Title	Identification of a human glioma antigen, SOX6, recognized by patients'sera.
Sub Title	神経膠腫患者の血清抗体に認識される転写調節因子SOX6の同定と発現解析
Author	植田, 良(Ueda, Ryo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.13-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0013

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Identification of a human glioma antigen, SOX6, recognized by patients' sera.

(神経膠腫患者の血清抗体に認識される転写調節因子SOX6の同定と発現解析)

植田 良

内容の要旨

近年の免疫学、分子生物学の急速な進歩は悪性腫瘍細胞に対する免疫認識機構を解析することを可能にし、さらにT細胞が認識する腫瘍特異的な拒絶抗原の存在が明らかにされたことから、これら抗原分子を用いた免疫治療への応用が進められている。我々は臨床に極めて治療困難な悪性脳腫瘍に対する免疫療法法の確立を目的に、グリオーマ特異抗原の同定を試みた。

グリオーマ患者血清を用いたSEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) 法により、精巣組織由来のcDNA libraryをスクリーニングしたところ、胎生期に転写調節因子として機能するSOX6が高頻度に単離された。さらに、グリオーマ患者、他の脳疾患患者、各種癌患者、および健康人の血清中のSOX6に対するIgG抗体の検出頻度を解析したところ、SOX6特異的IgG抗体は36人中12人(約33%)のグリオーマ患者に認められたのに対し、グリオーマ以外の脳疾患患者では14人中0人(0%)、各種癌患者では54人中2人(約4%)、健康人では37人中1人(約2%)の血清中に認められるのみであった。また、ELISA法によりSOX6のDNA結合部位であるHMG domainに対する血清中IgGの抗体価を解析したところ、グリオーマ患者血清中IgGは健康人の血清中IgGに比して有意に高い抗体価を有することが示された。一方、SOX6遺伝子ファミリーは胚発生過程において組織特異的に発現され、それらがコードする蛋白は胚発生の制御や細胞運命の決定において、重要な役割を果たすことが最近明らかになってきた。マウスSOX6の発現は、胚発生過程の中脳神経系において確認されるが、成体マウスの中脳神経系ではその発現が顕著に減少することが報告されている。ヒトSOX6の組織発現性をRT-PCR、定量的PCR、Northern blotで検討したところ、SOX6はグリオーマ組織や胎児脳組織において高い発現が認められたが、成人正常組織には精巣を除いてほとんど発現が認められなかった。抗SOX6抗体を用いたWestern blotによる解析では、SOX6蛋白はグリオーマ組織において発現が観察されたが、正常成人脳組織においては発現を認めなかった。さらに抗SOX6抗体を用いた免疫組織学的解析において、解析した18例のグリオーマ組織 (Glioblastoma 8例、Anaplastic astrocytoma 5例、Diffuse astrocytoma 1例、Oligoastrocytoma 4例) 全例において陽性細胞を認めた。一方、正常成人脳組織では明らかなSOX6陽性細胞は認められなかった。

本研究において、精巣由来cDNA libraryを用いたSEREX法により単離された転写調節因子SOX6が、グリオーマ組織において高い発現を示し、さらにグリオーマ患者血清中IgG抗体に高頻度に認識されることを示した。SOX6の特異的な組織発現性は組織学的診断への応用が期待され、またその高い抗原性はグリオーマの血清学的診断やグリオーマに対する免疫治療に応用できる可能性を示唆するものである。

論文審査の要旨

グリオーマは浸潤性の成長であるが故に外科的治療は制約を受けており新たな治療法の確立が強く望まれている。現在までこの腫瘍細胞を選択的に攻撃する有効な治療法は存在せず、その意味でも免疫系に認識される抗原の同定や免疫治療の開発は治療成績の向上を目指す上で有意義である。本研究では免疫治療のターゲットとして有用であると考えられる、癌と精巣に共通して発現する抗原 (Cancer-Testis Antigen) の同定を想定し、患者血清を用いたSEREX法により精巣由来cDNA libraryから転写調節因子SRV-like HMG box6 (SOX6) を単離した。また、SOX6はグリオーマ組織で高く発現し、グリオーマ患者血清中IgGに高頻度に認識されることを示した。このことから発現が強く制御されているSOX6の過剰発現により免疫系に暴露され、抗体産生が誘導されると推測された。更にSOX6の組織特異的な発現性や高い抗原性は、グリオーマの組織学的・血清学的診断や免疫治療に有用である可能性が示唆された。

審査では単離された抗原分子が特異的免疫反応を惹起した機序に関する考察が主論点となった。これに対し、機序を証明するには至っていないが、単離させたSOX6遺伝子クローンの配列に変異が認められなかったこと、SOX6の発現は免疫寛容の場である精巣組織を除いた成人正常組織ではほとんど認められず、グリオーマ組織において高発現していたことから、SOX6の過剰発現によって特異的なIgG抗体産生が誘導されている可能性が示唆されると回答された。遺伝子変異については精巣cDNA library由来のクローン遺伝子に関して解析されているが、グリオーマ腫瘍細胞についても検討されるべきであると補足された。次にSOX6を用いたグリオーマの診断や抗原分子を標的とした免疫治療を臨床へ応用し得る可能性や課題についての問題が提起された。まず血清学的診断についてはELISAでの抗SOX6抗体陽性率が低いことが指摘され、より抗体価の高い抗体認識部位の同定により陽性率の向上を目指している旨が述べられた。また、この検出系での抗体認識部位は、SOX family間で保存されている領域であるため抗体のcross reactivityの可能性を考慮して再評価すべきであると補足された。最後に免疫組織学的、発生学的なSOX6陽性細胞の特徴について質問され、SOX6を高発現する細胞では神経幹細胞で特異的に発現する分子も発現すること等を提示しつつ、SOX6がグリオーマのみならず成体中脳神経系の未分化な細胞に高発現している可能性が示唆された。更に今後グリオーマの腫瘍発生過程を解明する上で、SOX6の胎生期や成体中脳神経系における発現や構造・機能解析が重要となるとの意見が出された。

以上のように、本研究ではさらに検討されるべき課題を残しているものの、他疾患に比して免疫系に認識される抗原の同定が稀少であるグリオーマにおいて、臨床応用に向けて有望な抗原分子を単離・解析した点で有意義であり、今後発展の余地があると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 河瀬 斌
生理学 岡野 栄之 解剖学 仲嶋 一範
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者: 北島 政樹、岡野 栄之
審査委員長: 岡野 栄之

試問日: 平成16年 7月26日