



リキッドバイオプシーとしての 自己抗体解析の展望

東邦大学大学院
消化器外科学講座・臨床腫瘍学講座 教授 島田 英昭

緒言

チェックポイント阻害剤の実用化と臨床上の有用性が明らかとなり、癌免疫の研究領域に新たな展開が期待されている。分子標的薬剤は、基本的には腫瘍細胞の生検組織を用いた解析が必要であるが、再発症例では生検が困難であることも多い。遺伝子・タンパク解析技術の進歩によって、血液サンプルによる腫瘍細胞の分子生物学的特徴を解析することが容易となりつつある。がんゲノム診断もリキッドバイオプシーによる解析が可能となっている。免疫治療では、腫瘍抗原の解析が重要であるが、血液検査で容易に判定できることのメリットは大きい。われわれの研究グループでは、20年以上にわたり自己抗体の解析を通じて腫瘍細胞の抗原解析や分子生物学的解析を行ってきたので、食道癌のデータを中心として概要を紹介する。

1. 癌患者血清中の自己抗体とは？

多くの固形癌では、癌抑制遺伝子の p53 遺伝子

に異常があり、遺伝子異常に起因する変異型 p53 タンパクが発現する。この変異型 p53 タンパクに対して、患者血清中に抗 p53 IgG 抗体が出現する。血清 p53 抗体は、抗原抗体反応を利用する ELISA 法（図 1）を用いて検出するが、微量の抗原であっても患者の血中に出現するため比較的早期の癌の診断における有用性が期待できる。この検査系は、食道癌、大腸癌、乳癌に対する対外診断薬として 2008 年より、癌あるいはその疑いがある患者に対して保険適用されている。自己抗体

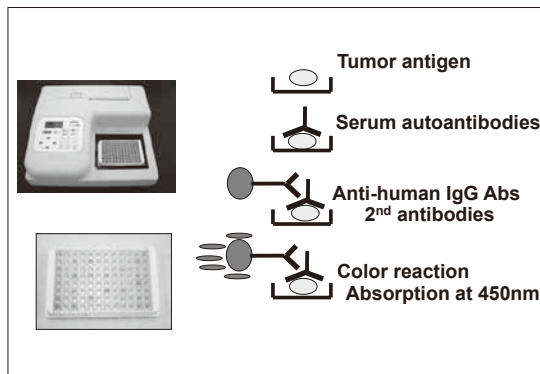


図 1 ELISA による自己抗体検出

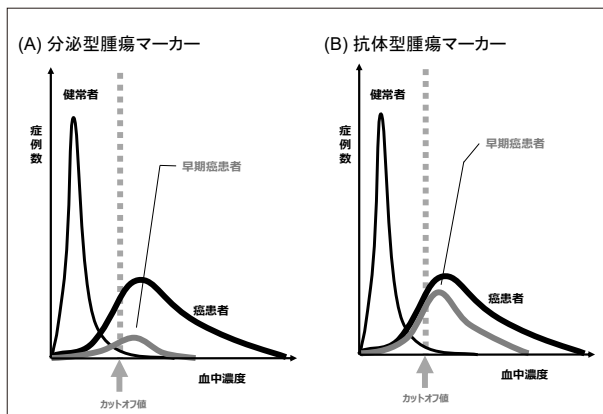


図2 分泌型腫瘍マーカーと抗体型腫瘍マーカー値の分布

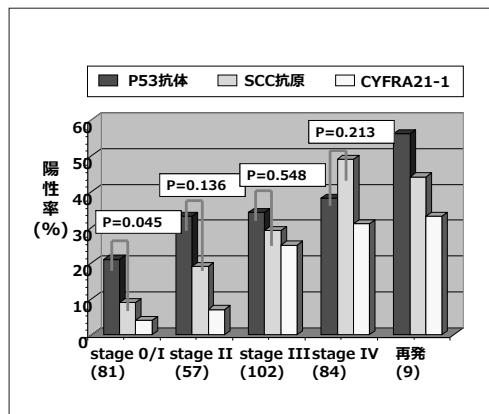


図3 食道癌の各ステージ別の腫瘍マーカー陽性率

は、変異タンパクあるいは過剰発現タンパクに対する抗体反応として出現するため、微量の抗原に反応し、癌細胞の分子生物学的特徴を反映している。従来の分泌型腫瘍マーカーと比較して、確率的に多くの早期癌を同定できる(図2)。血清53抗体反応も癌細胞におけるp53遺伝子異常を反映しており、リキッドバイオプシーの範疇に入る。固形癌では、p53遺伝子以外にも多くの分子異常が検出され、腫瘍抗原として研究されている分子も多い。全般的に、ステージ1においても一定の陽性率を示す点が従来の分泌型腫瘍マーカーと異なる特長がある。

2. 早期癌における自己抗体の陽性率は?

われわれの研究グループでは主として消化管癌を対象として、各種の自己抗体を解析している。食道癌(図3)、胃癌、大腸癌のいずれでも陽性率が高いのはp53抗体であり、そのほかには、特に食道癌においてNY-ESO-1抗体の陽性率が高い。ステージ1における自己抗体陽性率は、おおむね10%から20%前後であり、既存の腫瘍マーカーが

10%未満であることに比較して有用性が高い。P53抗体はCEAと同様に多くの癌腫で陽性となるが(図4)、各癌腫での陽性率にはプロファイルの違いがあるので、両者を併用することで、癌検診に応用できる可能性がある。食道癌においては、p53抗体と同様にNY-ESO-1抗体の陽性率が高いが、NY-ESO-1抗体は、他の癌腫と比較して明らかに食道癌における陽性率が高いのが特徴である(図5)。

3. NYESO-1抗体の有用性は?

自己抗体と既存の腫瘍マーカーは互いに相補的であることが多く、併用することのメリットが大きい。自己抗体相互の交絡も少ないので、複数の自己抗体マーカーを併用することのメリットも大きい。図6に食道癌における複数の腫瘍マーカーの組み合わせモデルを示す。複数を組み合わせることで60%以上の陽性率となり、ステージ4ではほぼ100%が陽性となる。進行癌における治療前後の比較や手術後のモニタリングなどでも有用と思われる。

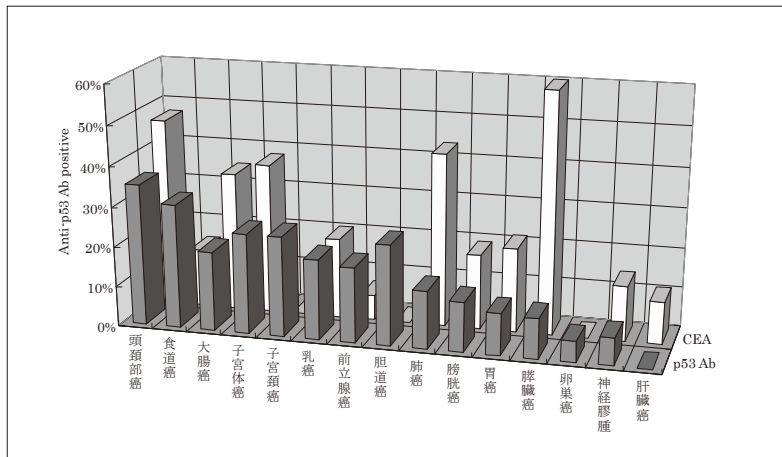


図4 血清 p53抗体・CEA の臓器別陽性率の比較

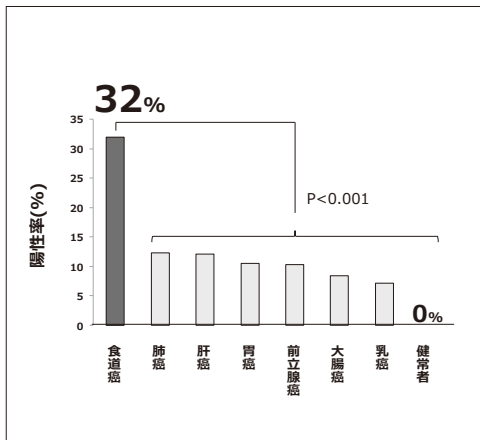


図5 血清 NYEO-1抗体の臓器別陽性率の比較

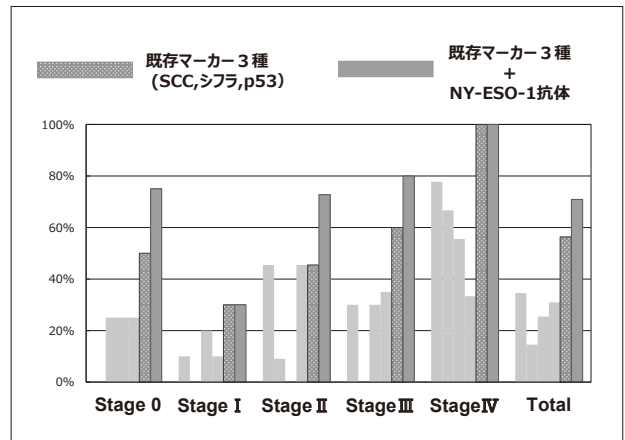


図6 NY-ESO-1抗体の上乗せ効果

結 語

自己抗体は、比較的早期の段階から陽性となることは臨床上大きな特長である。治療・手術によって、速やかに陰性化する症例もあるが、陽性が持続する症例もある。また、治療後にいったん低下した抗体価が再発時に再度上昇する症例も多い。抗体価が高い症例では、予後が悪いことが多い。

いものの、逆に予後が良好である症例もある。自己抗体の一部は、抗腫瘍活性を有している可能性があり、この症例では、チェックポイント阻害剤の治療効果が高い可能性もある。今後、診断領域のみならず治療における有用性についても研究が発展することが望まれる。