

学内グラント 報告書

平成27年度 学内グラント終了時報告書

血中可溶型メソテリンの卵巣がんバイオマーカーとしての有用性

研究代表者 佐藤 翔（国際医療センター 婦人科腫瘍科）

研究分担者 黒崎 亮*, 長谷川 幸清*, 藤原 恵一*

緒言

卵巣がんはもっとも死亡率の高い婦人科がんである。特に進行期ではプラチナ製剤、タキサン製剤の登場により生存率の改善はある程度認められるようになったが、やがては化学療法耐性となるため、予後はきわめて不良である。そのため新しい治療法の開発や、有用なバイオマーカーの発見、さらには新規治療標的の同定が急務と考えられる。本研究では悪性中皮腫のバイオマーカーあるいは治療標的として注目されているメソテリンに着目を行った。その理由としては、すでに血中の可溶型メソテリン (SMRP: soluble mesothelin related peptides) を測定する方法が確立していること。また、複数のメソテリンを標的として治療法の開発が進んでいるため、容易に卵巣がんへ応用できる可能性があるためである。

メソテリンは正常組織では中皮細胞に認められ、腫瘍組織では悪性中皮腫だけでなく、卵巣癌や肺癌等の一部でもその発現が確認されている。メソテリンの生物学的な機能に関しては、細胞接着因子または細胞間認識や信号伝達に関係があると推測されているが、詳細は明らかになっていない。メソテリンはその前駆体から生成され、ホスファチジルイノシトールによって細胞膜に結合しており、細胞膜に結合しているメソテリンの一部は種々の酵素により血中へ可溶型メソテリンとして放出される。血中の可溶型メソテリンは、悪性中皮腫患者において高濃度に検出されるが、健常者で検出率は低い。悪性中皮腫のマーカーとして有用性を期待されている。一方、メソテリンに対する種々の標的治療が計画されており、現在 MORAb009 (Amatuximab) が悪性中皮腫に対する第II相、メソテリン強発現腫瘍に対する第I相試験として行われている。これ以外にも抗メソセリン抗体とジフテリア毒素を結合した新規抗体療法や、メソテリン標的化したキメラ抗原受容体発現T細胞などの治療法の開発が進んでいる。卵巣がん組織におけるメソテリンの発現はすでに報告されているが、その頻度や血中のメソテリンに関する詳細な報告はない。卵巣がんにおけるメソテリンあるいはSMRP

の発現頻度及び臨床病理学的因子との比較を行いバイオマーカーとしての有用性を明らかにすることは、今後の卵巣がんに対する治療戦略を構築する上で非常に有用であると考えられる。

材料と方法

埼玉医科大学国際医療センター IRB承認の下、文書で同意を得られた卵巣腫瘍患者からの手術検体で免疫組織化学染色を行い、メソテリン発現の半定量を行った。術前採血時の血液検体の一部を血清分離しELISA法でSMRPの定量を行った。組織発現と血中メソテリンの関連性について検討を行った。卵巣腫瘍218例を対象に検討した。内訳は良性腫瘍43例、境界悪性腫瘍41例、悪性腫瘍（上皮性卵巣癌：EOC）128例、その他の悪性腫瘍6例であった。このうちEOCに関しては以下の通りである。病期別 (FIGO1988) の内訳はI期39例、II期22例、III期54例、IV期13例であった。組織型別の内訳は漿液性癌61例、粘液性癌5例、類内膜性癌23例、明細胞癌34例、その他5例であった。また、同様にIRB承認の下、文章で同意を得られた45例のEOC初回再発患者の血清SMRP値も測定した。

結果

まず、SMRPを悪性腫瘍群、境界悪性腫瘍群、良性群とにわけて比較検討した。悪性群は平均値3.527 nM (標準偏差5.714)、境界悪性群は平均値0.8707 nM (標準偏差0.3737)、良性群は平均値0.9860 nM (標準偏差0.4039) であった。SMRPは悪性群 (上皮性卵巣癌) で有意に高値を示した。(p値0.0003, 1-way ANOVA検定)

次に、SMRPを上皮性卵巣癌の病期分類別に比較検討した。I・II期およびIII・IV期で2群に分けて比較検討した。I・II期群は平均値1.612 nM (標準偏差2.703)、III・IV期群は平均値3.723 nM (標準偏差7.171) であり、III・IV期で有意に高値を示した。(p値0.001, t検定)

また、SMRPを上皮性卵巣癌の組織型別にも比較検討した。組織型別の内訳は漿液性癌61例、粘液性癌5例、類内膜性癌23例、明細胞癌34例、その他5例であった。これらを漿液性癌と漿液性癌以外で比較検討した。漿液性

* 国際医療センター 婦人科腫瘍科

癌群は平均値3.723 nM (標準偏差7.171), 漿液性癌以外の群は平均値2.655 nM (標準偏差5.603)であり, 漿液性癌群で有意に高値を示した。

続いてROC曲線を作成し, 感度, 特異度, それらの値から Youden Indexを求めCut off値を決定した。同時に対症症例において既存の卵巣癌の腫瘍マーカーの1つであるCA125も測定し比較した。

SMRPではAUCは0.77であり, Youden Indexから求めたCut Off値は1.35 nMであった。同様にCA125ではAUCは0.78であり, Youden Indexから求めたCut Off値は160 U/mLであった。SMRPの感度は54%, 特異度は92%, 陽性的中率は90%であった。同様にCA125では感度64%, 特異度84%, 陽性的中率86%であった。

対象症例のうち162例の実際の手術検体を用いて免疫組織化学染色を行い, メソテリン発現の定量を行った。全体の1%未満の発現をNegative, 1-25%の発現をscore1, 25-75%の発現をscore2, 75%以上の発現をscore3と定義し, 手術検体のメソテリン発現を確認した。Negativeは31例, score1は36例, score2は41例, score3は54例であった。

それぞれの群のSMRPとメソテリン発現の相関を比較した。score3の85%でROC曲線で求めたcut off値1.35 nMを示した。また, Negative, score1, score2, score3ではscore3でのSMRPが有意に高値であった。(p<0.0001 1way Anova検定)

考 察

本研究よりSMRPは悪性卵巣腫瘍(上皮性卵巣癌), 進行卵巣癌, 漿液性癌で高値となる傾向を示した。

また, SMRPは上皮性卵巣癌の既存の腫瘍マーカーであるCA125と比較し特異度, 陽性的中率で高い値を示した。

そして, 卵巣癌組織によるメソテリンの発現とSMRPはほぼ相関することが示唆された。

しかしながら, SMRPが既存の腫瘍マーカーと同等またはそれ以上に有用性なものであるかはさらに検討が必要であると考えられる。具体的には, SMRPと予後の関連性である。SMRP値とPFS (progression-free survival) やOS (overall survival) がどう関連するかまたはしないかの検討が望まれる。また, 同様に組織のメソテリン発現との予後の関連性である。

その他には既存の腫瘍マーカーが再発時に高値であるように初発時と再発時の比較や腫瘍の大きさとSMRPの関連性である。同様に組織のメソテリンの発現の関連性も必要であると考えられる。

これらを今後の検討の課題としさらに研究を進めていきたい。

研究成果リスト

Hanaoka T, Hasegawa K, Kato T, Sato S, Kurosaki A, Miyara A, Nagao S, Seki H, Yasuda M, Fujiwara K. Correlation between tumor mesothelin expression and serum soluble mesothelin related peptides in patients with epithelial ovarian carcinoma: a potential non-invasive biomarker for mesothelin-targeted therapy. として論文を作成しJournalに投稿中。