

# 第 25 回 石綿・中皮腫研究会 プログラム・抄録集

日時：平成 30 年 11 月 10 日(土) 9:55～17:00

場所：奈良市ならまちセンター 市民ホール

奈良県奈良市東寺林町 38 番地

TEL:0742-27-1151

世話人

奈良県立医科大学 病理診断学講座

大林 千穂



# 第25回 石綿中皮腫研究会プログラム (time table)

平成30年11月10日  
奈良市ならまちセンター

時間	分類	会場	時間	演題	座長・演者
8:45	開場				
9:00	<b>幹事会</b>	会議室2			
9:50	移動				
9:55	<b>開会の挨拶</b>	市民ホール	5		大林千穂
10:00	<b>特別報告Ⅰ (TⅠ)</b>	市民ホール	30	中皮腫瘍取扱い規約の刊行について	中野孝司
	TⅠ-1		(15)	病理の立場から	武島幸男
	TⅠ-2		(15)	臨床の立場から	芦澤和人
10:30	<b>特別報告Ⅱ (TⅡ)</b>	市民ホール	15		中野孝司
	TⅡ			奈良県立医科大学での石綿研究の歴史	徳山 猛
10:45	移動		10		
10:55	<b>ランチョンセミナー (L)</b>	会議室2,3,4	55	(環境再生保全機構)	森永謙二
	L-1		(20)	石綿・中皮腫研究会の活動を振り返って (1995年から2011年まで)	井内康輝
	L-2		(20)	石綿・中皮腫研究会の活動を振り返って (2014年以降)	廣島健三
			(15)	予備	
11:50	移動		5		
11:55	<b>総会</b>	市民ホール	15		
12:10	<b>一般演題Ⅰ (I-I)</b>	市民ホール	50		鍋島一樹
	I-1		(10)	胸膜悪性中皮腫における新規免疫染色と9p21 sureFISH法との比較	武田麻衣子
	I-2		(10)	著しい肺高血圧症を伴った石綿肺の一例	濱田 薫
	I-3		(10)	上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別におけるPRG4免疫組織化学的染色の有用性	櫛谷 桂
	I-4		(10)	免疫染色における中皮腫と血管肉腫の鑑別	中島康裕
	I-5		(10)	中皮腫診断のための統計学的解析と中皮腫判定検査の誘い	亀井敏昭
13:00	<b>特別講演</b>	市民ホール	40		大林千穂
				ユビキタスなリスク・ファクタ ―私たちの前向きコホート研究―	車谷典男
13:40	<b>特別報告Ⅲ (TⅢ)</b>	市民ホール	20		岸本卓巳
	TⅢ			中皮腫の薬物治療 up to date	武田真幸
14:00	休憩	会議室2	20		
14:20	<b>一般演題Ⅱ (I-II)</b>	市民ホール	50		由佐俊和
	I-6		(10)	悪性胸膜中皮腫に対する胸膜切除剥離術の検討	岡部和倫
	I-7		(10)	P/D術後繰り返し再発に対し化学療法・手術・放射線治療を施行した1例	小林正嗣
	I-8		(10)	胸膜中皮腫を対象としたNK4 遺伝子発現ベクター胸腔内投与の第1相臨床試験	多田裕司
	I-9		(10)	ヒトCD8+T細胞株を用いて作成した石綿暴露垂株の機能解析	西村泰光
	I-10		(10)	悪性胸膜中皮腫微小環境中の腫瘍関連マクロファージにおけるインフラマソームの役割	堀尾大介
15:10	<b>スポンサーセミナー (S)</b>	市民ホール	60	(小野薬品工業株式会社 / プリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社)	長谷川誠紀
	S-1		(30)	P D-1による免疫学的「自己」の再定義	石田靖雅
	S-2		(30)	悪性胸膜中皮腫におけるオプジーボがもたらすメリット	青江啓介
16:10	<b>一般演題Ⅲ (I-Ⅲ)</b>	市民ホール	40		石川雄一
	I-11		(10)	Q-FISH法による胸水中皮細胞のテロメア長の測定とその意義の検討	相田真介
	I-12		(10)	抗中皮腫抗体SKM9-2が認識するエピトープ構造の決定	辻祥太郎
	I-13		(10)	悪性中皮腫細胞を用いたHEG1 遺伝子の機能解析	藤井智美
	I-14		(10)	中皮腫の病理診断におけるHEG1の発現の有用性	廣島健三
16:50	<b>閉会の挨拶</b>	市民ホール			廣島健三
	<b>解散宣言</b>				廣島健三

## 参加者へのご案内

幹事会 9:00～9:50 3F 会議室 2

研究会 9:55～17:00 市民ホール

ランチョンセミナー 10:55～11:50 3F 会議室 2,3,4

会場費 3,000 円(非会員のみ)

年会費 既に振り込まれた方は不要です。

一般会員 2,000 円

幹事、監事、顧問 8,000 円

### ■実施要項

#### 1. 演題発表

一般演題

発表 7 分、 討論 3 分

- パソコン Windows 10  
Power Point 2016
- 発表 20 分前までに、USB で提出してください。  
\* USB のデータ名は「演題番号+氏名」としてください。
- なお、Apple PowerBook, iPad は準備しておりませんので、ご自身で PC をご用意ください。プロジェクターとの接続コードも忘れずにお持ちください。
- 動画をご使用される方は、事前に研究会事務局にご連絡下さい。
- 事前にスライドデータを送付される方は、11 月 7 日(水)午後 5 時 までに下記の 2 つのアドレス両方にお送りください。  
[tokiko@naramed-u.ac.jp](mailto:tokiko@naramed-u.ac.jp)  
[ohbayashi@naramed-u.ac.jp](mailto:ohbayashi@naramed-u.ac.jp)
- パソコン操作は業者に依頼しておりませんので、演者の先生ご自身での操作をお願いします。

#### 2. 受付開始

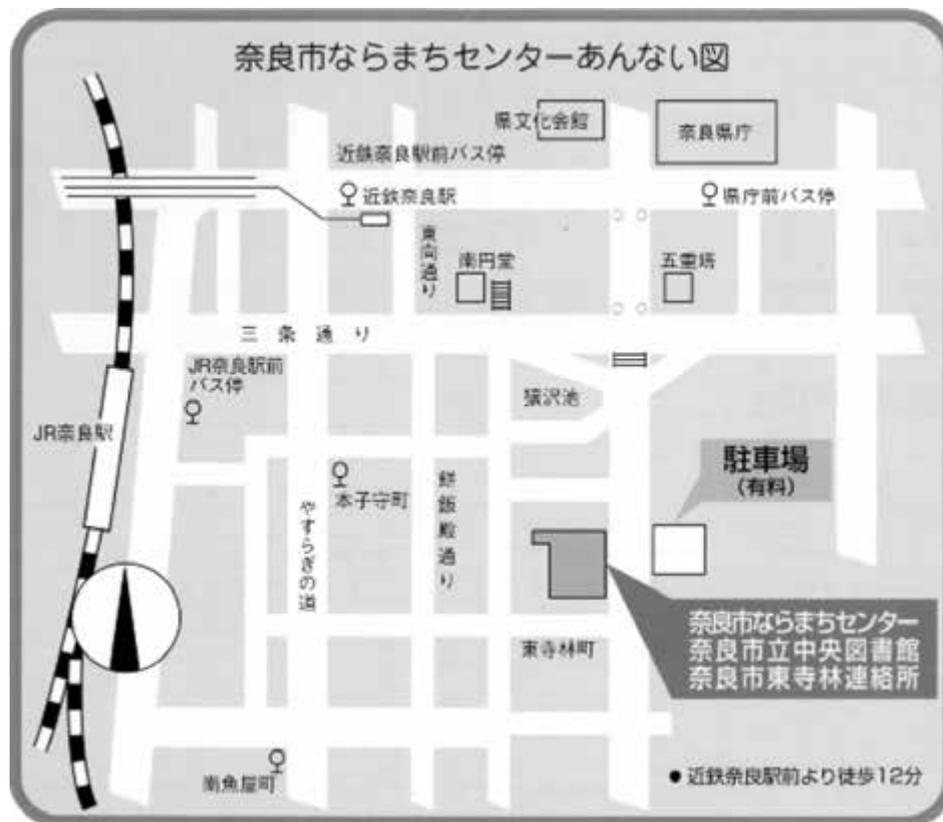
午前 9 時 15 分から

### 3. 昼食

環境再生保全機構共催によるランチョンセミナーを行います。  
セミナー参加者にはお弁当をご用意いたしますが、数に限りがございます。不足の場合は、ご容赦下さい。尚、館内は会議室を除き全館飲食禁止となっておりますので、お食事は、会議室にてお願い致します。

### 4. 会場へのアクセスマップ

近鉄奈良駅より徒歩約 10 分、JR 奈良駅より徒歩約 15 分  
お車で越越しの方は、地下駐車場をご利用下さい。



\* 経費節減のため、多くの業務につきまして業者には依頼しておりません。不行き届きのことが多々あると存じますが、ご理解とご協力の程、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

第 25 回 プログラム

期日:2018年11月10日(土) 場所:奈良市ならまちセンター

- 9:55-10:00 市民ホール  
開会あいさつ 世話人 大林千穂
- 10:00-10:30 (30分) 市民ホール  
特別報告Ⅰ(TⅠ) 座長 大手前病院 中野孝司  
「中皮腫瘍取扱い規約の刊行について」  
1) 病理の立場から 広島大学大学院医歯薬保健学病理学 武島幸男  
2) 臨床の立場から 長崎大学医歯薬学総合研究科臨床腫瘍学分野 芦澤和人
- 10:30-10:45 (15分) 市民ホール  
特別報告Ⅱ(TⅡ) 座長 大手前病院 中野孝司  
「奈良県立医科大学での石綿研究の歴史」  
済生会中和病院 徳山 猛
- 10:55-11:50 (55分) 3F 会議室 2,3,4  
ランチョンセミナー(L)  
座長 環境再生保全機構石綿健康被害救済部 森永謙二  
「石綿・中皮腫研究会の活動を振り返って」  
1) 「1995年から2011年まで」 株式会社病理センター 井内康輝  
2) 「2014年以降」 東京女子医大八千代医療センター病理診断科 廣島健三
- 11:55-12:10 (15分) 市民ホール  
総会

12:10-13:00 (50分)

一般演題Ⅰ

座長 福岡大学医学部病理学講座 鍋島一樹

- 1) 胸膜悪性中皮腫における新規免疫染色と9p21 sureFISH法との比較  
国立病院機構近畿中央呼吸器センター 病理診断科 武田麻衣子、他
- 2) 著しい肺高血圧症を伴った石綿肺の一例  
奈良県立医科大学 呼吸器内科 濱田 薫、他
- 3) 上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別におけるPRG4免疫組織化学的染色の有用性  
広島大学大学院医歯薬保険学研究科 病理学 櫛谷 桂、他
- 4) 免疫染色における中皮腫と血管肉腫の鑑別  
公益財団法人がん研究会 がん研究所 病理部 中島泰裕、他
- 5) 中皮腫診断のための統計学的解析と中皮腫判定検査の誘い  
PCL 福岡病理細胞診センター 亀井敏明、他

13:00-13:40 (40分)

特別講演 座長 奈良県立医科大学病理診断学講座 大林千穂  
「ユビキタスなリスク・ファクター 私たちの前向きコホート研究」  
奈良県立医科大学 車谷典男

13:40-14:00 (20分)

特別報告Ⅲ (TⅢ)

座長 労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センター 岸本卓巳  
「中皮腫の薬物治療 up to date」  
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 武田真幸

14:00-14:20 (20分)

休憩

14:20-15:10 (50分)

一般演題Ⅱ

座長 千葉労災病院アスベスト疾患センター呼吸器外科 由佐俊和

- 6) 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜切除剥皮術の検討  
山口宇部医療センター呼吸器外科 岡部和倫、他
- 7) P/D 術後繰り返す再発に対し化療・手術・放射線治療を施行した1例  
東京医科歯科大学呼吸器外科 小林正嗣、他
- 8) 胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現ベクター胸腔内投与の第1相臨床試験  
千葉大学呼吸器内科 多田裕司、他
- 9) ヒトCD8+T細胞株を用いて作成した石綿暴露亜株の機能解析  
川崎医科大学衛生学 西村泰光、他
- 10) 悪性胸膜中皮腫微小環境中の腫瘍関連マクロファージにおけるインフラマソームの役割  
兵庫医科大学内科学講座呼吸器科 堀尾大介、他

15:10-16:10 (60分)

スポンサードセミナー(S) 座長 兵庫医科大学呼吸器外科 長谷川誠紀

- 1) PD-L1における免疫学的「自己」の再定義  
奈良先端技術大学院大学昨日ゲノム医学研究室 石田靖雅
- 2) 悪性胸膜中皮腫におけるオブジーボがもたらすメリット  
山口宇部医療センター内科系 青江啓介

16:10-16:50 (40分)

一般演題Ⅲ

- 11) Q-FISH法による胸水中皮細胞のテロメア長の測定とその意義の検討  
国際医療福祉大学三田病院病理診断センター 相田真介、他
- 12) 抗中皮腫抗体SKM9-2が認識するエピトープ構造の決定  
神奈川県立がんセンター臨床研究所 辻 祥太郎、他
- 13) 悪性中皮腫細胞を用いたHEG1遺伝子の機能解析  
奈良県立医科大学病理診断学講座 藤井智美、他
- 14) 中皮腫の病理診断におけるHEG1の発現の有用性  
東京女子医科大学八千代医療センター 廣島健三、他

16:50-17:00

閉会の挨拶

廣島健三

解散宣言

# 抄録

## TI-1) 中皮腫規約分類の刊行について -病理の立場から-

武島幸男<sup>1)</sup>, 石川雄一<sup>2)</sup>, 大林千穂<sup>3)</sup>, 河合俊明<sup>4)</sup>, 清川貴子<sup>5)</sup>, 櫛谷 桂<sup>1)</sup>, 辻村亨<sup>6)</sup>, 鍋島一樹<sup>7)</sup>, 廣島健三<sup>8)</sup> (中皮腫瘍取扱い規約作成委員会メンバー)  
広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病理学<sup>1)</sup>, がん研究会がん研究所 病理部<sup>2)</sup>, 奈良県立医科大学 病理診断学<sup>3)</sup>, 戸田中央臨床検査研究所<sup>4)</sup>, 東京慈恵会医科大学 病理学講座<sup>5)</sup>, 兵庫医科大学病理学<sup>6)</sup>, 福岡大学医学部病理部<sup>7)</sup>, 東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科<sup>8)</sup>

中皮腫瘍の組織分類は、WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (2016), WHO Classification of Female Reproductive Organs (2014), Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (2016)に記載されているが、本邦では、これらの分類に従って、肺癌取扱い規約 (2015)、卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 第1版(2016)、縦隔腫瘍取扱い規約 第1版(2009)などに中皮腫瘍の分類が記載されている。

しかし、いずれの部位でも稀な腫瘍であることから、記載内容は少なく、最近、急激に増加している中皮腫の病理診断への対応は不十分である。また、中皮腫は、石綿(アスベスト)への職業曝露・環境曝露がその成因に深く関わっていることから、労働者災害補償保険法や石綿健康被害救済法による患者の補償、救済の対象疾患でもある。これらの申請症例の中には、病理学的所見や免疫組織化学などでの検討が不十分なために、判定までに長い時間を要する症例があり、迅速な診断が望まれる。本取扱い規約では、病理診断については、特に、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫の分類と鑑別診断を中心に記載し、一般の病理診断医にも容易に理解できる内容となることを心がけた。

記載内容は、上記の WHO 分類、肺癌取扱い規約、卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約、肺癌治療ガイドライン悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍を含む(2017年版)、中央環境審議会の「医学的判定にかかる資料に関する留意事項」(2017.6.29公表)、iMig2017 update、悪性胸膜中皮腫細胞診断の手引きについて(2017)などに準拠して記載した。

これらの概要について報告する。

TI-2) 中皮腫瘍取扱い規約の刊行について  
-臨床の立場から:画像診断を中心に-

芦澤和人

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学分野

石綿・中皮腫研究会とJMIGの合併を契機として、「中皮腫瘍取扱い規約」の出版が計画された。実臨床における病理学的な誤診例が減らないことを背景として、主に病理の先生方のご提案によるものと認識している。取扱い規約は、1. TNM分類～11. 労働者災害補償保険法と石綿健康被害救済法、の11章から構成されている。臨床サイドとしては、2. 画像診断、3. 胸腔鏡所見、4. 手術記載、7. 治療効果判定の手引き、が該当すると思われるが、時間的な制約もあり、演者が責任者を務めた2. 画像診断に焦点を当てて、画像を提示しながら概略を述べる。

## T II) 奈良県立医科大学での石綿研究の歴史

徳山 猛<sup>1)4)</sup>, 田村 猛夏<sup>2)4)</sup>, 濱田 薫<sup>3)</sup>

済生会中和病院<sup>1)</sup>, 国立奈良医療センター<sup>2)</sup>, 奈良医大看護学科病態医学講座<sup>3)</sup>, 奈良県立医科大学臨床教授<sup>4)</sup>

奈良の石綿研究の始まりは、1952年、奈良医大第二内科学講座初代教授宝来らによる奈良県にある石綿工場従業者についての健康調査に始まる。この調査を契機に日本の石綿肺についての調査研究がすすみはじめた。1956～58年 宝来教授を委員長とする共同研究 労働衛生試験研究「石綿肺の診断基準に関する研究」が行われ、その研究成果は、1960年のじん肺法の制定に繋がった。その後も石綿工場現場従業員を対象とした健診は継続され、石綿肺発症までの潜伏期間、石綿肺の臨床症状、レントゲン所見、喀痰石綿小体の有用性、石綿肺の病理像、さらにこれらを総合した石綿肺の診断方法が報告され、日本での石綿肺の研究を牽引した。

1977年からは第二代教授として三上理一郎教授、1987年からは第三代教授として成田亘啓教授が就任。石綿工場の検診、従業員の健康管理を継続し、石綿肺、肺癌、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚、中皮腫などの石綿関連疾患についての臨床像を明らかにし、さらに多くのコホート研究、症例報告を行った。

2001年に第四代教授 木村弘教授が就任。石綿の研究は、国立奈良医療センターおよび済生会中和病院を中心に継続された。2005年クボタショックを契機に、石綿による健康障害が注目され、石綿関連疾患も職業性疾患から、傍職業性、工場周辺住民へと広がり、これに対応し上記 2 施設を主として石綿関連疾患について診療・研究を行っている。

## L-1) 石綿・中皮腫研究会の活動を振り返って(1995年から2011年まで)

井内 康輝

(株)病理センター(広島大学名誉教授)

石綿研究会は、1988年(昭和63年)から6年間続いた厚生省がん研修助成金による研究班(北川班、成田班)を引継ぐ形で、石綿曝露による健康被害に関する疫学的研究や基礎的研究を行う研究者の相互交流を図り、研究の発展をめざして結成されました。第1回の研究会は、1994年(平成6年)11月5日、久留米の古賀病院附属医学研究所にて、故古賀俊彦先生を当番世話人として開催されました。発足当時の幹事長は、富山医科薬科大学第一病理の北川正信教授で、副幹事長には大阪府立成人病センター調査部の森永謙二先生、事務局は富山医科薬科大学の村井嘉寛先生が務められました。私はこの研究会発足の呼びかけ人のひとりとして名を連ねましたが、当時の会員名簿には31人の名前があります。私は、2000年(平成12年)から2011年(平成23年)まで、北川先生の後をうけて幹事長(代表幹事)を務めてきました。会の発足当初は、本邦における社会の石綿曝露に関する認識は低く、またその研究者も少ないことから、曝露被害に関しては欧米の研究から学ぶことが多くありました。第4回研究会(大阪府立成人病センターでの開催)では、Dr. Hillerdal(スウェーデンのカロリンスカ研究所)、Dr. Suzuki(アメリカ、マウントサイナイ病院)を招き、第7回研究会(湘南国際村での開催)では、フランスの中皮腫パネルの代表、Dr. Gallateau-Salleを招くなどしました。

とくに中皮腫に関しては、診断や治療の進展がみられるようになり、臨床医の参加も増えてきたことから、名称を2003年(平成15年)から石綿・中皮腫研究会に変更し、副幹事長を2人体制として中野孝司先生を新たに加え、基礎と臨床との癒合によって診断・治療を検討する研究会をめざしました。2005年(平成17年)夏のいわゆるクボタショックをうけて、石綿への環境曝露による被害者の救済制度が発足しましたが、この発足と制度の運用にあたっては、本研究会の先生方が大きな役割を果たしました。これ以降、石綿曝露被害は全国的なレベルとなり、本研究会の幹事は全国の各地域からもれなく選ぼう努力し、各地域での被害の実態把握にも務めました。

1999年(平成11年)の第6回研究会は、第1回中日共同石綿シンポジウムとして北京で、第2回は2009年(平成21年)に杭州で開かれましたが、中国での現状の把握と研究者への啓発に務めました。研究会に属する会員は、石綿の使用が継続している中国や東南アジア諸国にでかけ、日本での経験を広く伝えることに務めました。こうした本研究会の国内外での活動は、医学的な進歩のみならず、社会に大きく貢献してきたといえるでしょう。

## L-2) 石綿・中皮腫研究会の活動を振り返って

廣島健三

東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

私は第 21 回(2014)から第 25 回石綿・中皮腫研究会(2018)の代表幹事を務めました。2013 年の会員数は 100 名以上に達していましたが、会費納入者は約半数でした。会費未納者に会費納入を催促し、3 年間会費を未納した場合は会員名簿から削除することを伝えました。その結果、約 50 名の会員を削除しましたが、新規入会者もあり、現在の会員数は 128 名です。また、研究会の案内とプログラムを郵送からメール配信に変更しました。

研究会の活動をアピールするために「m3.com 学会研究会」に依頼して研究会のホームページ(<http://ishiwata-chuhishu.kenkyuukai.jp/about/>)を作成しました。規約、入会方法、研究会の案内、過去の研究会開催一覧などを掲載しました。

2013 年に SMRP 測定が保険適用の審査を受けており、厚生労働省より同検査を適切に行うためのガイドライン作成を求められていました。これを研究会が受け、2014 年 4 月に「SMRP 測定の提言」を提出し、9 月から「可溶性メソテリン関連ペプチド」が保険適用となりました。

2017 年 11 月に金原出版に「中皮腫瘍取扱い規約」の発行を提案し、日本中皮腫研究機構、日本肺癌学会と共同で TNM 分類、画像診断、胸腔鏡所見、組織採取法、手術記載、細胞診、病理診断、治療効果判定、中皮腫の文献レビュー、石綿曝露、労災と救済について執筆をいたしました。現在、校正中で、早ければ年末に出版されません。

現在、日本中皮腫研究機構とともに日本石綿・中皮腫学会を設立する準備をしています。第 1 回日本石綿・中皮腫学会は 2019 年 9 月に愛知県がんセンターで開催する予定です。

短い期間でしたが、専門分野の異なる先生方とも親交を深め、充実した経験をさせていただきました。今後も、日本石綿・中皮腫学会が活発に活動し、石綿関連疾患の研究が進むことを祈念いたします。

I-1) 胸膜悪性中皮腫における新規免疫染色 9p21 sureFISH 法との比較  
-体腔液細胞診セルブロックと組織診での検討-

武田麻衣子, 笠井孝彦

国立病院機構近畿中央呼吸器センター 病理診断科

悪性中皮腫と反応性中皮との鑑別に有用な新しい免疫染色抗体として, BRCA-associated protein 1(BAP1)や 9p21 領域に存在する遺伝子の蛋白産物である Methylthioadenosine phosphorylase(MTAP)が近年報告された.

今回我々は, 当院での検体を用いて BAP1 や MTAP の有用性を検討し, 自動染色 (sureFISH 法)による 9p21 欠失の評価との結果とも比較検討することを目的とする.

組織切片により悪性胸膜中皮腫と診断された計 35 症例のセルブロック検体および組織切片を用いて, BAP1, MTAP 免疫染色の結果と FISH 法での 9p21 欠失の有無を比較検討した.また, 従来からのマーカーである EMA, desmin 等についても合わせて検討する.

## I-2) 著しい肺高血圧症を伴った石綿肺の 1 例

濱田 薫<sup>1,2)</sup>, 伊藤武文<sup>1)</sup>, 笠原 敬<sup>1)</sup>, 大林千穂<sup>3)</sup>, 南 正人<sup>4)</sup>, 木村 弘<sup>5)</sup>,  
室 繁郎<sup>1)</sup>

奈良県立医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>, 奈良県立医科大学看護学科<sup>2)</sup>, 奈良県立医科大学  
大学病理診断学<sup>3)</sup>, 大阪大学呼吸器外科<sup>4)</sup>, 日本医科大学呼吸器内科<sup>5)</sup>

間質性肺疾患の予後因子として、合併する肺循環障害が注目されてきている。今回経過中に肺高血圧症をきたし、治療に難渋した石綿肺の 1 例について病理所見を主に検討した。症例は 54 歳の男性、職業性の石綿粉塵の吸入歴があり、過去喫煙者。間質性肺疾患の進行のため在宅酸素療法を開始されて 52 才時当科紹介。右心カテーテル検査で左右の短絡のない肺高血圧症(mPA 50,PCWP8mmHg)と診断された。血管拡張療法により病状は一時的に安定したがその後進行し 54 歳時に生体肺移植術となった。病理組織所見としては下葉主体に著しいび慢性の肺線維症、蜂窩肺様の壁の厚い嚢胞性病変と Heath-Edwards IV 度に相当する肺高血圧症の所見で、この他病変の軽度なところでは小葉中心性にいわゆる含鉄小体を伴う線維化病変が目立っており石綿肺の初期の変化に相当する病変と考えられた。さらに線維化が目立たない領域では小葉中心性に肺胞壁の毛細血管の増生による多重化所見が目立って肺胞毛細血管腫症様の所見が認められ、肺静脈の内膜下に線維増生変化が認められることも併せて肺静脈閉塞症の合併をきたしたことが肺高血圧症の進行増悪をより早めたものと考えられた。病態の機序に対するアプローチを加えて報告する

### I-3) 上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における PRG4 免疫組織化学的染色の有用性

櫛谷 桂, 甲斐佑一郎, Amatya Vishwa Jeet, 鈴木瑠偉, 神原貴大, 武島幸男  
広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 病理学

#### 【背景と目的】

上皮型中皮腫と肺腺癌の病理組織学的鑑別診断には免疫組織化学的染色が必須であるが、未だ単一のマーカーによる鑑別は困難であり、より感度・特異度の高い新規マーカーの同定が求められている。今回我々は、中皮腫と肺腺癌を対象としたトランスクリプトーム解析から見出された新規鑑別診断マーカー候補である PRG4 の上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における有用性を検討した。

#### 【対象と方法】

上皮型中皮腫:69 例, 肺腺癌:69 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織を対象とし、PRG4 に対する抗体を用いて免疫組織化学的染色を行い、各抗体の診断精度を検討した。

#### 【結果】

上皮型中皮腫の PRG 陽性率は 93%(64/69 例)、肺腺癌の PRG4 陽性率は 7%(5/69 例)で、上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における PRG4 の診断特性は感度:93%、特異度:93%、正診率:93%であった。

#### 【結論】

PRG4 免疫染色の陽性率は肺腺癌より上皮型中皮腫において優位に高値であり、両者の鑑別診断において中皮腫陽性マーカーとして高い感度、特異度、正診率を示した。以上より、PRG4 免疫染色は肺腺癌より上皮型中皮腫の病理組織学的鑑別診断に有用であることが示唆された。

## I-4) 免疫染色による中皮腫と血管肉腫の鑑別

中島康裕<sup>1,2)</sup>, 二宮浩範<sup>1)</sup>, 杉浦善弥<sup>1)</sup>, 小林正嗣<sup>2)</sup>, 大久保憲一<sup>2)</sup>, 石川雄一<sup>1)</sup>,  
公益財団法人がん研究会 がん研究所 病理部<sup>1)</sup>, 東京医科歯科大学 呼吸器外科<sup>2)</sup>

中皮腫の病理学的診断において、肉腫様中皮腫では、上皮様中皮腫と異なり、特異度および感度の高いマーカーが存在せず、問題となることがある。特に、肉腫様中皮腫とケラチンを発現する真の肉腫との鑑別は容易ではない。従来、肉腫様中皮腫と肉腫との鑑別には、肉腫の多くがケラチンを発現せず、中皮腫はケラチンを発現する性質を診断に利用している為である。ケラチンを発現する肉腫のうち、血管肉腫はその30%がケラチンを発現するとされ、上皮様形態も取り得るため、中皮腫との鑑別において重要である。

中皮腫においては、血管内皮マーカーは発現しないと通常は考えられているが、明らかに中皮腫である症例に血管内皮マーカーの発現を見る症例を我々は稀に経験し、診断に難渋する。これは、中皮腫であるにも関わらず血管肉腫と誤診される可能性を示唆している。今回我々は、これらの腫瘍の蛋白発現の相違を解析し、鑑別に有用な病理学的方法を検討した。

がん研究所で診断された症例のうち、胸膜の結節性の病変や中皮マーカーが全て陰性のものを除いた胸膜中皮腫 55 例(上皮様:29 例、二相性:13 例、肉腫様:13 例)と、頭頸部や軟部組織から発生した血管肉腫 39 例を対象に、血管内皮マーカー(CD31、CD34、Factor-VIII、ERG、Claudin5)と中皮マーカー(Calretinin、WT-1、EMA、CK5/6)の発現を評価した。

中皮腫症例の約 30%で、いずれかの血管内皮マーカーが陽性となり、特に肉腫様成分における ERG の発現は 38%~44%とかなり高頻度であった。それに対して、Claudin-5 は全ての中皮腫において陰性、血管肉腫における陽性率は 100%であり、中皮腫の陰性マーカーとして有用である可能性が示唆された。

## I-5) 中皮腫診断のための統計学的解析と中皮腫判定検査への誘い

亀井敏昭<sup>1)</sup>, 早川優佳<sup>1)</sup>, 岩井幸子<sup>1)</sup>, 濱川真治<sup>2)</sup>, 畠 榮<sup>3)</sup>, 松本慎二<sup>4)</sup>,  
岡 輝明<sup>5)</sup>, 渋谷秀美<sup>6)</sup>, 羽原利幸<sup>7)</sup>, 鍋島一樹<sup>4)8)</sup>, 濱崎 慎<sup>8)</sup>  
PCL 福岡病理細胞診センター<sup>1)</sup>, 公立昭和病院臨床検査科<sup>2)</sup>,  
神戸常盤大学医療検査学科<sup>3)</sup>, 福岡大学病院病理部<sup>4)</sup>, 関東中央病院<sup>5)</sup>,  
山口県立総合医療センター<sup>6)</sup>, 中国中央病院<sup>7)</sup>, 福岡大学医学部病理学<sup>8)</sup>

日本肺癌学会中皮腫細胞診評価ワーキンググループの活動では、中皮腫(主に上皮型中皮腫)、反応性中皮及び腺癌細胞などでの体腔液細胞診標本を用いて、背景、出現パターン(孤在性、集塊状、細胞接着、核位置、多核細胞の比率、細胞質重厚感の有無、細胞質辺縁の性状などを観察した。これらの特徴を主に統計学的的分析を行い、診断に必要な細胞判定の要点をまとめた。

226 例での中皮腫細胞診を観察し、統計学的に有意所見として、背景でのヒアルロン酸様粘液物質、II型 collagenous stroma, 細胞相互封入での *hump* 様細胞質突起を有する鑄型細胞出現、細胞質の重厚感、細胞質辺縁の不明瞭化、オレンジG好性細胞の出現、更に2核以上の多核細胞出現率の増加などが挙げられた。

免疫染色を用いた細胞鑑別では、中皮腫細胞診と主な細胞鑑別の対象となる腺癌(肺腺癌が主体)や反応性中皮との対比において、通常の使用される中皮関連マーカーとしては、Calretinin、Podoplanin(D2-40)、WT1 が多用され、90%以上の感度を有し、特異度も88%程度の結果であった。一方、腺癌細胞に感度の高い細胞マーカーとしては、CEA、MOC31、BerEP4、TTF-1、Napsin Aなどが利用されるが、特異度の面からいえば、CEA(胸水及び腹水細胞診)、TTF-1(胸水細胞診)は100%であり、どちらかが陽性所見を呈すれば、中皮腫は否定できた。最近注目の癌マーカーである Claudin 4 は陽性の場合、ほぼ中皮種を否定できるマーカーとしての評価が高い。しかしながら、現状では、免疫染色結果のみでの細胞鑑別は不十分であり、それぞれの細胞所見の形態学的特徴を十分に把握すると共に、総合的判断による細胞鑑別が肝要であると考えた。

中皮腫診断での遺伝子異常の検索では、*p16* FISH や BRCA1 associated protein 1 (*BAP-1*)での検証が有効であり、中皮腫症例では約60~65%の症例において *p16* FISH の欠失がみられること(欠失陽性)や同じく約60%の症例で *BAP-1* の消失がみられる(欠失陽性)との結果であり、特異度は100%、すなわち、*p16*FISHでの遺伝子欠失ないしは *BAP-1* の欠失が証明されれば、細胞診のみでの中皮腫診断が可能といえる。

## 特別講演) ユビキタスなリスク・ファクタ

## —私たちの前向きコホート研究—

車谷典男

奈良県立医科大学

公衆衛生学講座に籍を置いて間もないころ、何かの偶然で重松逸造の「疫学とはなにか」(ブルーバックス新書)を読む機会があった。入門書であったが、それを契機に当時の疫学のテキストをたて続けに読んで興味を深め、是非自らの手で実施したいと思うようになった。留学経験はそれを後押ししたが、様々な条件が整い本格的に着手できるようになったのは現役研究者として最後の10年くらいである。立ち上げにかかわり、現在も継続し多くの論文発表が続いている3つの前向きコホートの成果の一端を紹介して、大林千穂先生のご要請にお応えしたいと思う。「ユビキタスな」は疫学用語でなく、コホート研究に関わって私が思うことである。

## TⅢ) 悪性胸膜中皮腫の薬物治療 Up to date

武田真幸

近畿大学医学部腫瘍内科

非小細胞肺癌に於いては、*EGFR* 遺伝子変異や、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子の発見及びそれらを標的とした薬剤の臨床導入により、ドライバー陽性肺癌症例は長期生存が得られるようになった。一方、悪性胸膜中皮腫は、その希少性や *druggable gene alternation* が低頻度の為、他の固形がんと比較し、分子標的薬開発は遅れを取っているのが実情である。ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法は、化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫に対して、2007 年承認された薬物治療であるが、その生存期間中央値は約 12 ヶ月と不十分であり、以降約 10 年間、悪性胸膜中皮腫に対する新薬の承認は無かった。ここ 2 年程の間に①血管新生阻害剤、②免疫チェックポイント阻害剤等の有望な薬剤の臨床試験データが発表されつつある。悪性胸膜中皮腫は *VEGFR*, *FGFR* シグナルパスウェイが活性化していると考えられており、血管新生阻害の効果が期待される。シスプラチン+ペメトレキセドにベバシズマブの上乗せ効果を検証した第 3 相試験に於いて、ベバシズマブ併用群は有意な全生存期間の延長が示された。一方、ペメトレキセドとシスプラチンにニンテダニブの上乗せの有効性を評価するランダム化第 II 相試験に於いてもニンテダニブ群が良好であったため、日本も含めたグローバル Phase III が実施されたが、最終的に Negative との結論に至っている。一方、悪性胸膜中皮腫を対象としたニボルマブの有効性を評価する第 II 相試験 (MERIT 試験) が実施され、2017 年世界肺癌会議 (WCLC) にてその結果が発表された。2 次治療以降を対象とし、奏効率は 29.4%、無増悪生存期間 6.1 ヶ月と良好な結果を示したため、2018 年 8 月ニボルマブは「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に適応拡大された。

## I-6) 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜切除剥皮術の検討

岡部和倫, 井野川英利, 林雅太郎, 沖田理貴, 古川公之, 山本麻梨乃  
山口宇部医療センター呼吸器外科

**【緒言】**IASLC の MPM データベース(Rusch V, et al. JTO 7:1631-9, 2012)によると、Stage I の EPP 75 人と P/D 57 人の生存期間中央値は 40 カ月と 23 カ月であり、明らかに EPP が良い。私の第一選択は EPP であるが、何らかの理由で EPP が実施不可な場合に P/D を行っている。P/D の成績を報告する。

**【対象と方法】**当院での P/D を後方視的に検討した。生存期間は、治療開始日から Kaplan-Meier 法で算出した。予後のデータは、2018 年 3 月に更新した。

**【結果】**2013 年 5 月から 2017 年 8 月に実施した、MPM に対する P/D の 16 例を対象とした。年齢中央値は 66 歳(47 歳-75 歳)。男性 14 人、女性 2 人。右側 15 人、左側 1 人。EPP でなく P/D を選択した理由は、低肺機能、高齢、不整脈、糖尿病、脳疾患、重喫煙などであった。二相型 10 例、上皮型 6 例。cStage IB が 11 例、II が 5 例。手術時間中央値は、8 時間 54 分(6 時間 47 分-13 時間 7 分)。全例で、気管チューブは手術直後に抜管された。ドレーン抜去日の中央値は、術後 13 日(3 日-22 日)。胸腔癒着術を 8 例で行った。pStage は、III が 7 例、II が 4 例、Ib が 4 例で、1 例は 6cm 大の孤立性と診断された。頻度の多い合併症は、2 週間以上の肺瘻 6 例(38%)、心房細動 4 例(25%)を認めた。全例に、PEM と CDDP を中心とする化学療法を実施した。術後観察期間中央値は 2 年 8 カ月で、11 例が原病死された。術後 1 年以内の死亡はゼロで、死亡例の術後生存期間中央値は、2 年 1 カ月(1 年 2 カ月-3 年)であった。最近の 5 例が生存中である。

**【結語】**MPM に対する P/D は、実施可能と判断している。

I-7) P/D 術後くり返す再発に対し化療・手術・放射線治療を施行した  
1 例

小林正嗣，角田悟，馬場峻一，石沢遼太，今井紗智子，石橋洋則，大久保憲一  
東京医科歯科大学 呼吸器外科

症例は 59 歳男性. 左悪性胸膜中皮腫に対し, 2014/5 左根治的胸膜摘除+術中 CDDP 温熱灌流術施行( 上皮型, pT3N0M0), 術後 CDDP+PEM4 コース施行した. 術後再発対し, ①左頸部リンパ節転移に対し左頸部リンパ節郭清(術後 11 ヶ月), ②術後左鎖骨上照射 50Gy(術後 12 ヶ月), ③化学療法 2nd line(CBDCA+GEM/GEM)4 コース施行(術後 15 ヶ月-)した. ④気管分岐部リンパ節転移に対しリンパ節郭清術(術後 22 ヶ月), ⑤左肋骨再発に対し SRT48Gy 施行(術後 27 ヶ月). ⑥傍食道・下行大動脈 LN リンパ節転移に対し, 化学療法 3rd line(GEM)15 コース施行(術後 13 ヶ月-). ⑦残存した傍食道リンパ節対しリンパ節摘出施行(術後 48 ヶ月)した. ⑧下行大動脈 LN リンパ節転移施行(術後 54 ヶ月)した. 本症例は術後再発対し, 化学療法 19 コース・手術 3 回・放射線治療 3 回施行し, 現在外来通院中である.

本症例を含めた再発後治療成績について文献的考察を加え報告する.

## I-8) 胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現ベクター胸腔内投与の 第 1 相臨床試験

多田裕司<sup>1)</sup>, 盛永敬郎<sup>2)</sup>, 鈴木敏夫<sup>1)</sup>, 下村巖<sup>1)</sup>, 石綿司<sup>1)</sup>, 由佐俊和<sup>3)</sup>,  
島田英昭<sup>4)</sup>, 廣島健三<sup>5)</sup>, 滝口裕一<sup>6)</sup>, 関根郁夫<sup>7)</sup>, 巽浩一郎<sup>1)</sup>, 田川雅敏<sup>2)</sup>  
千葉大学呼吸器内科<sup>1)</sup>, 腫瘍内科<sup>6)</sup>, 千葉県がんセンター細胞治療開発研究部<sup>2)</sup>,  
千葉ろうさい病院呼吸器外科<sup>3)</sup>, 東邦大学一般外科<sup>4)</sup>, 東京女子医大八千代病理診  
断科<sup>5)</sup>, 筑波大学腫瘍内科<sup>7)</sup>

(背景) 胸膜中皮腫の切除不能例には、いまだ有効な治療法が確立していない。中皮腫は遠隔転移が少なく、局所進展が主体のため胸腔内治療に適している。NK4 は HGF-Met アンタゴニストでヒト中皮腫細胞の増殖を抑制し、血管新生も阻害する。

(方法) CMV-promoter 下に NK4 遺伝子を発現するアデノウィルスベクター (Ad-CMV-NK4) を、中皮腫患者に低・中等・高用量の 3 段階で各 3 例ずつ 胸腔内投与し安全性と効果を解析した。

(結果) 計 11 例が本試験に参加した。上皮型 7 例、2 相型 1 例、肉腫型 3 例で Ad-CMV-NK4 は低用量 3 例、中等量 3 例、高用量 5 例を投与した。生存期間は 1.5～24.7 か月 (平均 11 カ月) で 2 例が長期生存している。治療関連死はなく、有害事象は Grade 1 の発熱 (3 例)、浮動性めまい (1 例) と Grade 2 の呼吸困難 (1 例) と許容できるものであった。治療効果は SD 8 例、PD 3 例で、疼痛 (VAS) や全身状態 (PS) の有意な改善には至らなかった。高用量群では血清中に一時的なアデノウィルス排泄が PCR で確認された。

(結論) 中皮腫患者に対し Ad-CMV-NK4 は安全に胸腔内投与できる。画像上、腫瘍縮小には至らなかったが、悪性中皮腫に対する遺伝子治療は本邦初である。化学療法や免疫療法など他の治療 option との併用を検討中である。

## I-9) ヒト CD8+T 細胞株を用いて作成した石綿曝露亜株の機能解析

武井直子, ○西村泰光, 松崎秀紀, 李順姫, 吉留敬, 大槻剛巳  
川崎医科大学衛生学

石綿曝露は悪性中皮腫を引き起こすことが、抗腫瘍免疫機能への影響は不明な点が多い。抗腫瘍免疫において naïve CD8+T 細胞は適切な細胞やサイトカインの環境下で増殖を伴い細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に分化する。分化した CTL は細胞内の傷害顆粒 (lytic granule) に granzyme B や perforin を貯え、標的を認識すると脱顆粒によってこれらの因子を分泌し、標的細胞を殺傷することが知られている。我々は、アロ刺激培養時の石綿曝露が CD8+T 細胞の増殖抑制を伴い CTL 分化を抑制すること、悪性中皮腫患者の CD8+T 細胞では刺激後の perforin レベルが低下することや IFN- $\gamma$  産生能が減少傾向を示すことを既に報告している。本研究では、長期石綿曝露がヒト CD8+T 細胞の機能に及ぼす影響を調べる為に、ヒト CD8+T 細胞株 EBT-8 から長期石綿曝露亜株を作成し機能変化を解析した。細胞は 80 U/ml IL-2 添加培地で培養した。5  $\mu$ g/ml あるいは 30  $\mu$ g/ml の濃度の白石綿添加/非添加培地中で細胞を 1 カ月間培養維持し、石綿曝露亜株及び対照亜株を作成した。細胞表面分子 (CD107a) 発現量、細胞内分子 (granzyme B、perforin、IFN- $\gamma$ ) 発現量および培養上清中 IFN- $\gamma$  分泌量の測定には flow cytometry 及び ELISA を用いた。細胞内 IFN- $\gamma$  の発現量の測定には PMA/ionomycin (IM) 刺激 4 時間後の細胞を用い、IFN- $\gamma$  分泌量の測定には抗 CD3 抗体/ビーズ刺激後 48 時間の培養上清を使用した。CD107a の発現量の測定には、抗 CD3 抗体/ビーズあるいは IgG/ビーズで刺激後 2 時間の細胞を用いた。5  $\mu$ g/ml 及び 30  $\mu$ g/ml の長期石綿曝露は granzyme B 産生能に影響を及ぼさなかったが、perforin+細胞比率を著しく抑制した。両亜株間の CD107a+細胞比率に差は無く、30  $\mu$ g/ml の石綿曝露影響は見られなかった。5  $\mu$ g/ml の長期石綿曝露は PMA/IM 刺激後の IFN- $\gamma$  +細胞比率に影響を及ぼさなかったが抗 CD3 抗体/ビーズ刺激後の IFN- $\gamma$  の分泌量は 30  $\mu$ g/ml の長期石綿曝露によって抑制された。以上の結果は、長期石綿曝露によって CD8+T 細胞の perforin レベル及び IFN- $\gamma$  分泌量が抑制されることを示す。PMA/IM 刺激下の細胞内 IFN- $\gamma$  +細胞比率には差がないことから、石綿曝露亜株における TCR を介した機序または分泌機序における異常が示唆される。

## I-10) 悪性胸膜中皮腫微小環境中の腫瘍関連マクロファージにおける インフラマソームの役割

堀尾大介<sup>1)3)</sup>, 南 俊行<sup>1)2)</sup>, 幸田裕一<sup>1)2)</sup>, 藤本英利子<sup>1)2)</sup>, 柁木芳樹<sup>1)2)</sup>, 金村晋吾<sup>1)2)</sup>,  
柴田英輔<sup>1)2)</sup>, 三上浩司<sup>1)2)</sup>, 高橋 良<sup>1)2)</sup>, 横井 崇<sup>1)2)</sup>, 栗林康造<sup>1)2)</sup>, 木島貴志<sup>1)2)</sup>  
兵庫医科大学 内科学講座 呼吸器科<sup>1)</sup>, 兵庫医科大学 胸部腫瘍学特定講座<sup>2)</sup>  
兵庫医科大学ささやま医療センター 内科<sup>3)</sup>

悪性胸膜中皮腫(Malignant Pleural Mesothelioma: MPM)は予後不良な難治性悪性疾患である。アスベスト曝露がその「発生」に関与する事は広く知られているが、MPMの「進展」にも関わっているかは分かっていない。今回我々は、MPMの微小環境を構成する腫瘍関連マクロファージ(Tumor-associated macrophage: TAM)におけるインフラマソームに注目し、治療標的分子となりうるかを検討した。

正常中皮細胞とMPM細胞を比較したところ、MPM細胞ではIL-1 receptor(IL-1R)の発現が亢進しており、recombinant IL-1 $\beta$  (rIL-1 $\beta$ )で刺激すると足場非依存性の増殖能が高まり、同時にMPMの幹細胞マーカーとされるCD26の発現が誘導された。その一方で、MPM細胞自身のIL-1 $\beta$ の産生量は多くなく、IL-1 $\beta$ はparacrineにMPM細胞に作用していると考えられた。IL-1 $\beta$ の由来としてTAMを想定し、マクロファージ(M $\Phi$ )に分化誘導した単球系細胞とMPM細胞を共培養したところ、やはりCD26の発現が誘導され、この効果はインフラマソームの主要構成分子であるcaspase-1をノックダウンすると減弱した。インフラマソームはアスベストのセンサーとして知られているが、アスベストが恒常的にTAMのインフラマソームを活性化することが、MPMの悪性度に深く関わっていて、インフラマソームおよびIL-1 $\beta$ /IL-1Rシグナルを標的とした治療はMPMに対し有望であると考えられた。

## I-11) Q-FISH 法による胸水中皮細胞のテロメア長の測定とその意義の検討

相田真介<sup>1)</sup>, 相田順子<sup>2)</sup>, 直井美穂<sup>2)</sup>, 加藤舞<sup>1)</sup>, 夏目一郎<sup>3)</sup>, 津浦幸夫<sup>4)</sup>,  
田久保海誉<sup>2)</sup>, 石渡俊行<sup>2)</sup>

国際医療福祉大学三田病院病理診断センター<sup>1)</sup>, 東京都健康長寿医療センター研究  
所老年病理学研究チーム<sup>2)</sup>, 横須賀共済病院呼吸器科<sup>3)</sup>, 病理部<sup>4)</sup>

テロメアは真核生物の染色体末端にみられる DNA の繰り返し配列で、染色体の保護に  
関与している。1 回の分裂で 50~200bp 短縮し、テロメアの短縮は染色体の不安定  
性を増加させ、悪性腫瘍の発生に関与している。今回我々は、胸水細胞診用に作成  
したセルブロックを用いて、Q-FISH 法により胸水中の中皮細胞及び腫瘍細胞のテロメ  
ア長を測定し、石綿曝露による変化や細胞診診断への応用の可能性を検討した。

**【方法】**石綿曝露例 15 例を含む非腫瘍性胸水 35 例、悪性胸膜中皮腫 12 例、肺腺癌  
による癌性胸水 12 例について、細胞診用に作成した胸水セルブロックから新たに切  
片を作成し、Q-FISH 法による中皮細胞および腫瘍細胞のテロメア長測定と免疫染色  
を行った。テロメア長は、テロメア対セントロメア蛍光光度比(TCR)を測定し、さら  
に同一切片上において同時に処理したテロメア長既知の培養細胞セルブロックによ  
り標準化 TCR(normalized TCR)として算出した。

**【結果】**非腫瘍性胸水中の中皮細胞は、悪性中皮腫細胞および肺腺癌細胞よりも有  
意にテロメアが長かった( $p<0.001$ )。また石綿曝露例の非腫瘍性中皮細胞テロメアは、  
石綿非曝露例よりも軽度ながら有意に短かった( $p=0.047$ )。非腫瘍性胸水中の中皮細  
胞に、稀に EMA, CD146, GLUT1, IMP3 の異所性発現がみられ、それらはテロメアの  
短縮した症例にみられる傾向があった。

**【考察】**石綿曝露により胸膜中皮細胞のテロメアの短縮が起こり、それによる染色体の  
不安定性増加が悪性中皮腫の発生に関与していることが示唆された。また胸水中の  
細胞のテロメア長の測定が悪性腫瘍の診断や悪性中皮腫の発生のリスク評価に役立  
つ可能性が示唆された。

## I-12) 抗中皮腫抗体 SKM9-2 が認識するエピトープ構造の決定

辻祥太郎<sup>1)</sup>, 松浦利絵子<sup>1)</sup>, 今井浩三<sup>1, 2)</sup>

神奈川県立がんセンター臨床研究所<sup>1)</sup>, 東京大学医科学研究所<sup>2)</sup>

悪性中皮腫は診断、治療ともに困難ながんであり、特異性と感度に優れた中皮腫マーカーを確立し、精密かつ早期の発見を可能にすることが、より有効性の高い中皮腫治療の開発に繋がると考えられる。

これまでの研究で、我々は極めて優れた特異性(99%)と感度(92%)を示す抗中皮腫モノクローナル抗体 SKM9-2 を開発した。SKM9-2 は多数の O 型糖鎖を持つ未知のムチン様膜蛋白質 HEG1 を認識していた。

今回我々は、SKM9-2 が認識している構造を決定するため、エピトープとその内部に存在する糖鎖構造の解析を行った。HEG1 の部分長発現体への SKM9-2 の反応性を指標に解析を行い、エピトープを 893-SKSPSLVSLPT-903 と決定した。抗体に結合性を持ち、糖鎖付加が必要最小限となるアラニン置換体を Biacore により選抜し、最小限の糖鎖を持つエピトープペプチドを SKM9-2 抗体カラムによって精製した。精製ペプチドの質量分析から糖鎖の結合位置と糖鎖の組成を、レクチン結合解析から糖鎖構造を決定した。Ser893 と Ser900 にそれぞれ disialyl T が結合しており、Ser897 は糖鎖修飾されていなかった。アミノ酸置換と Biacore を用いた解析から、Ser900 の糖鎖は抗体の認識に必須であり、Ser897 は糖鎖修飾を受けていないことが重要と考えられた。Ser893 の糖鎖は結合を促進すると考えられた。中皮腫ではこれらの修飾、未修飾が選択的に起こることで SKM9-2 のエピトープが形成されていると考えられた。

本研究成果は、中皮腫の診断の精度向上に寄与し、早期発見による治療成績の改善へと繋がると期待される。

## I-13) 悪性中皮腫細胞を用いた HEG1 遺伝子の機能解析

藤井智美<sup>1)</sup>, 伊丹弘恵<sup>1)</sup>, 武田麻衣子<sup>2)</sup>, 大林千穂<sup>1)</sup>

奈良県立医科大学病理診断学講座<sup>1)</sup>, 近畿中央胸部疾患センター<sup>2)</sup>

悪性中皮腫は、アスベストに関連し発症する疾患で、大部分が予後不良の転機をとる。中皮腫の診断は主として胸水および腹水のヒアルロン酸の測定や病理組織細胞学的には細胞診による形態学的診断が行われる。しかしながら中皮腫に特異的な免疫組織化学染色は十分確立しているとはいいがたく、現状では幾つかの免疫染色パターンを組み合わせで診断する方法が一般的である。

また一方で、分子生物学的機序に基づいた分子診断マーカーは確立されていない。

最近の研究では、中皮腫の的確な診断に有用な新規分子マーカーとしてシアル化 HEG1 が見出され、これが中皮腫の増殖に関係する可能性を有していることが明らかとなった。

今回我々は、中皮腫細胞株を用いて、増殖に関わる HEG1 遺伝子の役割につき検討した。

HEG1 siRNA を導入した中皮腫細胞株では、MTS assay にて有意に増殖が抑制されていた。Annexin V 測定にてアポトーシスの誘導がみられ、LC3 蛋白の発現増加ならびに p62 の発現低下からオートファジーの促進が観察された。

これらの結果から、HEG1 遺伝子はアポトーシスおよびオートファジーを誘導する細胞増殖関連分子を制御し、細胞増殖に寄与している可能性が示唆された。

また、中皮腫細胞株を用いて microRNA(miRNA)の発現をアレイ解析にて検討したところ、幾つかの miRNA が HEG1 の発現と関連していた。これらの miRNA 機能解析を行い、HEG1 遺伝子ならびにその下流に機能する細胞増殖関連分子につき詳細な機能解析を行っているところである。

## I-14) 中皮腫の病理診断における HEG1 の発現の有用性

廣島健三<sup>1)</sup>, 呉迪<sup>1)</sup>, 関根康雄<sup>1)</sup>, 尾崎大介<sup>2)</sup>, 由佐俊和<sup>2)</sup>, 辻祥太郎<sup>3)</sup>,  
宮城洋平<sup>3)</sup>, Ann E. Walts<sup>4)</sup>, Alberto Marchevsky<sup>4)</sup>, Aliya N Husain<sup>5)</sup>, 今井浩三<sup>6)</sup>  
東京女子医科大学八千代医療センター<sup>1)</sup>, 千葉労災病院<sup>2)</sup>,  
神奈川県立がんセンター<sup>3)</sup>, シーダー・サイナイ・メディカル・センター<sup>4)</sup>, シカゴ大学<sup>5)</sup>,  
東京大学医科学研究所<sup>6)</sup>

中皮腫は分化度が低いと中皮マーカーが陰性となることがある。Tsuji らが開発した HEG1 は、現在用いられている中皮マーカーよりも感度が高い。

オートクレーブで処理を行った後に、HEG1 の精製抗体 (20  $\mu$ g/ml) を用い、免疫染色を行った。染色強度を 0 (陰性)、1 (弱陽性)、2 (中等度陽性)、3 (強陽性)、染色範囲を 0 (陰性)、1 (25%未満)、2 (25%以上、50%未満)、3 (50%以上) とした。染色強度と染色範囲の和が 3 以上の場合を陽性とした。中皮腫 104 例 (上皮型 50 例、二相型 29 例、肉腫型 25 例)、肺癌 63 例 (腺癌 29 例、扁平上皮癌 20 例、多形癌 7 例、腺扁平上皮癌 2 例、その他 5 例)、肺癌以外の癌腫 39 例、肉腫 17 例を検討した。

HEG1 の陽性率は、上皮型中皮腫は 100%、二相型中皮腫は 96.6%、肉腫型中皮腫は 72.0% であった。上皮型中皮腫は主に細胞膜が陽性になり、肉腫型中皮腫は細胞質が陽性になった。肺腺癌は陰性、肺扁平上皮癌は 35%、肺多形癌は 57.1%、肺腺扁平上皮癌は 100% が陽性であった。肺癌以外の癌腫の陽性率は食道癌 20.0%、子宮頸癌 33.3% で、その他の胃癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌は陰性であった。平滑筋肉腫は 83.3%、血管肉腫は 100% が陽性であった。

免疫染色による HEG1 の検討は、上皮型中皮腫と肺腺癌との鑑別において、感度、特異度ともに 100% であった。上皮型/二相型中皮腫と全癌腫との鑑別において、感度 98.7%、特異度 84.3% であった。肉腫型中皮腫と肉腫はいずれも HEG1 が陽性になることが多く、その鑑別は困難であった。

Memo

Memo

ALIMTA<sup>®</sup>  
pemetrexed



代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

劇薬 / 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

**アリムタ<sup>®</sup> 注射用 100mg**  
**注射用 500mg**

Alimta<sup>®</sup> Injection (注射用ペメトレキセドナトリウム水和物)

アリムタ<sup>®</sup> ALIMTA<sup>®</sup> は Eli Lilly and Company の登録商標です

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等については、添付文書をご参照ください。

ALM-PA005 (R0)  
2018年8月作成

製造販売元 (資料請求先)

日本イーライリリー株式会社

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間：月～金 8：45～17：30

Lilly





---

第 25 回 石綿・中皮腫研究会 事務局  
奈良県立医科大学 病理診断学講座  
世話人 大林千穂  
〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840  
TEL:0744-29-8910  
FAX:0744-29-1460

---