

P-209 悪性胸膜中皮腫に関する多施設共同研究（第 5 報）—胸腔鏡所見の検討，特に早期像について—

由佐 俊和^{1,2}・伊豫田 明^{1,3}・門山 周文^{1,4}・木村 秀樹^{1,5}
 斉藤 幸雄^{1,6}・柴 光年^{1,7}・廣島 健三^{1,8}・山川 久美^{1,9}
 藤沢 武彦^{1,3}

千葉胸膜腫瘍研究会¹；千葉労災病院²；千葉大学大学院胸部外科学³；さいたま赤十字病院⁴；千葉県がんセンター⁵；成田赤十字病院⁶；君津中央病院⁷；千葉大学大学院診断病理学⁸；千葉東病院⁹

【はじめに】悪性胸膜中皮腫の診断において，胸腔鏡検査の役割は大きい。その所見，特に早期像に関する知見は乏しい。ここでは，本疾患の胸腔鏡所見を検討し，その早期像を明らかにすることを目的とした。【対象と方法】当研究会に登録された悪性胸膜中皮腫で，胸腔鏡検査が行われ，評価可能な所見が得られた 27 例を対象とした。全例男性，平均年齢 63 歳で，IMIG 臨床病期は Ia 期 5 例，Ib 期 3 例，II 期 5 例，III 期 13 例，IV 期 1 例である。【結果】悪性胸膜中皮腫の胸腔鏡所見として，種々の程度の肥厚性病変と隆起性病変が組み合わされたものが基本的なパターンであった。進行例では，表面不整な胸膜肥厚と腫瘤状の隆起性病変がみられた。臨床病期 I 期 8 例のうち，2 例は隆起性病変を認めず，壁側胸膜に軽度の肥厚がみられるのみであった。他の 6 例では，胸膜肥厚は軽度または殆んど認めず，隆起性病変を主体とする所見がみられた。隆起性病変は，白色，扁平ないし結節状，大豆大までの大きさで，散在性ないし播種性分布を示していた。臓側胸膜に異常所見なく，臨床病期 Ia 期と診断した 5 例のうち，胸膜肺全摘術を行った 4 例では，全例で組織学的に臓側胸膜への腫瘍浸潤を認めた。【結語】胸腔鏡による悪性胸膜中皮腫の早期像は，壁側胸膜の軽度肥厚または白色小隆起性病変として捉えられた。胸腔鏡検査では，胸膜の異常所見に乏しい場合でも，悪性胸膜中皮腫を念頭において，充分数の部位で生検を行う必要がある。

P-210 悪性胸膜中皮腫において DNA メチル化により制御されるがん抑制遺伝子の網羅的解析

後藤 康洋^{1,2}・近藤 豊¹・新城 恵子¹・谷口 哲郎¹
 近藤 征史²・今泉 和良²・長谷川好規²・下方 薫³
 関戸 好孝¹

愛知県がんセンター 分子腫瘍学部¹；名古屋大学 大学院医学系研究科 病態内科学講座 呼吸器内科学²；中部大学 生命健康科学部 生命医科学科³

【目的】がん抑制遺伝子の不活化には遺伝子の欠失や変異といったジェネティックな変化の他に DNA メチル化によるエピジェネティックな機序がある。悪性胸膜中皮腫は標準的な診断・治療法が確立しておらず，極めて予後不良な疾患であり，その発がん過程には DNA メチル化の関与が示唆されている。今回我々は悪性胸膜中皮腫における DNA メチル化の関与について網羅的検索を行ったので報告する。【方法】悪性胸膜中皮腫臨床検体 20 例を用いてプロモーター領域の DNA メチル化をきたしている遺伝子につき網羅的に検索した。まず methylated CpG island amplification (MCA) —マイクロアレイ法を用いて腫瘍特異的にメチル化が観察される遺伝子を検出し，その後それら同定された遺伝子に関して Pyrosequencer を用いてメチル化の程度を定量的に測定し，臨床病理学的背景との相関を検討した。【結果】カスタムメイドしたマイクロアレイ上のプローブ 21502 loci (7702 遺伝子) について解析を行った。2 種類の中皮腫由来の樹立細胞株で解析を行った結果，712 遺伝子 (9.24%) が正常中皮細胞に比べ高メチル状態であった。それらの遺伝子には，アポトーシス，転移・浸潤，細胞周期，テロメア・細胞老化などに関与する遺伝子が含まれていた。【結論】悪性胸膜中皮腫の DNA メチル化標的遺伝子の網羅的解析を行い，複数の腫瘍関連遺伝子を同定した。DNA メチル化異常が悪性胸膜中皮腫の腫瘍形成過程において重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

P-211 悪性胸膜中皮腫における HGF/MET の発現と活性化の解析

川口 晃司¹・村上 秀樹²・鈴木裕太郎²・谷口 哲郎¹
 横井 香平¹・関戸 好孝²

名古屋大学 医学部 呼吸器外科¹；愛知県がんセンター 分子腫瘍学部²

【目的】肝細胞増殖因子 (HGF) とその受容体である MET は様々な固形癌で過剰発現し，細胞増殖・転移に関与していることが報告されている。今回我々は悪性胸膜中皮腫における HGF および MET の発現および活性化についての解析を行い，その働きを解明することを目的とした。【方法】我々が樹立した日本人悪性胸膜中皮腫細胞株 10 株と欧米人細胞株 6 株を用いてシーケンスによる MET の遺伝子解析を行った。また HGF および MET の発現を Real-Time PCR 法により調べ，MET に関してはウエスタンブロット法により蛋白レベルでの発現および活性化について解析した。【結果】16 細胞株中，14 株 (88%) において正常中皮細胞株および中皮初代培養株と比較して発現の上昇が mRNA および蛋白レベルで認められた。MET の活性化について特異的リン酸化抗体を用いて調べたところ 9 細胞株においてリン酸化の上昇がみられた。HGF の発現に関しては 1 株において過剰発現がみられたが，MET のリン酸化との相関はみられなかった。また MET 高発現の細胞株では HGF 非依存性にリン酸化の上昇がみられた。MET の遺伝子解析を全エクソンで行ったが，変異は検出されなかった。【結語】多くの悪性胸膜中皮腫細胞株において MET の過剰発現が検出され，MET のリン酸化との相関もみられた。しかし HGF の発現と MET のリン酸化レベルの相関はみられなかった。また MET の変異は検出されず，何らかのリガンド非依存性の活性化機序が存在することが示唆された。

P-212 中皮腫における分泌型 Wnt 阻害蛋白遺伝子のプロモーター領域のメチル化と蛋白発現の検討

河野 秀和・V.J. Amatya・榎谷 桂・武島 幸男
 井内 康輝

広島大学医歯薬学総合研究科 病理学研究室

Wnt シグナル経路の異常亢進は癌細胞において一般的に見られる特徴である。Wnt アンタゴニストとして作用する蛋白として分泌型 Wnt 阻害蛋白である WIF-1 と sFRP などがあり，それらのメチル化が大腸癌など様々な悪性腫瘍において高頻度に見られ，Wnt シグナル経路の活性化による細胞増殖の促進が報告されてきた。中皮腫については，WIF-1, sFRP1, sFRP4 および sFRP5 などの遺伝子がメチル化による不活化されていることが報告されているが，未だ不明な点が多い。そこで，24 例の中皮腫のホルマリン固定パラフィン包埋材料の腫瘍組織を用い，epigenetic な変化の有無，とくに分泌型 Wnt 阻害蛋白遺伝子のプロモーター領域のメチル化と WIF-1 の発現についての検討を試みた。その結果，WIF-1: 80%，sFRP1: 42%，sFRP2: 52%，sFRP4: 32%，sFRP5: 63% にメチル化を認めた。また WIF-1 のプロモーター領域のメチル化を認めた症例の 75% で免疫組織化学的に WIF-1 の発現低下を認めた。