

## 論文内容の要旨

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 第39巻 第2号 (2019) 掲載

【背景】悪性中皮腫 (malignant mesothelioma : MM) はアスベスト曝露が関係する予後不良の疾患であり、本邦においては、今後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、手術療法やシスプラチン+ペメトレキセドやニボルマブなどの薬物療法の治療成績は十分ではなく、新規の診断法および治療法の開発が切に望まれている。申請者らは、これまでに MM のペメトレキセド感受性に関与する因子の 1 つとして tenascin XB (TNXB) を報告したが、TNXB の MM の発癌および診断的意義は明らかでない。

【目的】MM における TNXB の発癌および診断意義を明らかにする。

【方法】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 症例の悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) 組織と正常組織を用いた Affymetrix U133 plus 2.0 chips による網羅的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、正常中皮細胞 Met5A と 5 種類の MPM 細胞株 (H28, H2452, H2052, H226, MESO4) および 5 種類の LA 細胞株 (A549, H441, HCC-827, H1975, LC2/ad) を用いて、定量的 RT-PCR 法による TNXB 発現および機能解析 (proliferation assay, colony formation assay) を施行した。さらに、MS801a (MM 30 症例) と HLugA150CS02 (LA 69 症例) の組織マイクロアレイ (tissue microarray: TMA) 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。

【結果】GSE51024 データによる解析にて、MPM 組織の TNXB 発現は正常組織と比較して有意に高かった ( $p < 0.001$ )。MPM 細胞株を用いた解析においても、TNXB mRNA 発現は、LA 細胞群全てで低値であった一方、MPM 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 を用いた解析では、免疫染色法により得られた陽性率から ROC (receiver operating characteristic) 曲線を作成したところ、MM と AC を分別する最適なカットオフ値は TNXB は 1.4%、calretinin は 0.8%であった。これらのカットオフ値を用いて評価したところ、TNXB では感度 80.0%、特異度 69.5%、calretinin では感度 20.0%、特異度 94.2%であった。TNXB および calretinin 免疫染色において、いずれかの判定にて陽性とした場合、感度 83.3%、特異度 68.1%となり、感度の向上を認めた。以上より、TNXB と calretinin による免疫染色を組み合わせることで、MM の診断感度を向上させることが可能であった。

【考察】本研究にて、TNXB 発現は MM 組織および細胞において有意に高く、MM の増殖能およびコロニー形成能に関与し、MM の発癌と進展に寄与することを明らかにした。MM の臨床診断マーカーとして、calretinin や WT-1, D2-40 などが現在用いられているが、感度、特異度ともに十分ではない。今回の研究にて、TNXB が MM 新規マーカーとなりえること

および TNXB と calretinin を組み合わせた免疫染色による判定は、MM と LA の鑑別に有用であり、病理診断に難渋する MM の新規診断法の開発に繋がると考えられる。

【結語】 TNXB は MM の発癌に関与し、TNXB と calretinin による免疫染色による判定は、MM と LA の鑑別に有用である。