

(様式 9)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 永生 高広

学位論文題名

Mesothelin and CA125 Expression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

(膵管癌における Mesothelin と CA125 発現の検討)

【背景と目的】膵癌は予後不良の癌であり、治癒切除を実施した場合にのみ、長期生存する可能性があるが、いまだ手術可能な症例においても5年生存率は20%に満たない。非治癒切除症例および切除不能症例を含めると5年生存率は0.4-4%である。Gemcitabineの登場によりその予後は幾分の改善を認めたものの十分とはいえず Gemcitabine + α の治療法が模索されているのが現状であり、それゆえ膵癌を早期発見するマーカーの開発や新たな治療法が望まれている。そこで我々は Mesothelin というタンパク質に注目している。Mesothelin は 40kDa の細胞膜糖蛋白であり、正常の胸膜・腹膜・心膜の中皮細胞に存在するだけでなく、悪性中皮腫・卵巣癌・膵癌を含むいくつかの悪性腫瘍においても高頻度に発現を認めていることが知られている。Mesothelin の生物学的機能はいまだよく分かっていない。しかしながら卵巣癌において mesothelin 発現は生物学的悪性度を増加させ、CA125/MUC16 と高い親和性を有し腹膜播種に関係があるとの報告もあることから腫瘍悪性度に関して何らかの関係が示唆される。実際、治療においても mesothelin をターゲットとした分子標的学的治療およびワクチン治療が Phase I を実施および終了しており、現在 Phase II が進行中で今後報告が期待される。膵癌に関しては現在のところ癌部にのみその発現を認め正常の膵組織には発現を認めないという報告は認めるものの、病理学的因子と mesothelin 発現との関係を報告したものはなく、今回我々は通常型膵管癌における mesothelin および CA125/MUC16 発現と病理学的因子の関係および再発形式との相関について検討を実施した。

【対象と方法】本実験は北海道大学病院高度先進医療センター自主臨床研究事務局により承認された課題名“消化器癌等における Mesothelin および CA125 発現の検討”臨床研究番号：自 010-0047 に基づき行われた。

2000年から2006年までに当院および札幌厚生病院にて行われた通常型膵管癌肉眼的治癒切除66例の切除検体を用いて検討を実施した。まずそれぞれの症例に対してUICCのTNM classificationに基づき病理学的評価を行い、代表的な切片に対して Mesothelin 抗体(clone 5B2 diluted 1:50; Novocastra)、CA125 抗体(clone M11 diluted 1:50; Dako)を用いて免疫

組織化学染色法を実施した。臨床経過を知らない3人の病理医により200倍の視野下で腫瘍細胞の染色率(%)、染色強度(0,1+,2+)を評価し、腫瘍細胞のMesothelin陽性率50%以上もしくは染色性2+以上をMesothelin過剰発現(以下M群)、腫瘍細胞のCA125陽性率50%以上もしくは染色性2+以上をCA125過剰発現(以下C群)と定義した。この定義に基づき臨床病理学的診断および再発、予後との関連を検討した。

【結果】Mesothelinは57例(86.4%)に発現し、M群は35例(53.2%)であった。CA125は61例(92.4%)に発現し、C群は53例(80.3%)であった。病理学的検討においてM群は非過剰発現群と比較して分化度が低く($p=0.049$)、脈管浸潤を認めた($p=0.0006$)。C群は非過剰発現群と比較して再発を多く認めた($p=0.015$)。M群かつC群(以下MC群:33例)は各非過剰発現群と比較して分化度が低く($p=0.044$)、脈管浸潤を認めた($p=0.001$)。MC群は再発に関して傾向は認めるものの有意差は認めなかった($p=0.060$)。Mesothelin発現とCA125発現に関してM群かつC群は33例、M群かつ非C群は2例存在し、非M群かつC群は20例、非M群かつ非C群は11例存在し、その発現に正の相関関係を認めた($p=0.0041$)。予後に関してはM群およびC群はそれぞれ非過剰発現群に比べ有意に予後不良であったが(M群: $p=0.012$; median OS 19.8 months, C群: $p=0.030$; median OS 20.9 months)、MC群が最も予後不良であった(MC群: $p=0.0062$; median OS 19.0 months)。

【考察】今回の実験での重要点としてまず膵管癌においてMesothelin発現が腫瘍分化度、脈管浸潤に関連を認めたということである。これは近年の*in vitro*や*in vivo*でのMesothelin発現がproliferationやmigrationに関与するという報告などを臨床病理学的に裏付けている。

次に膵管癌においてMesothelinとCA125が共発現するということである。Mesothelin発現とCA125発現との間に正の相関を認め、さらにMesothelinとCA125の共発現を認めた群は最も予後不良であった。Mesothelin発現群もしくはCA125発現群のみでも予後不良であるが共発現を認めた群がもっとも予後不良であったことから、共発現することにより腫瘍の増殖能や転移能が高まり予後不良になることが予想される。Mesothelinは正常の腹膜、胸膜などの中皮細胞に存在しており、卵巣癌においてCA125と高い親和性が示されており腹膜播種に関係があるとの報告もあることから、Mesothelin自体をターゲットとした分子標的治療のみならずMesothelinとCA125の結合を阻害することで癌の転移や悪性度の増加を阻止することができる可能性がある。

【結語】今回我々は通常型膵管癌を用いて初めてMesothelin発現が腫瘍悪性度に関係があることを示し、MesothelinとCA125の共発現を示した。共発現群は悪性度が高く予後不良であることから、MesothelinとCA125を調べることにより膵管癌の生物学的悪性度を予測できる可能性があり、今後分子標的治療の候補としてなりうる可能性が示唆された。