

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790982
 研究課題名 (和文) 胸腺腫・胸腺癌における CD44v6 発現とその腫瘍マーカーとしての有用性の検討
 研究課題名 (英文) Evaluation of soluble CD44v6 as a potential serum marker for thymoma and thymic carcinoma.
 研究代表者
 園部 聡 (SATOSHI SONOBE)
 順天堂大学・医学部・助教
 研究者番号：50407277

研究成果の概要：

胸腺上皮性腫瘍における有用なbiological markerは確立されていない。今回はCD44v6発現とその腫瘍マーカーとしての有用性の検討を目的とした。(1)正岡Ⅱ期胸腺腫においてCD44v6強陽性群はそれ以外に対して予後不良であることが判明しアメリカ胸部疾患学会で発表した。(2)ELISA系を用いてサンプルの血清でCD44v6の濃度を実際に測定しており測定方法は問題なかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：胸腺腫・胸腺癌・CD44v6

1. 研究開始当初の背景

(1)胸腺上皮性腫瘍において病期分類であ

る正岡分類の有用性は広く認められているがClinical behaviorと予後を反映するbiological markerは確立されておらず、

われわれは胸腺上皮性腫瘍におけるCD44v6発現を検索し検討してきた。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いてCD44v6の免疫染色をABC法にて行い、その発現強度を陰性、弱陽性、強陽性の3段階で判定した。その結果、CD44v6はカットオフ値を変更することでWHO分類、浸潤性発育、再発について有意差を認め、biological markerとして期待できることを報告した(Prognostic value of CD44 isoform expression in thymic epithelial neoplasms. Sonobe, Miyamoto, Nobukawa et, al: Cancer 2005;103:2015-22.)。

(2)今までの研究をさらに進め、CD44v6が血清に放出・分泌されるか検討し、さらにその濃度を測定する。それによって胸腺腫・胸腺癌の進行度・性質を判断できれば、よりの確な治療選択につながる可能性がある。また、CD44v6の血中への放出・分泌メカニズムを知ることは、発がんのシグナル伝達を解明する手がかりになり、さらには、新たな薬剤標的分子の発見につながることも期待される。

2. 研究の目的

本研究においては、胸腺腫・胸腺癌組織でのCD44v6の発現状況を検討した上で、

- 1)ヒトの血清を用いて(ELISA法)、腫瘍マーカーとしての有用性の検討、
- 2)機能解析(CD44v6が癌細胞で特異的に細胞外に放出・分泌されるメカニズムの解明など)を行う。

3. 研究の方法

(1)

①ヒトの胸腺腫・胸腺癌の病理および手術検体を用い、腫瘍組織でのCD44v6の遺伝子発現、タンパク質発現を調べる。具体的には、RT-PCR、ノーザンブロッティング、及び特異抗体を用いた免疫組織染色を行う。

②その後、胸腺腫・胸腺癌におけるCD44v6

の発現状況を検討し、また同時に臨床病理学的因子(組織型、進行度、その他臨床的予後因子)との関係を探索する。

(2)

①プロトコール・同意書の作成と倫理委員会への提出。

②検体及び患者情報管理システムの確立。

(3)倫理委員会の承認が得られた後、当院呼吸器外科において手術を受ける胸腺腫・胸腺癌患者より、血清の採取と手術検体の凍結保存を行う。

(4)

①ELISA系を用いて血清CD44v6の濃度を測定。

②また、手術検体を用いて免疫組織学的染色を行う。

(5)

術前の血清CD44v6値と手術検体でのCD44v6の発現との関連、また術前、術後の血清CD44v6値、検体でのCD44v6発現と再発との関連を統計学的手法を用いて検討する。

4. 研究成果

(1)完全切除された正岡II期胸腺腫は稀に再発することがわかっており、CD44v6の免疫染色で検討したところ、CD44v6強陽性群はそれ以外に対して有意差をもって予後不良であることが判明しアメリカ胸部疾患学会で発表した。以下内容である。

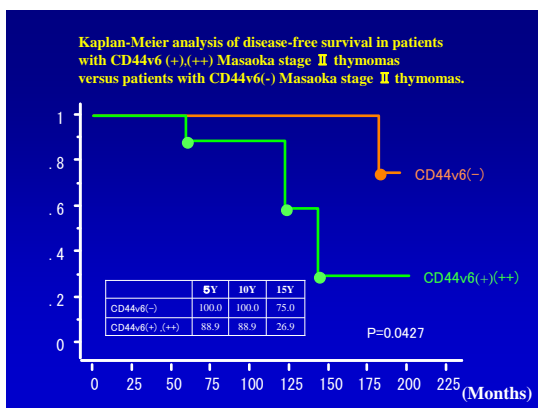
Expression and clinical significance of CD44V6 in Masaoka stage II thymoma

Objective: The aim of the current study was to analyse the expression of CD44 V6 in Masaoka stage II thymoma by immunohistochemistry and to evaluate

their possible role as prognostic factors for these tumors.

MATERIALS AND Methods: Twenty-nine patients underwent resection of Masaoka stage II thymoma among 97 patients treated for thymoma between October 1983 and February 2002 at Juntendo University School of Medicine. They were from 25 to 76 years old (mean: 48.5 years). CD44v6 in Masaoka stage II thymoma was investigated by immunohistochemistry using surgical specimens resected from 29 patients.

Results: Among the 29 Masaoka stage II thymoma, 17 were CD44v6 negative, 5 were weakly positive, and 7 were strongly positive. When patients with negative tumors were combined, the 5-, 10-, and 15-year recurrence-free survival rates were 100.0%, 100.0%, and 75.0%, respectively, while the rates for patients with weakly positive and strongly positive tumors were 88.9%, 88.9%, and 29.6%. Thus, these two groups showed a significant difference of recurrence-free survival (P=0.0427).



Conclusions: This suggests that CD44v6

can be used as a marker in Masaoka stage II thymoma.

(2)プロトコール・同意書の作成を行い、当院の倫理委員会へ提出し承認を得た。

(3)ELISA系を用いてサンプルの血清でCD44v6の濃度を実際に測定して見ており測定方法は問題なかった。

(4)倫理委員会の承認を得てから症例の集積開始となり、胸腺上皮性腫瘍は稀なため現在症例の蓄積待ちである。しかし、現在、胸腺上皮性腫瘍に有用な腫瘍マーカーはなく今後の研究は非常に意義あるものと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

Expression and clinical significance of CD44V6 in Masaoka stage II thymoma
Satoshi Sonobe, M.D.

ATS(American Thoracic Society) 2008 International Conference, May 16-21, Toronto, Canada

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

園部 聡 (SATOSHI SONOBE)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：50407277

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者