

福島 喜代康(長崎県) 昭和31年1月20日生

授与年月日 平成3年8月31日

主論文 Expression of Lewis<sup>x</sup>, Sialylated  
Lewis<sup>x</sup>, Lewis<sup>a</sup>, and Sialylated Lewis<sup>a</sup>  
Antigens in Human Lung Carcinoma

#### 論文内容の要旨

##### 緒言

腫瘍に対する種々のモノクローナル抗体(MoAb)が作製されているが、腫瘍関連抗原の多くは糖鎖抗原であり、例えば、CA19-9, CA50, CA125, SLX などがある。CA19-9 は膵癌、胃癌の腫瘍マーカーとしてよく知られているが、その抗原決定基は Sialylated locto-N-fucopentaose II あるいはシアル化 Le<sup>x</sup>である。MoAb CSLEX1 が認識するシアル化 Le<sup>x</sup>抗原(SLEX)は、MoAb NS19-9 が認識するシアル化 Le<sup>a</sup>抗原(SLEA)と互いに構造異性体で腫瘍関連抗原であることを既に報告した。本研究では種々のヒト肺腫瘍105例について腫瘍関連糖鎖抗原である Le<sup>x</sup>(X), SLEX, Le<sup>a</sup>および SLEA の発現を MoAb を用いて免疫組織化学的に検索した。また、肺腺癌におけるこれらの糖鎖抗原の発現と Lewis 血液型の関連性や SLEA と SLEX の同時発現についても検討した。

##### 対象および方法

1) 長崎大学病院および関連病院で外科的切除をうけた種々の肺腫瘍105例のホルマリン固定組織を用いた。その内訳は原発性肺癌92例(腺癌54例, 扁平上皮癌25例, 大細胞癌8例, 小細胞癌5例), 腫瘍類似病変9例(肺過誤腫3例, 肺硬化性血管腫6例)および非上皮性肺悪性腫瘍4例(肺悪性リンパ腫1例, びまん性中皮腫3例)である。

2) 各種糖鎖抗原の検出は Le<sup>x</sup>, SLEX, Le<sup>a</sup>, SLEA を認識する MoAb CLEX1, CSLEX1, CLEA1, CSLEA1 を用いた間接酵素抗体法により調べた。

3) SLEX と SLEA の同時局在は Nakane の二重染色法の変法を用いて調べた。

### 結果

1) 原発性肺癌92例において SLEX は57%, Le<sup>a</sup>は42%, SLEA は36%, Le<sup>b</sup>は23%に発現されていた。腫瘍類似病変9例(肺過誤腫3例と硬化性血管腫6例)や非上皮性の悪性腫瘍4例(肺悪性リンパ腫1例とびまん性中皮腫3例)ではこれら4種の糖鎖抗原は全く検出されなかった。肺腺癌54例では SLEX は72%, Le<sup>a</sup>は48%, SLEA は39%, Le<sup>b</sup>は24%に陽性であり、肺腺癌ではII型糖鎖(SLEX と Le<sup>a</sup>)がI型糖鎖(SLEA と Le<sup>b</sup>)より高頻度に発現されていた。肺扁平上皮癌25例ではこれらの抗原は32~44%の陽性率であった。大細胞癌8例と小細胞癌5例での陽性例は1~2例であった。高分化型が低分化型よりも高頻度にかつ陽性癌細胞も多い傾向がみられたが、肺腺癌の分化度とこれら糖鎖抗原の発現とに有意な相関はみられなかった。シアル化型(SLEA, SLEX)は非シアル化型(Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>)より高頻度に、また SLEX は SLEA より高頻度に発現されていた。

2) Lewis 血液型が判明した肺腺癌24例のうち、Le<sup>b</sup>14例では、SLEA は50%, SLEX は71%に陽性であった。Le<sup>a</sup>5例では SLEA は3例に SLEX は5例に陽性であった。一方、Le<sup>a-b</sup>5例では SLEA, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>のいずれも陰性であったが、SLEX は1例のみで弱陽性であった。

3) 肺腺癌での SLEX と SLEA の二重染色では、同一標本上で両抗原が共に陽性の癌細胞もあれば、いずれか一方が陽性の癌細胞もあり、この多様性の程度は各症例で異なっていた。

### 考察

本研究ではヒト肺腫瘍における種々の腫瘍関連糖鎖抗原の発現を免疫組織学的に検討した。これらの糖鎖抗原は肺癌特に肺腺癌で高頻度に発現されていたが、顕微鏡的に肺腺癌と鑑別が困難な肺硬化性血管腫やびまん性中皮腫および非上皮性の肺悪性腫瘍では全く発現されていなかった。特に、SLEX は肺腺癌の有用な腫瘍マーカーであることが再確認されたが、肺腺癌で組織分化度と糖鎖抗原とに有意な相関は認められなかった。

SLEA の発現に関する本研究の成績はI型糖鎖の発現はLewis 血液型に依存しているため Le<sup>a-b</sup>の癌症例では CA19-9 を合成できないという Koprowski の仮説に一致していた。一方、SLEX の発現に関しては  $\alpha 1 \rightarrow 3$  コース転移酵素を支配する X 遺伝子に遺伝的多型性はないため Lewis 血液型と無関係に癌で発現されると予想していたが、Le<sup>a-b</sup>の肺腺癌5例中4例で陰性であった。このことは肺腺癌では X 抗原と Le

抗原の発現が関連していることを示唆している。

さらにII型糖鎖がI型糖鎖より高頻度に、またシアル化型が非シアル化型より高頻度に発現されていた。同一組織切片で SLEA と SLEX の同時発現がみられたように糖鎖抗原の発現には多様性がみられた。以上より肺癌では末端糖鎖のフコシル化とシアル化は多様性に富んで共に活性化されていることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

福島喜代康は昭和56年3月長崎大学医学部を卒業し、医師国家試験に合格した。昭和56年6月より長崎大学医学部第2内科学教室の医員となり昭和58年1月より昭和59年12月まで米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校に研究員として勤務した。さらに、昭和59年12月から現在に至るまで、第2内科学教室に医員、研究生として勤務し、第2内科学教室主任原耕平教授の指導をうけ、内科学として呼吸器学、免疫学に関する研究に従事し、研究業績をあげた。

平成3年6月「Expression of Lewis<sup>x</sup>, Sialylated Lewis<sup>x</sup>, Lewis<sup>s</sup>, and Sialylated Lewis<sup>a</sup> Antigens in Human Lung Carcinoma」を主論文として、「Characterization of Sialosylated Lewis<sup>x</sup> as a New Tumorassociated Antigen」他45編を参考論文として長崎大学大学院に医学博士の学位を申請した。

長崎大学大学院医学研究科委員会はこれを平成3年6月19日の定例委員会に付議し、論文の内容の要旨を検討し、研究経歴を審査した結果、受理して差し支えないものと認めたので上記の通り審査委員を選定した。

委員は主査を中心とし慎重審査の上平成3年8月21日の定例委員会での結果を報告した。

主論文は、ヒト肺腫瘍105例を対象として、1984年福島喜代康らが米国で作製した新しいモノクローナル抗体 CSLEX1 (抗シアル化 Le<sup>x</sup>抗体)をはじめとする4種のモノクローナル抗体を用いて糖鎖抗原(シアル化 Le<sup>x</sup>, シアル化 Le<sup>a</sup>, Le<sup>s</sup>, Le<sup>a</sup>)の発現を免疫組織学的に検索したものである。これらの糖鎖抗原は非上皮性の肺悪性腫瘍や良性の肺腫瘍類似病変ではすべて陰性であり、肺癌特に肺腺癌で高頻度に発現されており、シアル化 Le<sup>x</sup>は肺腺癌の72%に陽性であり、高分化腺癌では81%、低分化腺癌では67%と高分化型での陽性率が高い傾向がみられている。一方、肺癌をはじめとする消化器癌の腫瘍マーカーである CA19-9 (シアル化 Le<sup>a</sup>)は肺腺癌で39%の陽性率にすぎず、肺腺癌ではシアル化 Le<sup>a</sup>が、腫瘍マーカーとして有用であることを示している。このようにII型糖鎖のシアル化 Le<sup>x</sup>がI型のシアル化 Le<sup>a</sup>より高頻度に発現されていること、および両抗原の同時局在の多様性より、肺腺癌ではフコシル化とシアル化が多様性に富んで共に活性化されていることも指摘している。

以上、癌に対するモノクローナル抗体の作製による新しい腫瘍関連糖鎖抗原シアル化 Le<sup>x</sup>の発見、および肺腺癌の新しい腫瘍マーカーとしてのシアル化 Le<sup>x</sup>に関する本論文は、腫瘍における糖鎖抗原の重要性を免疫学的に論究したものであるとして極めて高く評価できる。

研究科委員会は審査委員の報告にもとづき、これを討議に付して審議した結果、本論文は医学の進歩に貢献するところ大であり、学位に値するものとして合格と判定した。

審査担当者 主 査 教 授 原 耕 平

副 査 教 授 珠 玖 洋

副 査 教 授 富 田 正 雄