

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 7 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860637

研究課題名(和文) 胸膜中皮腫における新規バイオマーカーの検討と早期診断への臨床応用

研究課題名(英文) Study of a new biomarker in pleural mesothelioma and clinical application to early diagnosis

研究代表者

岡島 正明 (OKAJIMA, Masaaki)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：10463994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：血漿および胸水中のfibulin-3濃度は、胸膜中皮腫の診断において非常に高精度な新しいバイオマーカーとして期待されている。当研究はfibulin-3が、日本人において同様の信頼性を持って、診断、治療効果判定に用いることが出来るかを検証することが目的である。
当研究の検体集積は新潟大学医歯学総合病院にて臨床試験として申請し承認を得た。胸膜中皮腫、肺癌等の患者を対象として、血液、胸水検体の採取をおこない、現在までに合わせて113検体を得た。それに加えて当科の中皮腫患者保存血清も加えてfibulin-3ならびにSMRP、CYFRA-21等の解析をおこなった。本年度中の学会発表、論文化を予定している。

研究成果の概要(英文)：Fibulin-3 concentration in plasma and pleural effusion is expected as a new biomarker very high accuracy in the diagnosis of pleural mesothelioma. Our study fibulin-3, have similar reliability in Japanese diagnosis, it is an object to verify can be used in therapy evaluation. Analyte accumulation of this study was approved by the applicant as a clinical trial at the Niigata University Medical and Dental Hospital. Pleural mesothelioma, as patients with such lung, blood, performs sampling of pleural effusion specimen, to obtain a 113 sample in accordance with the up to now. Mesothelioma patient save serum in the in addition to our department be added fibulin-3 as well as the SMRP, was carried out the analysis, such as CYFRA-21. Society announced during the year, are scheduled to paper reduction.

研究分野：肺腫瘍学

キーワード：fibulin-3 胸膜中皮腫 SMRP 腫瘍マーカー

1. 研究開始当初の背景

(1) 悪性胸膜中皮腫の現況

悪性胸膜中皮腫は石綿曝露との密接な関連性が報告されてから半世紀が経過した現在、その罹患者数および死亡者数は世界的に急激な増加を辿っている。わが国では 2008 年、胸膜中皮腫の死亡者数は 1170 人であったが、中皮腫発生までの潜伏期間を考慮すると今後患者は急激に増加し、40 年間で 10 万人以上に達すると予想されている。胸膜中皮腫の予後は不良であり、生存期間中央値は 9 ~ 17 カ月とされているが、胸膜中皮腫の早期発見は非常に困難であり、確定診断が得られた時点で既に進行期である症例が大多数を占める。

また、診断には開胸下胸膜生検（全身麻酔下手術）または、胸腔鏡による胸膜生検（行える施設が少なく、まだ一般的ではない）という非常に侵襲が大きくリスクの高い処置が必要である。胸膜中皮腫に対する標準的治療法は未だに確立されておらず、手術療法によって腫瘍が肉眼的に完全切除されても治療に至る症例は極めて少ない。したがって、治療成績の向上には、疾患の早期発見と迅速な診断、並びに手術療法に化学療法や放射線療法などを組み合わせた集学的治療を確立することが極めて重要な役割を果たす。

(2) 現在用いられている腫瘍・バイオマーカー

ヒアルロン酸、TPA、CYFRA21-1、SMRP、Osteopontin が一般に用いられているが、肺癌を含む中皮腫以外の悪性疾患等でも高値を示す等、感度、特異度に問題があり満足のいく物ではない。

(3) fibulin-3 とは

fibulin-3 遺伝子は、Marfan 症候群の原因遺伝子の一つである fibrillin と高い相同性を持つ遺伝子としてクローニングされ、第 2 番染色体短腕 (2p16) に位置する 493 アミノ酸をコードする遺伝子である。fibulin-3 遺伝子は常染色体優性遺伝する網膜の遺伝性疾患：Malattia Leventinese の原因遺伝子であることや、fibulin-3 knockout マウスでは弾性線維の異常を来すことが報告されているが、詳しい働きはわかっていない。

2012 年 10 月、Harvey.I 等は fibulin-3 について、血漿中 fibulin-3 濃度の ROC 曲線を用いて、胸膜中皮腫患者とそれ以外との比較で感度 96.7%、特異度 95.5%、胸膜中皮腫患者とアスベスト曝露者との比較では感度 100%、特異度 94.1%で鑑別に用いることが可能な新しいバイオマーカーであると報告した。また、胸水中の fibulin-3 濃度の ROC 曲線は、胸膜中皮腫患者とそれ以外との比較で感度 83.8%、特異度 92.4%、胸膜中皮腫以外の悪性腫瘍による胸水と、胸膜中皮腫による胸水との比較で感度 83.8%、特異度 97.6%と、胸膜中皮腫と他の悪性腫瘍との鑑別にも

有効であると報告した。(Harvey I. Pass, et al.N Eng J Med 2012)

2. 研究の目的

本研究の目的は、悪性胸膜中皮腫の新しいバイオマーカーとして期待される fibulin-3 の有効性を評価し、実際の臨床現場に診断、治療のツールとして導入することである。悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露に起因する難治性悪性腫瘍であり、我が国においては 2030 年まで増加し続けることが予測されている。確定診断に至るまでに最も時間がかかる悪性腫瘍の 1 つであり、バイオマーカーとして感度、特異度を十分満たすものがないのが現状である。新しいバイオマーカーとして fibulin-3 の有効性を基礎、臨床の両面から評価して迅速な診断、治療に役立てたい。

3. 研究の方法

(1) 我々が保存している胸膜中皮腫患者の血液検体に加え、今後新規発症した胸膜中皮腫患者の血液、胸水を治療経過の各ポイントで採取し、fibulin-3、SMRP、TPA、CYFRA21-1、ヒアルロン酸の濃度測定をおこなう。

(2) fibulin-3、各バイオマーカー測定（研究責任者と大学院生が実施）。ELISA キットを使用し、集積した検体の測定を実施する。血液検体では fibulin-3、SMRP、TPA、CYFRA21-1、Osteopontin、胸水検体では fibulin-3、SMRP、Osteopontin、ヒアルロン酸の値を測定する。

(3) データ解析による有用性評価。血液検査は ROC 解析で評価する。また、胸水は胸膜中皮腫、転移性癌性胸膜炎、アスベスト胸膜炎、結核性胸膜炎、その他の良性胸水の 5 群に分けて、ROC 解析に加えて、Kruskal-Wallis test にて検討を行う。

4. 研究成果

血漿中の fibulin-3 濃度は、胸膜中皮腫患者とそれ以外の疾患患者との比較で感度 96.7%、特異度 95.5%で鑑別に用いることが出来、また、胸水での比較でも感度 83.8%、特異度 92.4%で鑑別出来たと報告されており、胸膜中皮腫の診断において非常に高精度な新しいバイオマーカーとして期待されている。その上、臨床上常に問題となる胸膜中皮腫と他の悪性腫瘍との鑑別にも有効であると報告されている。当研究は胸膜中皮腫の有望なバイオマーカーである fibulin-3 が、日本人において同様の信頼性を持って、診断、治療効果判定に用いることが出来るかを検証することが目的である。

当研究の検体集積は、新潟大学医歯学総合病院にて臨床試験として申請し承認を得た。

試験概要としては、当院に入院した胸膜中皮腫、進行期肺癌、胸膜炎、心不全等の患者を対象として、血液、胸水検体の採取をおこない Fibulin-3 や他の腫瘍マーカーとを測定し比較することである。また、当科に過去に入院した症例も対象とした。

2016年3月までに血清、血症、胸水を合わせて113検体を得ることができ、それに加えて当科の中皮腫患者保存血清も対象として fibulin-3 ならびに SMRP、CYFRA-21 等の解析をおこなった。

Fibulin-3 の濃度測定は ELISA-Kit For Fibulin 3 (FBLN3) (USCN Life Science Inc. Houston, Texas USA) を用いて測定。過去の報告を参考に、血液検体は 1:4、胸水検体は 1:40 に希釈して行った。

現在解析を勧めており、詳細な結果は後日提出する最終報告書に記載致します。また、本年度中の学会発表、論文を予定していません。

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7件)

Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors.

Sato K, Watanabe S, Ohtsubo A, Shoji S, Ishikawa D, Tanaka T, Nozaki K, Kondo R, Okajima M, Miura S, Tanaka J, Sakagami T, Koya T, Kagamu H, Yoshizawa H, Narita I. BMC Cancer. 査読有, 2016 ;16(1):222. doi: 10.1186/s12885-016-2271-8.

Critical Roles of Chemoresistant Effector and Regulatory T Cells in Antitumor Immunity after Lymphodepleting Chemotherapy.

Saida Y, Watanabe S, Tanaka T, Baba J, Sato K, Shoji S, Igarashi N, Kondo R, Okajima M, Koshio J, Ichikawa K, Nozaki K, Ishikawa D, Koya T, Miura S, Tanaka J, Kagamu H, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I. Journal of Immunology. 査読有, 2015;195(2):726-35. doi: 10.4049/jimmunol.1401468.

Advanced thymic cancer treated with carboplatin and paclitaxel in a patient undergoing hemodialysis.

Miura S, Kagamu H, Sakai T, Nozaki K, Asakawa K, Moro H, Okajima M,

Watanabe S, Yamamoto S, Iino N, Goto S, Kazama JJ, Yoshizawa H, Narita I.

Intern Med. 査読有, 2015;54(1):55-8. doi:10.2169/internalmedicine.54.3484.

A case of thymic cancer effectively treated by weekly paclitaxel combined with carboplatin.

Kondo R, Watanabe S, Ishikawa D, Tanaka T, Ohshima Y, Asakawa K, Sakagami T, Okajima M, Miura S, Hayashi Y, Tanaka J, Kagamu H, Yoshizawa H, Narita I.

Gan To Kagaku Ryoho. 査読有, 2014 Dec;41(13):2607-9.

DDX3X induces primary EGFR-TKI resistance based on intratumor heterogeneity in lung cancer cells harboring EGFR-activating mutations.

Nozaki K, Kagamu H, Shoji S, Igarashi N, Ohtsubo A, Okajima M, Miura S, Watanabe S, Yoshizawa H, Narita I.

PLoS One. 査読有, 2014 Oct 24;9(10):e111019.

doi: 10.1371/journal.pone.0111019.

DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 3, X-linked is an immunogenic target of cancer stem cells.

Koshio J, Kagamu H, Nozaki K, Saida Y, Tanaka T, Shoji S, Igarashi N, Miura S, Okajima M, Watanabe S, Yoshizawa H, Narita I.

Cancer Immunol Immunother. 査読有, 2013 Oct;62(10):1619-28.

doi: 10.1007/s00262-013-1467-x.

The efficacy of triplet antiemetic therapy with 0.75 mg of palonosetron for chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy.

Miura S, Watanabe S, Sato K, Makino M, Kobayashi O, Miyao H, Iwashima A, Okajima M, Tanaka J, Tanaka H, Kagamu H, Yokoyama A, Narita I, Yoshizawa H.

Support Care Cancer. 査読有, 2013 ;21(9):

2575-81.

doi: 10.1007/s00520-013-1835-2.

[学会発表](計6件)

クリゾチニブ耐性症例に対するアレク
チニブの有効性に関する検討
番場 祐基、岡島 正明、佐藤 昂、
近藤 利恵、三浦 理、渡部 聡、
田中 純太、各務 博、菊地 利明
第 56 回日本肺癌学会学術集会、2015 年
11 月 26 日、パシフィコ横浜（神奈川県
横浜市）

当科で治療した Lambert-Eaton 筋無力
症候群合併肺癌 7 例の検討
岡島 正明、近藤 利恵、三浦 理、渡
部 聡、田中 純太、各務 博、菊地 利
明
第 13 回 日本臨床腫瘍学会学術集会
2015 年 7 月 16 日、札幌市教育文化会館
（北海道札幌市）

ゾレドロン酸，デノスマブを投与された
非小細胞肺癌骨転移症例と，非骨転移症
例の検討
岡島 正明、石川 大輔、田中 知宏、
野崎 幸一郎、近藤 利恵、三浦 理、
渡部 聡、田中 純太、吉澤 弘久、
各務 博、成田 一衛
第 55 回日本肺癌学会学術集会、2014 年
11 月 15 日、国立京都国際会館（京都府
京都市）

肺癌におけるペメトレキセド療法の効
果予測因子の検討
石川 大輔、岡島 正明、田中 知
宏、近藤 理恵、三浦 理、渡部
聡、田中 純太、各務 博、吉澤 弘
久、成田 一衛
第 12 回 日本臨床腫瘍学会学術集会
2014 年 7 月 19 日、福岡国際センター（福
岡県福岡市）

化学療法が奏効した進行期二相性肺芽
腫の 1 例
岡島 正明、佐藤 昂、才田 優、
三浦 理、渡部 聡、田中 純太、
各務 博、吉澤 弘久、成田 一衛
第 54 回日本肺癌学会学術集会、2013 年
11 月 21 日、ホテルニューオータニ東京
（東京都千代田区）

集学的治療が奏効した頭頸部原発小細
胞癌 4 例の検討
久津間 貴和子、岡島 正明、三浦
理、渡部 聡、田中 純太、各務 博、
吉澤 弘久、成田 一衛、松山 洋、
高橋 姿
第 11 回 日本臨床腫瘍学会学術集会
2013 年 8 月 30 日、仙台国際センター（宮
城県仙台市）

〔図書〕（計 1 件）

三浦 理、岡島 正明 他、医薬ジャー

ナル社、肺癌内科診療マニュアル 2015
年、
241-250 10

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

6．研究組織

(1)研究代表者

岡島 正明（OKAJIMA, Masaaki）

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号： 10463994

(2)研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3)連携研究者

なし ()

研究者番号：