

Title	Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma : Evaluation in comparison with mesothelin
Author(s)	岩堀, 幸太
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49885">https://hdl.handle.net/11094/49885</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	岩 堀 幸 太
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 2 7 5 5 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma : Evaluation in comparison with mesothelin (悪性胸膜中皮腫の腫瘍マーカーとしての megakaryocyte potentiating factor と mesothelin の比較検討)
論文審査委員	(主査) 教 授 川瀬 一郎 (副査) 教 授 青笹 克之 教 授 奥村明之進

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

過去におけるアスベスト暴露の影響で今後の悪性胸膜中皮腫患者数の増加が予測されている。しかし、悪性胸膜中皮腫は外科的切除可能な早期での発見が困難で、化学療法は cisplatin + pemetrexed 併用療法により生存期間中央値が 12 ヶ月まで延長したものの有効な治療法が未だないのが現状である。そのため、ハイリスク群の中から早期に悪性胸膜中皮腫患者を発見するためのスクリーニング方法の開発が望まれている。その中で血清マーカーは低侵襲、低コストでありスクリーニング方法として適しているといえる。

現在、悪性胸膜中皮腫の血清マーカー候補として MPF(megakaryocyte potentiating factor)および mesothelin が研究されている。MPF および mesothelin は同一の前駆体である GPI アンカー型膜蛋白質よりプロテアーゼにより切断されて一部が細胞外へ分泌される。これまでに MPF および mesothelin それぞれについて悪性胸膜中皮腫患者血清において高値を示すことが報告されているが、両者を比較検討した報告はない。そこで、我々は新たに開発した ELISA アッセイ系を用いて両者を比較し、どちらが血清マーカーとして有用であるかを検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

組換え MPF タンパク質および組換え mesothelin タンパク質をそれぞれ BALB/c マウスに免疫し、MPF および mesothelin に対するモノクローナル抗体を作成した。作成した抗体の MPF および mesothelin に対する特異性は、作成した抗体を用いた組換え MPF タンパク質および組換え mesothelin タンパク質に対する免疫沈降法およびウェスタンブロット法にて確認した。さらに、mesothelin に対するモノクローナル抗体を用いて、mesothelin を発現している細胞株 NCI-H226 と発現していない細胞株 NCI-H520 のフローサイトメトリーによる解析を行った結果、mesothelin を発現している細胞株 NCI-H226 にのみ抗原抗体反応がみられ、作成した抗体が細胞表面の mesothelin を特異的に認識していることが確認された。また、MPF に対するモノクローナル抗体を用いて MPF および MPF/mesothelin 前駆体の発現ベクターをそれぞれトランスフェクションした 293T 細胞の上清をウェスタンブロット法で調べた結果、いずれの細胞上清からも MPF が検出され、作成した抗体が細胞外に分泌された MPF を特異的に認識していることが確認された。そこで、これらの抗体を用いて MPF および mesothelin の Sandwich ELISA アッセイ系を構築した。これらの MPF および mesothelin の ELISA アッセイ系を用いて MPF および mesothelin の発現ベクターをそれぞれトランスフェクションした 293T 細胞の上清を調べた結果、細胞上清中において MPF および mesothelin がそれぞれ検出され、これらの ELISA アッセイ系を用いて MPF および mesothelin

を測定できることを確認した。次にこれらの ELISA アッセイ系を用いて悪性胸膜中皮腫 27 症例、肺癌、アスベスト暴露健康人を含む 129 症例をコントロール群として血清中の MPF および mesothelin 濃度を測定した。その結果、悪性胸膜中皮腫患者群においてコントロール群に比べて有意に MPF および mesothelin 濃度が高値を示した。悪性胸膜中皮腫および肺癌、アスベスト暴露健康人、アスベスト非暴露健康人を比較するために AUC(The area under the receiver operating characteristic curve) を計算した結果、MPF は AUC=0.879、カットオフ値 19.1ng/ml にて感度 74.1%、特異度 90.4% であったのに対し、mesothelin は AUC=0.713、カットオフ値 93.5ng/ml にて感度 59.3%、特異度 86.2% であった。MPF および mesothelin の AUC を比較した結果、mesothelin と比べて MPF の AUC が有意に高く (p=0.025)、MPF は mesothelin と比較して診断のためのマーカーとして適していることが示唆された。

〔 総 括 〕

悪性胸膜中皮腫の診断マーカー開発のため、診断マーカー候補タンパク質である MPF および mesothelin に対する特異的なモノクローナル抗体を作成し、新たに ELISA アッセイ系を開発した。その ELISA アッセイ系を用いて悪性胸膜中皮腫患者およびコントロール群の血清中の MPF および mesothelin を測定し、AUC を計算した結果、悪性胸膜中皮腫の診断マーカーとして MPF の方が優れていることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、我が国において今後の患者数の増加が予測されている悪性胸膜中皮腫の診断マーカーとして megakaryocyte potentiating factor (MPF) および mesothelin に着目し、血清中の MPF および mesothelin 濃度測定のための新たな ELISA 測定系の開発を行った。この ELISA 測定系を用いて悪性胸膜中皮腫患者群およびコントロール群の MPF および mesothelin 濃度を測定した結果、MPF および mesothelin いずれも悪性胸膜中皮腫患者群において有意に高値を示した。さらに、MPF および mesothelin を比較した結果、MPF の方が mesothelin に比べ診断マーカーとして有用であることを示唆する結果を得た。今後において臨床での応用が期待される研究結果であり、学位の授与に値すると思われる。