

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591167

研究課題名(和文) 肺線維症などの難治性肺疾患に対する新規治療開発

研究課題名(英文) Developmental reserch of the novel therapy for intractable pulmonary diseases such a s pulmonary fibrosis

研究代表者

田端 千春 (Tabata, Chiharu)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90432393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：悪性中皮腫はアスベスト曝露後数十年経て発症する予後不良の悪性疾患である。そのため早期診断が非常に重要である。われわれは今回の研究によって、中皮腫患者の血清Ang-1, thioredoxin-1やHMGB1値が、アスベスト・石綿曝露はあるが中皮腫を発症していない者と比べて有意に高値であること、また診断時において高値の悪性中皮腫患者は予後不良であることを実証した。今回の研究結果は、これらのマーカーが中皮腫において臨床上有用なマーカーであることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive malignant tumor of mesothelial origin that shows a limited response to conventional chemotherapy and radiotherapy. Therefore, diagnosing MPM early is very important. We demonstrated that patients with MPM had significantly higher serum levels of some markers such as HMGB1, thioredoxin, angiopoietin-1 than the population who had been exposed to asbestos but had not developed MPM. The difference in overall survival between groups with serum HMGB1 and angiopoietin-1 levels that were lower and higher than assumed cut-off values was significant. Our data suggest that serum HMGB1, thioredoxin and angiopoietin-1 concentrations are useful clinical markers for MPM.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：バイオマーカー サイトカイン 酸化ストレス

### 1. 研究開始当初の背景

悪性中皮腫は石綿・アスベスト曝露に関連し胸膜・腹膜などに発生する予後不良の悪性腫瘍である。現在わが国においてアスベスト使用は禁止されているが、アスベスト曝露数十年後に発生する悪性中皮腫は今後さらに増加傾向を示すことが予想される。建造物材料などアスベストは様々なところで使用されており、アスベストを扱う労働者に限らず、労働者の家族、アスベスト工場やアスベストを用いた建物周辺の住民にも発生する悪性中皮腫の対策は、社会的問題である。悪性中皮腫は1980年代前半には年間100人程度だったが、1995年に500人に増え、2004年には953人に急増している。そして2014年にはおそらく倍の数になると予想されている。

### 2. 研究の目的

悪性中皮腫に対する早期診断に役立ち、病態変化を的確に把握でき予後予想可能な血清・胸水バイオマーカーはいまだ確立されておらず、また十分な治療法がないため、その開発が世界的に急務である。

兵庫医科大学病院では毎年約60-70名の新規の悪性中皮腫の患者の診療を行っており、国内有数の中皮腫の診療実績がある背景から、臨床応用可能な早期診断に役立ち、病態変化を的確に把握でき予後予想可能なバイオマーカーの確立やその治療法の新規開発を目指す。

### 3. 研究の方法

兵庫医科大学病院が中皮腫に関して国内有数の診療機関である特性を生かして、患者の血清・胸水等を、診断前・治療経過中などの診療期間中に患者の同意のもとに採取し保存している。臨床研究としてそれらのサンプルを用いて、ELISA法を施行して解析を行う。また悪性中皮腫細胞を用いた基礎研究を施行し、新規バイオマーカーを探索する。

### 4. 研究成果

悪性中皮腫患者の血清 Angiopoietin-1 (Ang-1), thioredoxin-1 や HMGB1 値は、アスベスト・石綿曝露はあるが中皮腫を発症していない者や肺癌患者と比べて有意に高値であること、また診断時において高値の悪性中皮腫患者は予後不良であることを、カプランマイヤー法で実証した。さらに Ang-1 が悪性胸膜中皮腫細胞の自己増殖および細胞遊走因子であることを細胞実験で初めて実証した。

### 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17件)

Tabata R, Tabata C, Goto T, Yasumizu R, Kojima M. CD2-positive follicular lymphoma complicated by venous thrombus of surface vein. *Ann Hematol.* .

2014;93(3):517-9, 2014. 査読有  
doi:10.1007/s00277-013-1824-z.

Mikami K, Tabata C, Tabata R, Nogi Y, Terada T, Honda M, Kamiya H, Nishizaki T, Nakano T. Clinical significance of serum angiopoietin-1 in malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest.* 31:511-5, 2013. 査読有  
doi: 10.3109/07357907.2013.830734.

Tabata C, Kanemura S, Tabata R, Masachika E, Shibata E, Otsuki T, Nishizaki T, Nakano T. Serum HMGB1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol.* 47:684-8, 2013. 査読有  
doi: 10.1097/MCG.0b013e318297fa65.

Tabata C, Shibata E, Tabata R, Kanemura S, Mikami K, Nogi Y, Masachika E, Nishizaki T, Nakano T. Serum HMGB1 as a prognostic marker for malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer.* 13:205, 2013. 査読有

doi: 10.1186/1471-2407-13-205.

Tabata R, Yasumizu R, **Tabata C**, Kojima M. Double-hit lymphoma demonstrating t(6;14;18)(p25;q32;q21), suggesting two independent dual-hit translocations,

MYC/BCL-2 and IRF4/BCL-2. *J Clin Exp Hematop.* 53(2):141-50, 2013. 査読有

Tabata R, Yasumizu R, **Tabata C**, Kojima M. CD20-negative low-grade B cell lymphoma showing immunophenotypic and genotypic features resembling plasma cell myeloma. *Pathol Res Pract.* 209:459-62, 2013. 査読有

doi: 10.1007/s00277-013-1824-z.

Tabata R, **Tabata C**, Katashima Y, Yasumizu R. Effect of cyclosporine on lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *Int Immunopharmacol.*

16:488-91, 2013. 査読有

doi: 10.1016/j.intimp.2013.04.033.

Tabata R, **Tabata C**, Kita Y. Management of myocardial infarction in immune thrombocytopenic purpura with anti-phospholipid antibodies. *J Thromb Thrombolysis.* 35:115-8, 2013. 査読有

doi: 10.1007/s11239-012-0763-1.

**Tabata C**, Terada T, Tabata R, Yamada S, Eguchi R, Fujimori Y, Nakano T. Serum thioredoxin-1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol.* 47:e7-11, 2013. 査読有

doi: 10.1097/MCG.0b013e31824e901b.

Terada T, **Tabata C**, Tabata R, Okuwa H, Kanemura S, Shibata E, Nakano T. Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Exp Ther Med.* 4:197-200, 2012. 査読有

Tabata R, **Tabata C**, Nagai T, Yasumizu R, Kojima M. Nodal marginal zone B cell

lymphoma with prominent follicular colonization with deletion of chromosome 13. *Pathol Res Pract.* 208:679-82, 2012. 査読有

doi: 10.1016/j.prp.2012.07.009.

Murakami A, **Tabata C**, Tabata R, Okuwa H, Nakano T. Clinical role of pleural effusion MMP-3 levels in malignant pleural mesothelioma. *Oncol Lett.* 3:581-585, 2012. 査読有

Tabata R, **Tabata C**, Tazoh A, Nagai T. Low dose cepharanthine ameliorates immune thrombocytopenic purpura associated with multiple myeloma. *Int Immunopharmacol.* 13:242-4, 2012. 査読有

doi: 10.1016/j.intimp.2012.04.015.

Eguchi R, Kubo S, Takeda H, Ohta T, **Tabata C**, Ogawa H, Nakano T, Fujimori Y. Deficiency of Fyn protein is prerequisite for apoptosis induced by Src family kinase inhibitors in human mesothelioma cells. *Carcinogenesis.* 33:969-75, 2012. 査読有

doi: 10.1093/carcin/bgs109.

Murakami A, Fujimori Y, Yoshikawa Y, Yamada S, Tamura K, Hirayama N, Terada T, Kuribayashi K, **Tabata C**, Fukuoka K, Tamaoki T, Nakano T. Heme oxygenase-1 promoter polymorphism is associated with risk of malignant mesothelioma. *Lung.*

190:333-7, 2012. 査読有

doi: 10.1007/s00408-012-9371-2.

Tabata R, **Tabata C**, Nagai T, Yasumizu R. Follicular lymphoma with prominent fibrosis complicated by peripheral eosinophilia. *Ann Hematol.* 91:965-7, 2012. 査読有

doi: 10.1007/s00277-011-1342-9.

**Tabata C**, Tabata R. Possible prediction of underlying lymphoma by high sIL-2R/ferritin ratio in hemophagocytic

syndrome. *Ann Hematol.* 91:63-71, 2012.

査読有

doi: 10.1007/s00277-011-1239-7.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

田端 千春 (TABATA, Chiharu)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：9 0 4 3 2 3 9 3