62例(21.8%)のNon-luminal breast cancer(HER2陽性あるいはTriple Negative Breast Cancer)を含んでいた。また、Non-luminal breast cancerはLuminal breast cancerに比べて組織学的異型度(Histological grade)が高い傾向にあった。

Stage 0/I乳癌の56%の症例で1種類以上のTAAが陽性になった一方、Control群では35%であった。最も陽性率が高いTAAはp53であり(10%)、いずれのTAAもStage 0/Iと全乳癌患者の陽性率に差を認めなかった。また、最も診断精度が高くなるTAAの組み合わせは5種類(p53, NY-ESO-1, PrxVI, RalA, Sui1のうち1つ以上陽性)であり、乳癌患者全体で感度37%(Stage 0/I 38%)であったが、Control群でも10%が陽性となった。病期によるTAA陽性率の差が認められない一方、Non-luminal breast cancerはLuminal breast cancerに比べてTAAが陽性になりやすい結果となった。1種類以上のTAAが陽性となる乳癌(Seropositivity)の臨床病理学的特長を検討するためにLogistic解析を行なった結果、多変量解析によって高い組織学的異型度のみがSeropositivityと相関することが示された。

【考察】

Seropositivityの頻度はStage 0/I乳癌でも56%であり、乳癌の早期から液性免疫反応が生じていることを示唆した。乳癌は症例毎に発生メカニズムの異なるHeterogeneousな集団で構成されているが、がん発生メカニズムの違いは腫瘍の免疫原性に反映される。本研究によって乳癌の臨床的な分類は腫瘍の免疫原性を反映すると考えられたが、多変量解析の結果Seropositivityは組織学的異型度のみと相関した。乳癌は軽度から中等度の組織学的異型度を示すものが多く、TAAバイオマーカーが陽性になりにくいことが示唆された。

【結語】

5種類のTAAを組み合わせることでstage 0/Iでも38%の陽性率を得た。TAAは早期癌でも陽性となりうるが、病期ではなく腫瘍の性質を反映するバイオマーカーであると考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 706 号	氏 名	須 磨 崎 真
学位審査担当者	主 査	三 上 哲 夫
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	狩 野 修

学位論文の審査結果の要旨 :

がんの早期診断・治療のために、無症状の段階での診断に有用なバイオマーカーの開発が望まれる。Tumor-associated antibodies (TAAs) はがん抗原に対する抗体で、腫瘍に対する液性免疫応答で誘導されると考えられる。TAAs の血清学的検査によって乳癌の早期診断が可能か検証するために、乳癌を対象として TAAs パネル検査の診断精度および TAAs が陽性となる乳癌の臨床病理学的特長を検討した。C 末端に 6×His-tag を配した 17 種類の抗原 (p53, NY-ESO-1 など) の全長を大腸菌で発現させ精製した。抗原を固相化し反応する血清中の IgG 抗体を測定する ELISA を構築した。乳癌患者血清検体 386 例、Control 血清検体 73 例を測定し、臨床病理学的因子と合わせて検討した。Stage 0/ I 乳癌の 56% の症例で 1 種類以上の TAAs が陽性になった一方、Control 群では 35% であった。最も陽性率が高い TAAs は p53 であり (10%)、いずれの TAAs も Stage 0/ I と全乳癌患者の陽性率に差を認めなかった。最も診断精度が高くなる TAAs の組み合わせは 5 種類の抗原によるもので、乳癌患者全体で感度 37% (Stage 0/ I 38%) であったが、Control 群でも 10% が陽性となった。Non-luminal breast cancer は Luminal breast cancer に比べて TAAs が陽性になりやすい結果であった。1 種類以上の TAAs が陽性となる乳癌の臨床病理学的特長について Logistic 解析を行なった結果、組織 Grade のみが TAAs の陽性と相関が認められた。乳癌の早期から液性免疫反応が生じており、乳癌の臨床的な分類は腫瘍の免疫原性を反映していると考えられた。TAAs は早期癌でも陽性となるが、病期よりは腫瘍の性質を反映するバイオマーカーであると考えられる。

学位審査会は 2021 年 11 月 24 日主査及び副査 4 名 (うち 2 名は書面審査) の出席のもと開催された。申請者による論文内容説明の後、質疑応答が行われた。ELISA の測定のキャリブレーションについて、TAAs が産生されるメカニズムについて、ELISA のカットオフ値の設定について、TAAs の臨床応用についての可能性と限界について、などの質問がなされ、申請者は自身の研究内容からの確に回答した。以上の結果、審査委員全員一致の元、学位に値する論文であると認め、学位審査会を終了した。