

### 0-37 日本人悪性胸膜中皮腫患者由来の新しい中皮腫細胞株の樹立と解析

谷口 哲郎<sup>1,2</sup>・村上 秀樹<sup>1</sup>・川口 晃司<sup>1,2</sup>・鈴木裕太郎<sup>1</sup>  
横井 香平<sup>2</sup>・関戸 好孝<sup>1</sup>

愛知県がんセンター 研究所 分子腫瘍学部<sup>1</sup>；名古屋大学医学部 呼吸器外科<sup>2</sup>

【背景と目的】悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対する新規治療法の開発のためにはその発生の鍵となる遺伝子異常の解明が必要である。我々の研究目的は、日本人 MPM 患者検体より MPM 細胞株を樹立することと、特異的ゲノム異常及びその標的遺伝子を同定することである。【対象と方法】我々は以前に報告した MPM 細胞株 4 株に加え、新たに 7 人の日本人 MPM 患者より採取した検体 (手術標本, 胸水) より MPM 細胞株を樹立し、これら 7 細胞株で MPM の特異的ゲノム異常解析を試みた。【結果】MPM で、よく変異が認められる NF2 遺伝子は 2 細胞株で変異し、4 細胞株でダウンレギュレーションを認めた。また、 $p16^{INK4A}/p14^{ARF}$  のホモ欠失を 7 株中 6 株に認めた。しかし、 $p53$  を含む他の腫瘍抑制遺伝子や、KRAS, NRAS, BRAF などを含む protooncogene の変異は認められなかった。さらにこれらの細胞株で array CGH による網羅的ゲノム解析を施行し、様々なゲノム異常を認めた。【考察】これらの MPM 細胞株を詳細に解析することにより、今までに報告された以外に、新たなゲノム異常が発見でき、治療への応用が期待できると考えられた。

### 0-38 リゾフォスファチジン酸は受容体 LPA1, 2 を介し、悪性胸膜中皮腫細胞の増殖能および運動能を亢進させる

山田 忠明<sup>1</sup>・埴淵 正毅<sup>1</sup>・萩野 広和<sup>1</sup>・生田 賢治<sup>1</sup>  
柿内 聡司<sup>1</sup>・谷口 哲郎<sup>2</sup>・関戸 好孝<sup>2</sup>・矢野 聖二<sup>3</sup>  
曾根 三郎<sup>1</sup>

徳島大学 大学院 分子制御内科, 腫瘍内科<sup>1</sup>；愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部<sup>2</sup>；金沢大学 がん研究所 腫瘍内科学<sup>3</sup>

【背景・目的】我が国でも今後も患者数の増加が予想される悪性胸膜中皮腫は、非常に強い局所での浸潤・増殖能を有し、従来の化学療法および放射線療法に対し治療抵抗性を示す。リゾフォスファチジン酸 (LPA) は、生理活性脂質のひとつであり、近年、LPA 受容体 LPA1, 2 を介し、がん細胞の増殖、運動能に関与することが報告されているが、悪性胸膜中皮腫細胞における LPA の作用を検討した報告はない。【方法】悪性胸膜中皮腫細胞株および臨床検体を用いて、LPA 受容体の発現状況を RT-PCR 法、細胞増殖能を MTT assay、細胞運動能を Migration assay、 $p44/42$ MAPK のリン酸化を western blotting、RhoA の GTP 活性を RhoA activity kit、サイトカイン産生を ELISA 法にて検討した。【結果】LPA1 はすべての検体で、LPA2 はいくつかの検体で発現していた。LPA 濃度依存的に細胞増殖、運動能は増加し、VEGF 産生の増加を示した。LPA1 受容体阻害剤や遺伝子発現抑制により細胞増殖能は有意に低下した。LPA2 受容体遺伝子発現抑制により細胞遊走能は有意に低下した。【結論】悪性胸膜中皮腫細胞では、LPA は LPA 受容体を介して細胞増殖能や細胞遊走能を亢進させ、また VEGF 産生増加をきたした。その効果は LPA 受容体阻害により抑制され、LPA および LPA 受容体は、悪性胸膜中皮腫の転移浸潤に対する新たな治療標的となりうる可能性を示した。

### 0-39 制限増殖型アデノウィルスを用いた悪性中皮腫治療の基礎研究

中垣 憲明・高山 浩一・内野 順治・原田 聡子  
久末 順子・野崎 要・中西 洋一

九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

悪性中皮腫はアスベスト消費量の推移から今後も増加傾向が続くことが確実視されている。しかしながら、診断時には既に進行期である場合が多く、また抗がん剤や放射線治療に対して抵抗性を示すことも多いため新規治療法の開発が求められている。これまでに当研究室では VEGF および Telomerase プロモーターを用いた制限増殖型アデノウィルス (Ad-VEGF<sub>E1</sub>, AdhTERTE1) の作成を行い、がん治療への応用について基礎研究を行ってきた。悪性中皮腫細胞も VEGF および Telomerase を高発現していることが過去の研究より明らかであり、上記の増殖型アデノウィルスの効果が期待される。両アデノウィルスとも *in vitro* では悪性中皮腫細胞に対する良好な殺細胞効果を示した。そこで、ヌードマウス胸腔に悪性中皮腫細胞を移植して、担癌マウスモデルを作成し、同マウスを対象に *in vivo* における治療実験を行った。その結果、AdhTERTE1 では生存期間が延長する傾向にあった。*in vitro*, *in vivo* の結果に考察を加えて報告する。

### 0-40 胸膜中皮腫における化学療法前後の血清 ERC/mesothelin と血漿 OPN の検討

田島 健<sup>1</sup>・平間未知大<sup>1</sup>・宮地 敦子<sup>1</sup>・嶋田奈緒子<sup>1</sup>  
石渡 俊次<sup>1</sup>・三浦 佳代<sup>1</sup>・瀬山 邦明<sup>1</sup>・高橋 和久<sup>1</sup>  
塩見 和<sup>2</sup>・樋野 興夫<sup>3</sup>

順天堂大学 医学部 呼吸器内科<sup>1</sup>；順天堂大学 医学部 呼吸器外科<sup>2</sup>；順天堂大学 医学部 病理・腫瘍学講座<sup>3</sup>

【目的】胸膜中皮腫は、胸腔や腹腔などの体腔を覆う中皮細胞に由来する悪性腫瘍であるが、化学療法に対して低感受性で極めて予後不良の疾患である。近年、胸膜中皮腫患者で血清 ERC/mesothelin (以下 ERC) と血漿 OPN が診断に有用であると報告されているが、現時点で治療効果の biomarker としての検討はなされていない。今回我々は、化学療法前後で血清 ERC と血漿 OPN 値を検討した。【対象】2005 年 6 月より当院で化学療法を施行した胸膜中皮腫患者で、化学療法施行前後で血清 ERC と血漿 OPN を測定した 5 例について検討した。【結果】性別は全例男性で、年齢は平均 57.4 歳 (48 歳~67 歳)、全例 VATS で確定診断を行った。病期は stageIII が 2 例、stageIV が 3 例であった。化学療法のレジメとしては pemetrexed (+CDDP), CBDCA + GEM を使用し、first line での評価が 3 例、second line 以降の評価が 2 例であった。効果判定は PR 2 例、SD 1 例、PD 2 例であった。治療前後での血清 ERC の比 (治療後/治療前) は PR 例で 0.56 と 0.30 であり、PD 例では 3.36 と 1.92 であった。また治療前後での血漿 OPN の比は PR 例で 0.30 と 0.62 であり、PD 例では 1.74 であった。【結語】治療前後における血清 ERC と血漿 OPN の比は、PR 例で低下する傾向にあり、PD 例では増加する傾向を認め、治療効果と相関する可能性が示唆された。今後さらに症例数を増やし検討を行っていく必要がある。