

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Tenascin XB is a Novel Diagnostic Marker for Malignant Mesothelioma

Tenascin XB は悪性中皮腫に対する新規診断マーカーである

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

大学院生 中山 幸治

Anticancer Research, volume 39, number 2, 2019 掲載

DOI: 10.21873/anticancerres.13156

悪性中皮腫 (malignant mesothelioma : MM) は、アスベスト曝露が関係する疾患であり、本邦においては、更なる患者数の増加が予想されている。病理診断、特に肺腺癌 (lung adenocarcinoma : LA) との鑑別にしばしば難渋するとともに、手術や薬物療法などの治療成績は極めて不良であり、新規の診断法および治療法の開発が望まれている。申請者は、MM における tenascin XB (TNXB) の発癌への関与および診断的意義を明らかにすることを目的に研究を施行した。

遺伝子発現情報データベース (NCBI Gene Expression Omnibus) に登録されている 41 症例の MM 組織と正常組織を用いた遺伝子発現解析データ (GSE51024) から TNXB 遺伝子発現を解析した。次に、5 種類の MM 細胞株 (H28, H2452, H2052, H226, MESO4) と LA 細胞株 (A549, H441, HCC-827, H1975, LC2/ad) を用いて、定量的 RT-PCR 法における TNXB 発現解析と proliferation assay および colony formation assay を施行した。さらに、2 種類の tissue microarray (TMA) (MS801a (MM 30 症例)と HLugA150CS02 (LA 69 症例)) を用いて、免疫染色法により TNXB と MM の診断マーカーの 1 つである calretinin の蛋白発現を評価した。

GSE51024 データを用いた解析にて、MM 組織の TNXB 発現は正常組織と比較して有意に高かった。MM 細胞株を用いた解析においても、TNXB mRNA 発現は、AC 細胞群全てで低値であった一方、MM 細胞群では有意に高い傾向にあった。TNXB 高発現の H2452 細胞と H226 細胞に対する siRNA による TNXB 発現抑制にて、H2452 細胞では増殖能とコロニー形成能、H226 細胞では増殖能の有意な低下を認めた。

TMA を用いた免疫染色法において、TNXB 発現は LA に比べ MM で有意に高かった。ROC (receiver operating characteristic) 曲線により得られた TNXB の AUC (area under the curve) は 0.70、最適カットオフ値は 1.4%、感度 80.0%、特異度 69.5%、calretinin の AUC は 0.70、最適カットオフ値は 1.4%、感度 20.0%、特異度 69.5%であった。TNXB と calretinin のいずれか陽性で MM と診断した場合、感度 83.3%、特異度 68.1%となり、MM の診断感度の向上を認めた。以上より、TNXB は MM の新規診断マーカーであり、TNXB と calretinin による免疫染色法の組み合わせは、MM の新規診断法になりえることを示した。

第二次審査では、TNXB の免疫染色法の問題点、siRNA の時間設定、H226 細胞でコロニー形成能の有意な低下が認められなかった理由、TNXB と増殖関連因子との関係、TNXB を標的とした治療法の可能性などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、悪性中皮種の新規診断マーカーに繋がる意義ある論文であり、悪性中皮種の診断法の発展に寄与するものと考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。