

201119001A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立と
アスベスト曝露の実態に関する研究

平成23年度
総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 楠本 昌彦
平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立と
アスベスト曝露の実態に関する研究

平成23年度
総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 楠本 昌彦
平成24（2012）年3月

目 次

I. 総括研究報告	
悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立と アスベスト曝露の実態に関する研究	----- 1
楠本昌彦	
II. 分担研究報告	
1. 中皮腫の画像診断と検診に関する研究	----- 9
関 順彦	
2. 前向き症例登録システムの構築、外科治療に関する研究	----- 13
浅村尚生	
3. 新たな診断のマーカーの開発に関する研究	----- 17
松野吉宏	
4. 岡山労災病院および山口宇部医療センターにて診断した 中皮腫の臨床的検討に関する研究	----- 19
岸本卓巳	
5. アスベスト曝露関連疾患の病理学的診断の確立に関する研究	----- 27
井内康輝	
6. 全国悪性中皮腫登録の確立と実施に関する研究	----- 29
西本 寛	
7. 低線量CTによる肺がん検診における胸膜変化に関する研究	----- 39
柿沼龍太郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 42

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究年度終了報告書

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究

研究代表者 楠本 昌彦 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 副科長

研究要旨：戦後のアスベストの輸入の急増に比例して、その吸入と密接な関連があることが知られている悪性胸膜中皮腫（Malignant pleural mesothelioma :MPM）の増加が懸念されているが、本疾患に対する標準的治療や早期発見方法はまだ確立しておらず、その解決が急務と考えられる。本研究班では、第一に、MPMの症例を前向きに集積し、病理所見、診断方法、治療法について検討し標準的な診断、治療法を確立し、第二には、一般住民に対し低線量CTによる検診を行い、MPMのみならず、アスベスト関連の異常所見の発生頻度や分布についても分析を行う。

前向き登録に関しては31施設から220例が仮登録され、79例が本登録まで進んでいるが、全国での発生件数に比べ極めて少ない症例数に留まった。前向き登録の今年度までの成果は乏しく、他の既存制度と合わせる形での再構築が必要と思われた。検診に関してはJapan general screening for asbestos-related diseases: JG SARDとして参加した施設からの検診画像と問診データを集積し、今年度は2回目検診6286名にセントラルレビューを行い、問診データとの突き合わせも行った。その結果、石綿の職業曝露者、環境曝露者を含む一般住民の問診における石綿曝露状況と胸膜プラーク存在との関連が証明された（曝露者の非曝露者に対する相対リスクは4.43, $p < 0.001$ ）。2回目検診までで、MPM症例は発見できなかった。また研究班に参加の個々の施設においても、新たな腫瘍マーカーの開発、組織型分類別の予後、個別の施設での胸膜肥厚斑の出現頻度の検討、MPMに対する外科切除術式の統一的な定義の設定などのアンケート調査なども行った。

研究分担者

関 順彦（帝京大学医学部内科学講座 准教授）

浅村尚生（国立がん研究センター中央病院
呼吸器腫瘍科 科長）

松野吉宏（北海道大学病院 病理部教授）

岸本卓巳（岡山労災病院 副院長）

井内康輝（広島大学大学院医歯薬学総合
研究科教授）

西本 寛（国立がん研究センターがん対策
情報センターがん情報・統計部室長）

柿沼龍太郎（国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター室長）

A. 研究目的

断熱材としての石綿（アスベスト）の職業性の吸入により胸膜、心膜、腹膜などに悪性の中皮腫が高率に発生することはよく知られており、中でも胸膜から発生する、悪性胸膜中皮腫

（Malignant pleural mesothelioma :MPM）は、その頻度も高く、吸入開始後40年前後を経て発症する例が多く、戦後のアスベストの輸入量の増加に比例して、今後の急増が危惧されている。

さらに、最近では職業性のみならず、工場の周辺でのいわゆる公害による環境曝露や、災害などに伴う環境曝露からの発症や全く原因不明の例も増加しており、不安が高まっている。

しかし、その初期像も明らかにはなっておらず、有効な治療法も確立していないために、極めて難治性の腫瘍の一つとされている。発症前の状態から死亡に至るまでの経過を画像や臨床検査からとらえ、その自然史を把握することにより、進行

度に応じた治療法を確立するとともに、検診により、MPMのみならず、アスベストの吸入に関連する異常所見の分布状況を把握し、またその経過を観察することにより、MPMの初期像をあるいは前癌状態を把握するとともに、検診の対象となる地域や職業を明確にする。これらの研究を統合することにより、MPMをより早期に発見し、確実に治療することにより、本疾患による死亡の増加に歯止めを掛け、また一般住民の不安を解消することを目的として研究を行う。

B. 研究方法

1) 前向き症例登録システムの構築と運営

MPM発生の現状と治療方法および予後の現状を把握するために、国立がん研究センター がん対策情報センター内に「全国悪性中皮腫患者登録事務局」を設置し、日本肺癌学会や他の関連学会および団体と連携し、前向きに症例を登録し、病理標本、細胞診、血液などの各種検体、居住地域及び職業に関する詳細な問診データ、画像経過、治療経過、生存状況の集積を行った。(西本研究分担者および楠本研究代表者、他の研究分担者全員)

2) 低線量CTでのアスベスト関連疾患検診システム (Japan general screening for asbestos-related diseases: JG SARD) の構築と運用

環境からのアスベスト曝露による石綿関連疾患の罹患を心配している一般住民に対し、全国の登録した施設で、胸部X線写真と低線量CTによる検診と詳細な問診を行い、その所見と対比検診を行う。特に今年度は、3年目の2回目検診の実施ならびにデータ集積を行った。統一されたデータ入力ソフトウェアとして石綿関連疾患検診データ管理ソフト (国立がんセンター中皮腫登録 Hos-CanR 準拠) を作成し、各検診団体・医療機関に配布した。DICOM規格で集積した画像データおよび問診データについて、連結可能匿名化し、オフライン媒体で中央事務局に収集して、大規模なデータ解析を行った。(柿沼、岸本研究分担者、楠本研究代表者)

3) 病理学的検討と新たなマーカーの開発

a) PHGDH と TRIM29

昨年度の本研究で新たに見出された L-serine synthesis related protein (SSRP) である phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH) と tripartite motif containing protein (TMCP) である TRIM29 を、外科手術または生検にて得られた悪性胸膜中皮腫症例および腺癌症例の FFPE 検体にて、免疫組織化学染色を行った。

b) 悪性胸膜中皮腫の腫瘍細胞の細胞膜上の CD9

の発現

悪性胸膜中皮腫 112 例を対象とした。その組織型は、上皮型 71 例、肉腫型 21 例、二相型 20 例である。これらの対象例の代表的組織標本を選び出し、SAB法による免疫組織化学的染色を行った。

c) 石綿関連疾患症例の肺内石綿小体の分布に関する検討

石綿関連疾患である石綿肺、石綿肺癌、中皮腫症例の剖検例の肺を用いて、各部位の肺内石綿小体数を算定した。(松野、井内、岸本研究分担者)

4) 任意型検診受診者の低線量 CT による胸膜所見の検討

任意型検診で低線量 CT を受けた画像における胸膜変化について 2004 年 2 月から 2011 年 9 月までに受診した 11519 名の胸膜病変の有無について検討した T 画像の読影方法の検討や、独自の検診グループからの胸膜肥厚斑の出現頻度と年齢性別との関連を調査した。(柿沼研究分担者、楠本研究代表者)

5) 悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対する外科切除術式の統一的な定義の設定

IASLC (世界肺癌学会) 会員である 59 医療機関の 130 人の外科医に Web-base の聞き取り調査を行って用語に関する定義についてコンセンサスを模索する。

(倫理面への配慮)

個々の研究報告にも記載されているが、MPMの前向き症例登録に関しては、各施設において個々の患者さんに説明を行ない、承諾の得られた症例のみを集積し、集積されたデータに関しては匿名化が行なわれ、個人の同定は不可能になっている。JG SARDにおいても、自発的に検診を希望して来られ、研究の主旨に賛同した一般市民を対象に検診を行ない、中央にデータを送る際には匿名化が行なわれているので、読影者は個人の同定は不可能で、施設名以外は不明な状態で判定を行なっている。

病理検体を用いた研究では、研究参加に関する患者から本研究に特化したインフォームド・コンセントは得ていないが、診療目的で得られた標本のみを用い、また解析、評価、発表において患者個人識別情報は完全にマスクされている。

C. 研究結果

前述のそれぞれの分担分野での研究成果の詳細については、各分担報告に譲るが、それぞれの結論を要約する。

1) MPM 症例の全国的な前向き登録に関しては、国立がんセンター中央病院での倫理審査委員会の承認を受け、関連するそれぞれの施設での倫理

審査委員会による承認の下でデータの集積を行った。

2012年2月1日現在、参加を表明した65施設中、34施設において倫理審査が承認されており、仮登録された症例は220例(31施設から)で、本登録が完了した症例は79例である。詳細情報が得られた症例について、集計を行ったところ、男女比は、男:67例、女12例で、平均年齢は64歳であった。

呼吸器疾患既往歴は約20%で該当するのみで比率は高くなかったのに対して、石綿関連職業歴は、57%で該当しており、集計症例が職業歴と関連する症例が多いことが示唆された。その他、石綿関連地域の居住歴や中皮腫の家族歴も集計したが、居住歴のある症例が約10%みられた他、勤務地が石綿関連工場に近いなどの症例も含まれていた。

進展度については、限局:8例(11%)・びまん性:61例(85%)・不明:3例(4%)であり、ほとんどがびまん性と評価されていた。関連して、UICC TNM分類第6版に従った病期分類の情報を集計した。臨床病期についてはI期:20例(26%)・II期:8例(11%)・III期:19例(25%)・IV期:21例(28%)・不明:8例(11%)、病理学的病期についてはI期:5例(14%)・II期:4例(11%)・III期:18例(51%)・IV期:8例(23%)の分布を示しており、手術適応とされた症例の比率と必ずしも、臨床病期の分布が一致しないことが示唆された。

2) 一般住民に関する胸部X線と低線量CT検診については、すでに一回目のベースライン検診としての検診が行われている。

26施設で9810件ベースライン受診者を対象に2回目検診実施を実施し、その総数は26施設計6286件で、全例中央レビューを行った。男性3383名、女性2903名、平均年齢は60才(40歳未満1.6%、60歳以上は34.6%)であった。石綿の曝露歴が無いと考えられる対象者は、職歴では56.7%、居住歴では84.2%、非喫煙者では50.7%であった。2回目低線量CTによる検診画像では胸部写真による検診画像と比較して、胸膜プラークでは約3.9倍、胸膜肥厚像では約3.2倍の発見率を示した。この結果は、ベースラインでの発見率の差(胸膜プラークでは約4.5倍、胸膜肥厚像では約3.6倍)と同様であった。

今回、初回の検診で胸膜変化(胸膜プラークまたは肥厚像)が無いと判断されたにもかかわらず、2回目の検診では胸膜変化が有りと判断された例が45例あったが、再レビュー結果では2例のみにおいて2年間で真に胸膜変化(プラークの石灰化1例、およびプラークの新規出現1例)が進行していると判断された。

また、ベースラインでの肺癌発見率は0.30%、中皮腫発見率は0%であり、2回目検診での肺癌発見率は0.19%、中皮腫発見率は0%であった。

3) 病理学的検討と新たなマーカーの開発

a) PHGDH と TRIM29

TRIM29では感度は高くないものの、特異度は100%であった。PHGDHの感度は78.6%とcalretininに匹敵する結果であり、sarcomatoid typeにおいては、全例がcalretinin陰性であるのに対して、PHGDHでは半数が陽性を示し、calretininを凌ぐ結果が得られた。

b) 悪性胸膜中皮腫の腫瘍細胞の細胞膜上のCD9の発現

CD9は上皮型に発現する分子であることが分かった。上皮型を分化度で分けると、分化度の高い程よく発現した。CD9の発現陽性例の1年生存率は63%、2年生存率は25%であり、発現を示さない例(それぞれ39%、11%)に比べ有意に良好な予後を示した。

c) 石綿関連疾患症例の肺内石綿小体の分布に関する検討

石綿関連疾患のうち石綿肺、石綿肺癌、中皮腫症例の肺内石綿小体の分布を検討したところ、左右差および上、中、下葉の分布には差が認められなかった。

4) 任意型検診における過去7年間の低線量CTの受診者11519名による検討では、胸膜プラークの所見を有する頻度は全体で0.4%(男性0.7%、女性0.04%)であった。また「専門的・技術的職業」でないのに胸膜プラークを有する割合は0.19%であった。

5) 悪性胸膜中皮腫(MPM)に対する外科切除術式の統一的な定義の設定

48%からの有効回答が得られ、88%の外科医から、肉眼的な腫瘍遺残のないことがcytoreductive surgeryの目標とすべきであるとされた。P/Dの定義は、壁側および臓側胸膜の切除で、腫瘍の肉眼的な完全切除を目標とするものとされた(72%)。

D. 考察

1) MPM症例の全国的な集積については病理的、臨床的に解析を行うに足る十分な症例を集積することができなかった。本登録は、患者本人からの同意を得た上で、個人識別情報を含めた情報を取得し、重複の除外などを図りつつ、運用する形であるため、施設の倫理審査委員会において、研究参加のハードルが極めて高くなっていることが参加施設数の増加が見られない、主たる要因と考えられた。

この問題は、登録当初から危惧されたものであ

ったが、中皮腫の症例が増加しているとはいえ、死亡数から考えると年間一千数百症例程度と推定され、登録の重複を許容しない形での情報集積を果たすという目的に則すると、他の方法での実施は困難であり、制度設計上やむを得ないものであったと考えられる。

しかしながら、今後の中皮腫罹患の評価の仕組みを考えると、何らかの方策をとる必要がある。疫学的な調査そのものを優先するのであれば、医師からの Voluntary な登録を待つ形ではなく、拠点病院の全国集計で集められた情報を元に、初回治療例について、拠点病院に問い合わせる形で、現行の登録より項目を絞り込んだ情報集約制度を構築することが現実的であると考えられる。

2) 一般住民に関する胸部 X 線と低線量 CT 検診に関する研究では、読影委員会による中央レビューシステムを確立し、各施設からの画像データの定期レビューを実施した。ベースライン検診受診者 (9810 名) を対象に実施した 2 回目検診の全体サンプルサイズは 6,286 名であり、これらについても全例中央レビューを終了した。本データについて、市街地、山間部、農村部などの地域特性、年齢、性、喫煙歴、居住歴、職歴、石綿曝露歴などの背景因子を考慮して多変量解析等の解析を行った。

本邦では、曝露歴・職業歴などの明瞭なリスク群を対象とした地域・職域での調査報告が多い。一方、本研究は、全国規模で多数の一般市民を対象とした本邦初の大規模な石綿関連疾患調査であるという特徴を有する。従って、本研究の結果から、一般市民が石綿曝露歴の認識をもっていないにかかわらず、医学的かつ疫学的見地からその実態を明らかにすることができると考えられ、今回の研究結果はそれを満足するものであった。

3) MPM の病理診断はまだ十分に確立しているとは言いがたく、特殊染色の結果が重要である。確実に MPM と診断できる病理学的診断基準の確立は診断効率の上昇の面からも意義のあることと考えられる。新たな免疫染色マーカーである PHGDH と TRIM29 は、新たな悪性中皮腫の診断マーカーになることが示唆された。悪性胸膜中皮腫の腫瘍細胞の細胞膜上の CD9 の発現は、患者の予後良好因子となることが判明した。

4) 一般住民を対象とした肺がん CT 検診において胸膜プラークの検出状況に関するデータは殆どない。本コホートにおいては胸膜プラークを有する割合は 0.4%、「専門的・技術的職業」でないのに胸膜プラークを有する割合は 0.19%であった。今後の検討をする上での基礎データとなると

考える。

5) 悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対する外科切除術式の統一的な定義の設定

Web-base の聞き取り調査から、外科医は肉眼的な腫瘍遺残のないことが cytoreductive surgery の目標とすべきであるとされた。ほとんどの外科医が、“EPP”あるいは“根治的 P/D”によって至適な cytoreduction surgery が達成できると考えていたが、23%の外科医しか P/D によってこれが達成できると考えていなかった。横隔膜、心膜切除を伴う P/D については、“拡大 P/D”と命名することが望ましいことが提言されるべきである。

E. 結論

1) 包括的な悪性中皮腫関連研究として、MPM の全国的な症例集積制度の確立に関する研究を進めたが、今年度の成果は極めて乏しく、他の既存制度と合わせる形での体制の再構築が必要と考えられた。

2) 一般住民に関する胸部 X 線と低線量 CT 検診に関する研究から、石綿の職業曝露者、環境曝露者を含む一般住民の間診における石綿曝露状況と胸膜プラーク存在との関連性が証明された (曝露者の非曝露者に対する相対リスク比は 4.43, $p < 0.001$)。一方、胸膜プラーク陽性者の中で石綿曝露歴 (職業、住居、環境など) の認識が乏しい例が 29%に認められた。また 2 回目検診での肺癌発見率は 0.19%、中皮腫発見率は 0%であった。

3) 病理組織学的な免疫染色マーカーである PHGDH と TRIM29 は、新たな悪性中皮腫の診断マーカーになることが示唆された。悪性胸膜中皮腫の腫瘍細胞の細胞膜上の CD9 の発現は、患者の予後良好因子となることが判明した

4) 任意型検診における低線量 CT の受診者による検討では、胸膜プラークの所見を有する頻度は全体で 0.4% (男性 0.7%、女性 0.04%) であった。

5) 悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対する外科切除術式の世界的な統一的な定義の設定のために web-base の聞き取り調査を行った。

F. 健康危険情報

登録された MPM 症例の治療に関しては、個々の施設における標準的な治療がその進展度に応じて行なわれているが、必要に応じて登録事務局を通じて専門家のアドバイスを受けることも可能になっており、登録に参加することで、より適切な治療を受けることが可能になり、登録されたことによる健康に対する危険性は無いと考える。

また一般市民を対象とする検診に関しては、単純X線及び低線量CTでの放射線被曝の影響は危惧されるが、CTによる肺がん検診に関しては、40歳以上であれば、被曝による発がんのリスクよりも肺がん早期発見の利益が上回ることが証明されており、この検診で発見された肺がんに関しても、通常の低線量CT肺がん検診と同様に対処されているので、基準を遵守して検診が行なわれれば、被曝によるリスクが検診の利益を上回ることには無いと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

楠本昌彦

1. Shiba N, Kusumoto M, et al.
A case of malignant pleural mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. *J Thorac Imaging.*, 26:W30-32, 2011.
2. 楠本昌彦：すりガラス状結節（GGN）の診断と取扱い、医学のあゆみ、240(13):1087-1091, 2012
3. 楠本昌彦、渡辺裕一、荒井保明：肺癌の画像による臨床病期分類-T因子について画像診断 31:1023-1033, 2011.
4. 楠本昌彦：がんを確定するための診断-CTガイド下経皮的針生検、からだの科学 270, 31-34, 2011.

浅村尚生

1. Rice DMB, Asamura H, et al.
Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma: A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1304-12.

松野吉宏

1. Hiroshima K, Matsuno Y, et al.
Cytological characteristics of pulmonary pleomorphic and giant cell carcinomas. *Acta. Cytol.*, 55(2): 173-179, 2011.
2. 畑中 豊、久保田佳奈子、松野吉宏
分子病理診断の標準化と精度管理
病理と臨床、29(4): 346-352, 2011.

岸本卓巳

1. Nojiri S, Kishimoto T, et al. Survival and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: A retrospective study of 314 patients in the west part of Japan. *Jpn J Clin Oncol.*; 41(1):32-39, 2011.

2. Maeda M, Kishimoto T, et al. Reduction of CXCL chemokine receptor 3 in an in vitro model of continuous exposure to asbestos in a human T-cell Line, MT-2; 45:470-479, 2011.
3. Kubo T, Kishimoto T, et al. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c plays an important role in the pathogenesis of malignant pleural mesothelioma *Clin Cancer Res*; 17(15): 4965-4974, 2011.

2. 学会発表

楠本昌彦

1. 楠本昌彦：胸部単純X線・CTの代表的サイン：その成り立ちと関連する解剖
第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会
2011年10月21-23日
2. 芝奈津子、楠本昌彦、渡辺裕一、渡辺俊一、
蔦 幸治、荒井保明：孤立性腫瘍としてみられた悪性胸膜中皮腫の1例、第41回頭頸部・胸部画像研究会、2011年5月26日
3. 柿沼龍太郎、楠本昌彦、土田敬明、金子昌弘、浅村尚生、森山紀之：肺がんCT検診で発見される肺結節と喫煙、副流煙、性別、年齢、肺がんの家族歴との関係、第52回日本肺癌学会総会 2011年11月3-4日
4. 柿沼龍太郎、楠本昌彦、土田敬明、金子昌弘、浅村尚生、森山紀之：初回肺がんCT検診後の経過観察外来や経年検診で発見された新結節に関する検討、第52回日本肺癌学会総会 2011年11月3-4日
5. 中嶋隆、鈴木健司、小池輝明、楠本昌彦、浅村尚生、永井完治、多田弘人、山下素弘、光富徹哉、池田徳彦、佐治久、坪井正博：胸部薄切CT所見に基づく肺野型早期肺癌の診断とその妥当性に関する前向き研究；5年生存追跡結果の報告、第52回日本肺癌学会総会 2011年11月3-4日

関 順彦

1. 田村太朗、山口拓洋、関順彦、江口研二、他：一般市民を対象とした石綿関連疾患のクリーニング（厚生労働省がん臨床研究事業 JG SARD研究）第84回産業衛生学会 東京 2011, 05
2. 瀧澤弘隆、関順彦、江口研二、楠本昌彦、他：一般市民を対象とした石綿関連疾患のクリーニング（厚生労働省がん臨床研究事業、JG SARD研究）第1回Japan Mesothelioma Interest Group (JMIG) 研究会、京都 2011, 06
3. Seki N, Yamaguchi T, Kaneko M, et al.
Japanese general screening study for

asbestos-related diseases (JG SARD study): preliminary results. IASLC 2011, 07

4. 金子昌弘、関 順彦、江口研二、楠本昌彦、他：一般市民を対する石綿関連疾患のクリーニング（厚生労働省がん臨床研究事業 JG SARD研究）第 18 回石綿・中皮腫研究会 長崎 2011, 10
5. Takizawa H, Seki N, Yamaguchi T, Kusumoto M, et al. Japanese General Screening Study for Asbestos-related Diseases (JGSARD): Results of Baseline Screening, The 3rd World Congress on Ningen Dock Taipei 2011

浅村尚生

1. 浅村尚生. 総会特別企画 1 : 次世代へのメッセージ達人の手術に学ぶー H. 肺: Minimally Invasive Open Surgery (MIOS) アプローチによる肺癌根治手術: 内視鏡外科手術の効果的な利用, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 招請講演, 東京, 2011 年 11 月.
2. 浅村尚生. Combined modality for locally advanced NSCLC, 第 52 回日本肺癌学会総会, 座長講演, 大阪市, 2011 年 11 月.
3. 浅村尚生, 西村恭昌, Karen Kelly, Ritsuko U. Komaki, Walter Weder. Combined modality for locally advanced NSCLC, 第 52 回日本肺癌学会総会, JLCS/IASLC Joint Symposium, 大阪, 2011 年 11 月.
4. 浅村尚生. EVL My standard operation for primary lung cancer, 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会, イブニングビデオセッション, 名古屋市, 2011 年 10 月.
5. 浅村尚生. 肺癌縮小手術について, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2011, セミナー, 東京都, 2011 年 9 月.
6. 浅村尚生. TNM分類改定のカラクリとわが国の対応, 旭川肺癌勉強会, 招請講演, 旭川市, 2011 年 7 月.
7. 浅村尚生. TNM分類について, 函館市外科会, 招請講演, 函館市, 2011 年 6 月.

松野吉宏

1. 山田洋介、松野吉宏、他：プロテアソーム機能の低下と喫煙負荷がもたらす老化関連呼吸器系疾患の病態解明、第 100 回日本病理学会総会、2011. 4. 28-4. 30、横浜市、口演
2. 丸川活司、松野吉宏、他：中皮腫における遺伝子異常検索：細胞診断応用の可

能性、第 52 回日本臨床細胞学会総会（春秋大会）、2011. 5. 20-5. 22、福岡市、口演

3. 本間理央、松野吉宏、他：非小細胞肺癌におけるフコース合成酵素GMDとGDP-フコース輸送体の低発現は組織型で扁平上皮癌に関連する、第 70 回日本癌学会学術総会、2011. 10. 3-10. 5、名古屋市、ポスター

岸本卓巳

1. 岸本卓巳：石綿関連疾患の発生状況－職業性石綿ばく露と近隣ばく露について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 2011 年 4 月 23 日（東京）
2. 玄馬頭一、岸本卓巳、他：『治療開始から 8 年以上経た後にCarboplatin/Pemetrexed/ Bevacizumab併用療法が奏効したIV期肺腺癌の 1 例』について. 第 50 回日本肺癌学会 2011 年 7 月（倉敷市）
3. 浅野美智子、岸本卓巳、他：『Gefitinib 不応後にBevacizumabの追加治療が奏効した肺腺癌の 1 例』について. 第 50 回日本肺癌学会 2011 年 7 月（倉敷市）
4. 後藤瑠衣子、岸本卓巳、他：『悪性胸膜中皮腫の診断における胸水ヒアルロン酸測定の有用性の検討』について. 第 46 回日本呼吸器学会 2011 年 7 月（倉敷市）
5. 森本大作、岸本卓巳、他：『胸壁に局限した悪性胸膜中皮腫の 1 例』について. 第 50 回日本肺癌学会 2011 年 7 月（倉敷市）
6. 藤本伸一、岸本卓巳：『胸膜中皮腫を中心とした胸水中の分子マーカーの検討』について. 第 18 回石綿・中皮腫研究会 2011 年 10 月（長崎市）
7. 岸本卓巳：『胸膜中皮腫における最新の診断方法』について. 第 50 回日本臨床細胞学秋季大会 2011 年 10 月（東京）
8. Kishimoto T : Overview of Rosai Hospital Establishment in Japan. International Conference of Occupational Disease and Injury Services 2011 年 11 月（台湾台北）
9. 田端りか、岸本卓巳：『石綿健康管理手帳健診での石綿肺癌の解析』について. 第 59 回日本職業・災害医学会学術大会 2011 年 11 月（東京）
10. Kishimoto T : Diagnosis of Asbestosis Japan Organization of Labour, Health and Welfare. The 4th Asian Asbestos Initiative (AAI) International Seminar 2011 年 11 月（韓国釜山）

井内康輝

1. Amatya V. J., Inai K., et al: CD9 expression in mesothelioma: a correlation with clinicopathological factors and survival of patients. The 10th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, Aug. 31- Sept. 3, 2010, Kyoto.
2. Amatya V. J., 井内康輝, 他: Clinicopathological significance of CD9 expression in mesothelioma. 第100回日本病理学会総会, 2011年, 横浜

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許出願
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

II. 分担研究報告

分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究

研究分担者 関順彦 帝京大学医学部内科学講座准教授

研究要旨

一般市民に対し石綿曝露歴の認識の有無にかかわらずその実態を明らかにする目的で、多施設共同研究(Japan General Screening Study for Asbestos-related Diseases; JG SARD研究)として、研究参加の登録を行った各地の病院・検診団体にて、詳細な問診票および画像診断検査（胸部写真とCT画像）をベースラインおよび3年目の計2回実施をした。研究班で統一されたデータ入力ソフトウェアとして石綿関連疾患検診データ管理ソフト（国立がんセンター中皮腫登録Hos-CanR準拠）を作成し、各検診団体・医療機関に配布した。DICOM規格で集積した画像データおよび問診データについて、連結可能匿名化し、オフライン媒体で中央事務局に収集して、大規模なデータ解析を行った。今年度までに9810名のベースライン検診の分析及び2回目6286名の検診の全てに中央レビューを行った。その結果、石綿の職業曝露者、環境曝露者を含む一般住民の問診における石綿曝露状況と胸膜プラーク存在との関連性が証明された（曝露者の非曝露者に対する相対リスク比は4.43, $p < 0.001$ ）。一方、胸膜プラーク陽性者の中で石綿曝露歴（職業、住居、環境など）の認識が乏しい例が29%に認められ、今後の施策として石綿曝露に関する知識啓発も重要と考えられた。

A. 研究目的

一般市民のなかで石綿曝露歴の明らかでない集団も含めた多数の対象に関して、前向きに複数回の検診調査研究を行い、現状での一般市民に対する石綿関連疾患の影響を明らかにする。本邦では、現在までに全国規模での同様の調査報告は無く、一般市民に対する石綿曝露の影響は不明である。本調査研究の成果から、1) わが国の一般市民における石綿関連疾患の広がりを類推し、画像検査による石綿関連疾患の検診計画を設定する。2) 我が国の石綿による健康障害発生の実態（様式、頻度など）解明に際しての基本資料として役立つ。3) 石綿曝露リスクの影響要因を明らかにする。

B. 研究方法

日本肺癌学会および日本CT検診学会などに呼びかけて、北海道から九州までJG SARD研究参加希望の医療機関・検診団体を募集し、本計画に対して十分に対応できる26施設が選定された。受診対象者の選択条件として、40才以上の男女で石綿関連疾患検査希望者、本研究のリスクとベネフィットを理解し、文書にて研究参加同意必要。20-39歳の希望者は、特にX線被曝のリスク・ベネフィットを十分説明し同意書を得る。対象除外条件として、すでに石綿関連疾患にて通院中の人、定期検診受診中の人、妊娠中である可能性のある人あるいは妊婦、重度の臓器

機能障害の疾患を治療中の人、その他、医師が医学上不適切と認めた人とする。研究方法は、一般市民に広報し、受診希望者を集め、十分な説明の上、文書同意を得た参加者に問診調査票記入実施、詳細なインタビューをおこなった。問診内容は、当該施設担当者がHosCanR準拠のJG SARDデータ用ソフトウェアで入力し、X線検査（胸部写真）と低線量CT撮影も実施。結果の受診者への報告は、各施設が通常行っている方法で速やかに通知した。X線画像データはDICOM規格で出力し、各施設で保管。すべての受診者情報は各施設にて連結可能匿名化を行い、オフライン媒体で中央事務局にも収集。問診情報をブラインドにした画像データは、読影委員によるモニター画像診断システム（Exavision）を用いた中央レビューを行う。生物統計専門家によるスーパーバイズのもとにデータ解析を行った。

（倫理面への配慮）

本JG SARD研究は、疫学研究の倫理指針および臨床研究の倫理指針を遵守して行う。本研究については、各参加施設の倫理委員会の審査承認を得る。倫理委員会の設置されていない1部の検診団体は、それに変わる運営執行会議の承認を得る。受診者には、本研究参加に関して十分なインフォームドコンセントを得る。中央事務局に収集する全データは、受診者に関して連結可能匿名化された情報である。検診

に携わる関係者に個人情報保護についての責務を自覚させる。本JG SARD 研究の解析および報告にあたっては、受診者個人のプライバシーを尊重し、個人の同定できない形で発表・報告をまとめる。

C. 研究成果

各施設からのデータ収集に際し、データ整合性などを中央事務局でチェックしたが、研究の進行に影響するメジャーバイオレーションは認められなかった。

9810名のベースライン検診において、背景因子をブラインド化して実施した検診画像の中央レビュー結果に関するデータからは、問診票自己申告時に石綿の職業曝露歴がないとされる集団3562名でみると、胸膜肥厚像1.3%、胸膜プラーク0.8%であった。同様に石綿の居住曝露歴がないとされる集団5295名では、胸膜肥厚像1.7%、胸膜プラーク2.2%であった。また、喫煙歴の無い集団3188名では、胸膜肥厚像1.6%、胸膜プラーク1.0%であった。さらに、胸膜プラーク陽性者の中で職業や住居などの石綿曝露歴が無いと認識している例が29%に認められた。

多変量解析では、胸膜肥厚像について、職歴と居住歴共に有り群は無し群に比較して、リスク比2.11であり有意に所見の頻度は増加していた ($p < .001$)。また、男性のリスク比は1.87と有意に所見頻度が多かった ($p < .001$) が、年齢と喫煙歴による所見頻度の有意差は認めなかった。

同様に、胸膜プラークについて、職歴と居住歴共に有り群は無し群に比較して、リスク比3.69であり有意に所見の頻度は増加していた ($p < .001$)。また、男性のリスク比は2.52 ($p < .001$)、および喫煙者のリスク比は1.65 (.013) と共に有意に所見頻度が多く、59歳以下の受診者のリスク比は0.51と有意に所見が少なかった ($p < .0001$)。

本ベースライン検診報告の段階では便宜上、地域を東日本と西日本に分けて解析したが、胸膜プラークの所見頻度に地域的な有意差を認めなかった

2回目検診実施件数は、26施設計6286件で、全例中央レビューを行った。男性3383名、女性2903名、平均年齢は60才 (40歳未満1.6%、60歳以上は34.6%) であった。石綿の曝露歴が無いと考えられる対象者は、職歴では56.7%、居住歴では84.2%、非喫煙者では50.7%であった。2回目低線量CTによる検診画像では胸部写真による検診画像に比較して、胸膜プラークでは約3.9倍、胸膜肥厚像では約3.2倍の発見率を示した。この結果は、ベースラインでの発見率の差 (胸膜プラークでは約4.5倍、胸膜肥厚像では約3.6倍) と同様であった。

今回、初回の検診で胸膜変化 (胸膜プラークまたは肥厚像) が無いと判断されたにもかかわらず、2回目の検診では胸膜変化が有りと判断された例が45

例あったが、再レビュー結果では2例のみにおいて2年間で真に胸膜変化 (プラークの石灰化1例、およびプラークの新規出現1例) が進行していると判断された。

また、ベースラインでの肺癌発見率は0.30%、中皮腫発見率は0.0%であり、2回目検診での肺癌発見率は0.19%、中皮腫発見率は0.0%であった。

なお本研究の具体的な組織・計画などについては、国立がんセンターがん対策情報センターのがん情報サービスホームページ (http://gan.joho.ncc.go.jp/public/pre_scr/mesothelioma.html) から閲覧可能である。

D. 考察

本研究では、読影委員会による中央レビューシステムを確立し、各施設からの画像データの定期レビューを実施した。ベースラインの全体サンプルサイズは9,810名であった。さらに、ベースライン検診受診者を対象に実施した2回目検診の全体サンプルサイズは6,286名であり、これらについても全例中央レビューを終了した。本データについて、市街地、山間部、農村部などの地域特性、年齢、性、喫煙歴、居住歴、職歴、石綿曝露歴などの背景因子を考慮して多変量解析等の解析を行った。

本邦では、曝露歴・職業歴などの明瞭なリスク群を対象とした地域・職域での調査報告が多い。一方、本研究は、全国規模で多数の一般市民を対象とした本邦初の大規模な石綿関連疾患調査であるという特徴を有する。従って、本研究の結果から、一般市民が石綿曝露歴の認識をもっているにいかかわらず、医学的かつ疫学的見地からその実態を明らかにすることができると考えられ、今回の研究結果はそれを満足するものであった。

今後は、石綿曝露地域に関する最新情報やさらに細かな地域特性などの背景因子を加味した多変量解析を予定している。

E. 結論

石綿の職業曝露者、環境曝露者を含む一般住民の問診における石綿曝露状況と胸膜プラーク存在との関連性が証明された (曝露者の非曝露者に対する相対リスク比は4.43, $p < 0.001$)。一方、胸膜プラーク陽性者の中で石綿曝露歴 (職業、住居、環境など) の認識が乏しい例が29%に認められ、今後の施策として石綿曝露に関する知識啓発も重要と考えられた。

F. 健康危険情報

現在まで、本研究の対象者に関し、本検診の実施に際しての直接的な健康被害、健康危険に関する報告は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 江口研二、関順彦：肺がん検診における低線量CTの評価をめぐる最近の動向、がん分子標的治療 9(4)：267-272, 2011

2. 学会発表

1. 田村太朗, 山口拓洋, 関順彦、江口研二他
一般市民を対象とした石綿関連疾患のクリーニング（厚生労働省がん臨床研究事業 JG SARD 研究）第 84 回産業衛生学会 東京 2011, 05
2. 瀧澤弘隆, 関順彦, 山口拓洋, 江口研二,
楠本昌彦、他
一般市民を対象とした石綿関連疾患のクリーニング（厚生労働省がん臨床研究事業 JG SARD 研究）第 1 回 Japan Mesothelioma Interest Group (JMIG) 研究会 京都 2011, 06
3. Seki N, Yamaguchi T, Kaneko M, et al.
Japanese general screening study for asbestos-related diseases (JG SARD study): preliminary results. IASLC 2011, 07
4. 金子昌弘, 関順彦, 山口拓洋, 江口研二, 楠本昌彦、
他
一般市民に対する石綿関連疾患のクリーニング（厚生労働省がん臨床研究事業 JG SARD 研究）第 18 回石綿・中皮腫研究会 長崎 2011, 10
5. Takizawa H, Seki N, Yamaguchi T, Kusumoto M,
et al.
Japanese General Screening Study for Asbestos-related Diseases (JGSARD): Results of Baseline Screening
The 3rd World Congress on Ningen Dock Taipei 2011
6. 草野涼、関順彦、山口拓洋, 江口研二他
一般住民を対象とした石綿関連疾患のスクリーニング（JGSARD研究）
第19回日本CT検診学会（一般口演）2012, 2

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業） 分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究
研究分担者 浅村尚生 国立がん研究センター中央病院 科長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫（MPM）に対する外科切除術式に関して、統一的な定義を設定すること。このためには、定義について国際的な、外科医間のコンセンサスがどのあたりにあるのかを調査する必要がある。IASLC（世界肺癌学会）の Staging committee において、世界的なオンライン上の調査を施行し、外科手術の術式についての再定義を行うこととした。

A.研究目的

悪性胸膜中皮腫（MPM）に対する外科切除術式に関して、統一的な定義を設定すること。このためには、定義について国際的な、外科医間のコンセンサスがどのあたりにあるのかを調査する必要がある。IASLC（世界肺癌学会）の Staging committee において、世界的なオンライン上の調査を施行することとした。

B.研究方法

悪性胸膜中皮腫の外科治療には、胸膜外肺全摘術（Extrapleural pneumonectomy, EPP）、胸膜切除・剥皮術（pleurectomy/decortication, P/D）が主として行われているが、その定義は曖昧であり、治療解析に当たって統一的な用語が正しく用いられる必要がある。そこで、IASLC 会員である 59 医療機関の 130 人の外科医に Web-base の聞き取り調査を行って用語に関する定義についてコンセンサスを模索した。本調査においては、特に、各術式における切除範囲を解剖学的に正確に定義することを念頭に置いた。特に胸膜肺全摘術に関しては、議論の多い

横隔膜筋層切除の有無、心膜切除の範囲と方法について正確な定義を求めた。また、いかなる状態を持って完全切除、根治的切除と定義すべきかについても質問を行い、コンセンサスがいかなる所にあるかについて検討を行った。

[倫理面への配慮]

本研究が、個別の患者情報を取り扱うことはないために、倫理上配慮すべき格段の問題点はないものとする。しかし、本研究全体について、その内容と方法論について、一般的な倫理面での疎漏のなきよう配慮がなされるべきは当然である。

C.研究結果

悪性胸膜中皮腫に対する外科切除の統一的な定義に関する提言：悪性胸膜中皮腫の外科治療には、胸膜外肺全摘術（Extrapleural pneumonectomy, EPP）、胸膜切除・剥皮術（pleurectomy/decortication, P/D）が主として行われているが、その定義は曖昧であり、治療解析に当たって統一的な用語が正しく用いられる必要がある。59 医療機関の 130 人の外科医に

Web-base の聞き取り調査を行って用語に関する定義についてコンセンサスを模索した。48%からの有効回答が得られた。88%の外科医から、肉眼的な腫瘍遺残のないことが cytoreductive surgery の目標とすべきであるとされた。P/D の定義は、壁側および臓側胸膜の切除で、腫瘍の肉眼的な完全切除を目標とするものとされた(72%)。横隔膜、心膜の切除が必要とされる P/D については、64%が根治的 P/D と呼ぶことを推奨しており、これらの切除が必要とされないものは単に P/D あるいは胸膜全摘が望ましいとされた。ほとんどの外科医が、“EPP”あるいは“根治的 P/D”によって至適な cytoreduction surgery が達成できると考えていたが、23%の外科医しか P/D によってこれが達成できると考えていなかった。以上より、横隔膜、心膜切除を伴う P/D については、“拡大 P/D”と命名することが望ましいことが提言されるべきである。

E.研究発表

1.論文発表

1. Tsuta K, Kozu Y, Asamura H, Furuta K, et al. c-MET/Phospho-MET Protein Expression and MET Gene Copy Number in Non-small Cell Lung Carcinomas. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):331-39.
2. Hosaka M, Asamura H, et al. Proteomic study of malignant pleural mesothelioma by laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis identified cathepsin D as a novel candidate for a differential diagnosis biomarker. *J Proteomics.* 2012;75(3):833-44.
3. Mimae T, Asamura H, et al. Steroid receptor expression in thymomas and thymic carcinomas. *Cancer.* 2011;117(19):4396-4405.
4. Asamura H. Identity, Similarity, and Difference between Large Cell Neuroendocrine Carcinoma and Small Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(10):1774.
5. Yoshida A, Asamura H, et al. Bright-field dual-color chromogenic in situ hybridization for diagnosing echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2011;6(10):1677-1686.
6. Vallieres E, Houtte PV, Travis WD, Rami-Porta R and Goldstraw P, on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) International Staging Committee. Carcinoma in Situ at the Bronchial Resection Margin. *J Thorac Oncol.* 2011;6(10):1617-23.
7. Asamura H. Surgery after induction chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: A technical challenge. *J Thorac Oncol.* 2011;6(9):1458-9.
8. Yoshida A, Asamura H, et al. Comprehensive histologic analysis of ALK-Rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1226-34.
9. Rice DMB, Rusch V, Pass H, Asamura H, et al. on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest

- Group. Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma: A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1304-12.
10. Kozu Y, Asamura H, et al. The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2011;73(1):45-50.
 11. Tsuta K, Asamura H, et al. Utility of 10 Immunohistochemical Markers Including Novel Markers (Desmocollin-3, Glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for Differential Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2011;6(7):1190-99.
 12. Sawabata N, Asamura H, et al. for the Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registration. Japanese Lung Cancer Registry Study of 11,663 Surgical Cases in 2004: Demographic and Prognosis Changes Over Decade. *J Thorac Oncol.* 2011;6(7):1229-35.
 13. Tochigi N, Asamura H, et al. Malignant pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with hilar lymph node metastasis. *Ann Diagn Pathol.* 2011;15(3):207-12.
 14. Kakinuma R, Kaneko M, Tsuchida T, Asamura H. Ground-glass nodules detected by CT Lung cancer screening: results of an evaluation of progression during a 5-year follow-up period. *J Thorac Oncol.* 2011;6(6):S1385.
 15. Noro R, Asamura H, et al. Amplification of the ACTN4 gene in stage 1 adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* 2011;6(6):S959.
 16. Suzuki K, Kusumoto M, Asamura H, et al., On behalf of the Japan Lung Cancer Surgical Study Group (JCOG LCSSG). A Prospective Radiological Study of Thin-Section Computed Tomography to Predict Pathological Noninvasiveness in Peripheral Clinical IA Lung Cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):751-56.
2. 学会発表
1. 浅村尚生. 総会特別企画1 : 次世代へのメッセージ—達人の手術に学ぶ— H. 肺 : Minimally Invasive Open Surgery (MIOS) アプローチによる肺癌根治手術 : 内視鏡外科手術の効果的な利用, 第73回日本臨床外科学会総会, 招請講演, 東京, 2011年11月.
 2. 浅村尚生. Combined modality for locally advanced NSCLC, 第52回日本肺癌学会総会, 座長講演, 大阪市, 2011年11月.
 3. 浅村尚生, 西村恭昌, Karen Kelly, Ritsuko U. Komaki, Walter Weder. Combined modality for locally advanced NSCLC, 第52回日本肺癌学会総会, JLCS/IASLC Joint

Symposium, 大阪, 2011年11月.

4. 浅村尚生. EVL My standard operation for primary lung cancer, 第64回日本胸部外科学会定期学術集会, イブニングビデオセッション, 名古屋市, 2011年10月.
5. 浅村尚生. 肺癌縮小手術について, Learning Expertise in Thoracic Surgery 2011, セミナー, 東京都, 2011年9月.
6. 浅村尚生. TNM分類改定のカラクリとわが国の対応, 旭川肺癌勉強会, 招請講演, 旭川市, 2011年7月.
7. 浅村尚生. TNM分類について, 函館市外科会, 招請講演, 函館市, 2011年6月.

分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の診断および治療法の確立とアスベスト曝露の実態に関する研究

研究分担者 松野 吉宏 北海道大学病院病理部教授

研究要旨

悪性中皮腫の病理診断には、肺腺癌をはじめとする類似腫瘍との明確な鑑別を可能にする優れた診断マーカーの併用が必要である。昨年度の本研究で新たに見出されたL-serine synthesis related protein (SSRP)であるphosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH)と tripartite motif containing protein (TMCP)であるTRIM29は、中皮腫特異的な新規免疫組織化学的マーカーとして有望である。多数の悪性胸膜中皮腫症例を用いて validation studyを行っている。

A. 研究目的

悪性中皮腫の病理診断、とくに生検や細胞診断は難しく、施設間差があることが知られている。本研究班が目指す全国中皮腫登録の精度や、多施設共同による診断治療開発研究の質を保証するためには、適正な組織細胞診断と精度の高い補助的マーカー診断の併用が必要である。昨年度の本研究で新たに見出されたL-serine synthesis related protein (SSRP)であるphosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH)と tripartite motif containing protein (TMCP)であるTRIM29は、ともに肺腺癌 (AC) との鑑別を補助する有望な新規免疫組織化学的な中皮腫特異マーカーである可能性がある。本年度はその感度・特異度を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

PHGDH, TRIM29 それぞれについて市販抗体を入手し、当院で外科手術または生検にて得られたMM 14 症例およびAC 15 症例のFFPE 検体にて、免疫組織化学染色を行った。さらに広島大学・井内教授との共同研究を計画し、肉腫型10例を含めて悪性胸膜中皮腫約40例について同じく免疫組織化学的解析を行っている。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究参加に関する患者から本研究に特化したインフォームド・コンセントは得ていないが、診療目的で得られた標本のみを用い、また解析、評価、発表において患者個人識別情報は完全にマスクされる。

C. 研究結果

TRIM29では感度は高くないものの、特異度は100%であった。PHGDHの感度は78.6%とcalretininに匹敵する結果であり、sarcomatoid typeにおいては、全例がcalretinin陰性であるのに対して、PHGDHでは半数が陽性を示し、calretininを凌ぐ結果が得られた。本年度は、悪性中皮腫 (MM) の診断を左右する免疫組織化学的マーカーの特異度および感度を見出すため、さらに多数例の解析による validation study を計画し、肉腫型10例を含め

て悪性胸膜中皮腫約40例について同じく免疫組織化学的解析を行っている。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Terasaki H, Matsuno Y, Kusumoto M, et al., Lung adenocarcinoma, mixed subtype: histopathologic basis for high-resolution computed tomography findings. J. Thorac. Imaging, 26(1): 74-84, 2011.

2. Kikuchi J, Matsuno Y, et al., Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and clinicopathological significance in non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 72(2): 229-237, 2011.

3. Hiroshima K, Matsuno Y. et al., Cytological characteristics of pulmonary pleomorphic and giant cell carcinomas. Acta. Cytol., 55(2): 173-179, 2011.

4. 畑中豊、久保田佳奈子、松野吉宏
分子病理診断の標準化と精度管理
病理と臨床、29(4): 346-352, 2011.

2. 学会発表

1. 山田洋介、外丸詩野、木内隆之、高橋里実、石津明洋、松野吉宏、笠原正典
プロテアソーム機能の低下と喫煙負荷がもたらす老化関連呼吸器系疾患の病態解明
第100回日本病理学会総会、2011. 4. 28-4. 30、横浜市、口演

2. 丸川活司、谷野美智枝、森谷純、山谷幸恵、田畑佑希子、畑中豊、久保田佳奈子、田中伸哉、松野吉宏
中皮腫における遺伝子異常検索：細胞診