

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）  
分担研究報告書

【胸膜中皮腫における血清および胸水中の可溶性 CD26 に関する研究】

研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院副院長  
共同研究者 青江 啓介 山口宇部医療センター内科系診療部長  
共同研究者 藤本 伸一 岡山労災病院第二呼吸器内科部長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫は石綿ばく露によって起こる胸膜中皮由来の難治性悪性腫瘍である。悪性胸膜中皮腫に対しては手術療法、化学療法、放射線療法などが行われるが、決して満足できる治療成績ではなく、新たな治療法の確立に加え早期診断、スクリーニングのためのバイオマーカーの開発が望まれる。本研究では悪性胸膜中皮腫における血清および胸水中の可溶性 CD26 を測定し早期診断における有用性について検討した。血清可溶性 CD26 は、胸膜中皮腫を発症していない職業性石綿ばく露者に比べ、胸膜中皮腫患者では有意に低下していた。また胸膜中皮腫の進行に伴いさらに低下していた。血清可溶性 CD26 は胸膜中皮腫のスクリーニング、早期診断マーカーとして有用である可能性がある。また血清 DPPIV 活性、胸水中の比活性値(DPPIV/CD26)については、高値群と低値群の間で中皮腫の生存期間に有意差が認められた。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫は石綿ばく露によって起こる胸膜中皮由来の難治性悪性腫瘍である。石綿ばく露から発症までの期間、すなわち潜伏期間は約 40 年とされ、日本国内でも高度経済成長時代の石綿消費を反映して胸膜中皮腫患者数は増加傾向にあり、このような状態は少なくとも 20 年間は続くと考えられている。悪性胸膜中皮腫に対しては手術療法、化学療法、

放射線療法などが行われるが、決して満足できる治療成績ではなく、新たな治療法の確立に加え、早期診断、スクリーニングのためのバイオマーカーの開発が望まれる。われわれは、胸膜中皮腫患者における血清および胸水中の可溶性 CD26 に着目し測定した。他疾患の罹患者や、中皮腫を発症していない石綿ばく露者との比較検討を行い、胸膜中皮腫の早期診断、スクリーニングにおける有用性につ

いて検討した。

特に本年度の研究では、血清及び胸水中の可溶性 CD26 と中皮腫患者の生存との関連について検討を加えたほか、中皮腫早期診断における有用性について、可溶性メソセリン関連蛋白 (SMRP) との比較検討を行った。

## B. 研究方法

対象は岡山労災病院および山口宇部医療センターにおいて、悪性胸膜中皮腫として診断・治療を受けた症例 84 例と、職業性の石綿ばく露歴があり画像上石綿ばく露の指標となる胸膜プラークを認めるものの、胸膜中皮腫を発症していない症例 79 例、および比較の対象として良性石綿胸水や感染性胸膜炎の胸水貯留症例 135 例である。胸膜中皮腫 84 例のうち、45 例(上皮型 28 例、二相型 4 例、肉腫型 8 例、組織型不明なもの 5 例)において血清、66 例(上皮型 42 例、二相型 15 例、肉腫型 7 例、組織型不明なもの 2 例)において胸水を採取した。職業性の石綿ばく露歴があり胸膜プラークを認める 79 例からは血清を、良性石綿胸水や感染性胸膜炎の胸水貯留症例 135 例からは胸水を採取した。

血清および胸水中の可溶性 CD26 の測定は、順天堂大学免疫病・がん先端治療学講座において樹立した測定系を用いて DPPIV 活性とともに測定した。血清中の可溶性 CD26、DPPIV 活性について胸膜中皮腫群と胸膜プラーク群において比較検討を行い、さらに胸膜中皮腫群を組織型および臨床病期別に分けて比較検討した。胸水中の可溶性 CD26 については胸膜中皮腫群と他の良性胸水疾患群において比較検討を行ったほか、血清と同様胸膜中皮腫群において組織型や臨床病期別に分けて比較検討した。

SMRP については、富士レビオ社による化

学発光免疫測定法を用いて測定した。

異なる 2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定を用い、カプラン・マイヤー法を用いて生存曲線を作成した。p<0.05 をもって統計学的に有意と判断した。

(倫理面への配慮)

検体は診断時に患者の同意を得てで採取した。本研究については上述の 2 施設の臨床研究審査委員会で承認を得て研究内容について院内掲示などで周知を図った。解析は匿名化したデータで行い個人のプライバシーが漏れることのないように配慮した。

## C. 研究結果

1) 胸膜中皮腫の診断における血清可溶性 CD26 の有用性について

まず、血清中の可溶性 CD26 について検討した。胸膜中皮腫における血清可溶性 CD26 を胸膜プラーク群と比較したところ、胸膜プラーク群に比べ有意に低値であった(図 1)。ROC 曲線を作成し両群の鑑別における有用性を検討したところ、AUC は 0.787(95%信頼区間 0.699-0.876)であり、1.00 g/ml をカットオフ値としたところ、感度は 60.0%、特異度は 77.2%であった。次に、血清中の DPPIV 活性について検討した。胸膜中皮腫における DPPIV 活性を胸膜プラーク群と比較したところ、やはり胸膜プラーク群に比べ有意に低値であった。ROC 曲線を用いて両群の鑑別における有用性を検討したところ、AUC は 0.787(95%信頼区間 0.704-0.871)であり、17.0  $\mu$ M/min をカットオフ値としたところ、感度は 60.0%、特異度は 84.8%であった。

続いて、胸膜中皮腫群における血清可溶性 CD26 を組織型、臨床病期別に検討した。血清中の可溶性 CD26 は組織型に関しては差が

見られなかったが、臨床病期別の検討では、比較的早期であるⅠ期とⅡ期群に比べ、進行期であるⅢ期およびⅣ期群においてより低値を示した(図 2)。

さらに、血清可溶性 CD26 と DPPIV 活性について、胸膜中皮腫患者の生存との関連について検討した。血清可溶性 CD26 値が高値の群と低値の群に分けて生存期間を比較したが両群の間に有意差は見られなかった。しかし DPPIV 活性について高値(17.0 $\mu$ M/min)と低値(<17.0 $\mu$ M/min)の 2 群に分けて生存期間を比較したところ、高値群では生存期間の中央値は 15.0 ヶ月(95%信頼区間 8.1-21.9 ヶ月)であり、低値群(生存期間の中央値 11.4 ヶ月、95%信頼区間 7.8-15.0 ヶ月)に比べ有意に延長していた(P=0.032) (図 3)。

図 2

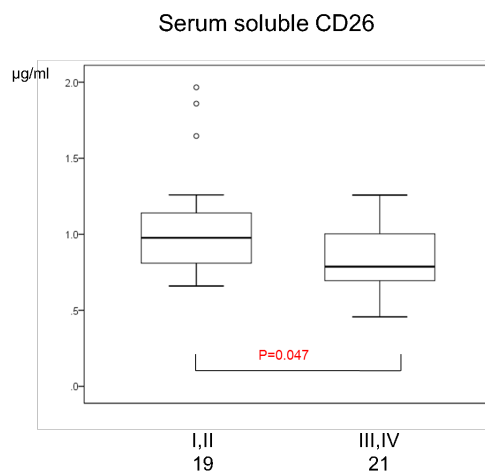


図 3

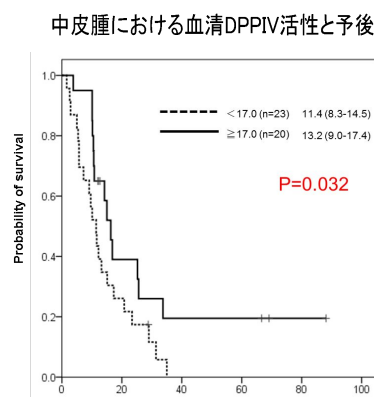
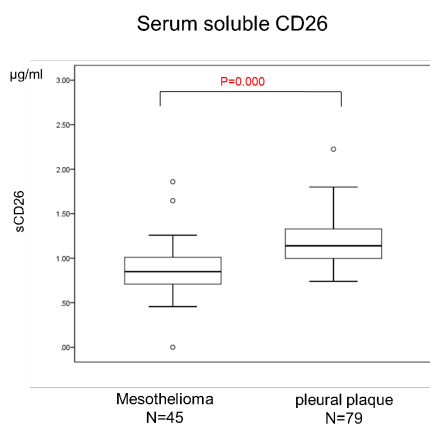


図 1



## 2) 胸水中の可溶性 CD26 の検討

悪性胸膜中皮腫における胸水中の可溶性 CD26 と DPPIV 活性を組織亜型ごとに比較したところ、上皮型において肉腫型にくらべ高値であり、特に CD26 に関しては統計学的に有意であった(P=0.027)(図 4)。次に上皮型中皮腫における可溶性 CD26 と DPPIV 活性を他の良性胸水疾患群と比較したところ高値である傾向を示し、特に DPPIV 活性においては統計学的に有意差が認められた (P=0.006)。

次に胸水中の可溶性 CD26、DPPIV 活性と、

胸膜中皮腫患者の生存との関連について検討した。胸水中の可溶性 CD26、DPPIV 活性をそれぞれ高値群と低値群に分けて生存期間を比較したところ、いずれも有意差は認められなかった。けれども DPPIV/CD26 であらわした比活性値について、高値群( 17.0 nmol/min/mg sCD26)と低値群(<17.0 nmol/min/mg sCD26)の 2 群で生存を比較したところ、高値群では生存期間の中央値は 18.5 ヶ月(95%信頼区間 12.1-25.0 ヶ月)であり、低値群(生存期間の中央値 12.2 ヶ月、95%信頼区間 9.7-14.7 ヶ月)に比べ有意に延長していた(P=0.028)(図 5)。

図 4

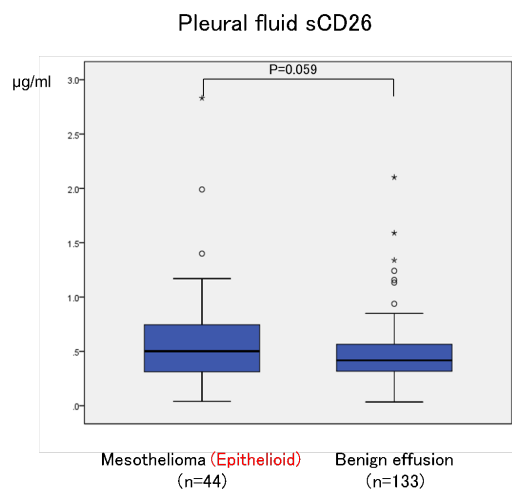
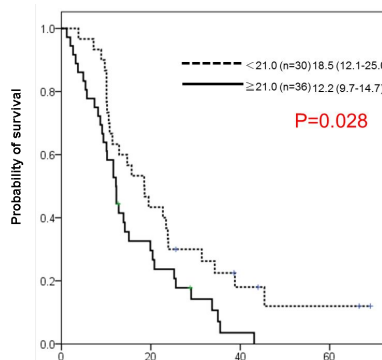


図 5

中皮腫における胸水比活性DPPIV/CD26と予後



### 3) 胸膜中皮腫における血清及び胸水中の SMRP

胸膜中皮腫の診断における可溶性 CD26 の有用性を既存の分子マーカーと比較する目的で、SMRP の測定を行った。胸膜中皮腫患者における血清及び胸水中の SMRP の中央値はそれぞれ 0.43 nmol/l, 15.37 nmol/l であった。胸膜プラークを認めるものの胸膜中皮腫を発症していない症例 79 例における血清 SMRP の中央値は 0.90 nmol/l、良性石綿胸水や感染性胸膜炎の胸水貯留症例 135 例における胸水中の SMRP の中央値は 0.43 nmol/l であった。胸膜中皮腫における血清 SMRP 値は胸膜プラークを認めるものの胸膜中皮腫を発症していない症例に比べ有意に高く (P=0.000)、胸膜中皮腫における胸水 SMRP は良性石綿胸水や感染性胸膜炎の胸水貯留症例に比べ有意に高値であった(P=0.000)。胸膜中皮腫例と、胸膜プラークを認めるものの胸膜中皮腫を発症していない症例の鑑別における SMRP の有用性を検討するため ROC 曲線を作成したところ、AUC 値は 0.738(95% 信頼区間 0.638-0.838)であった。

#### D. 考察

悪性胸膜中皮腫における血清および胸水中の可溶性 CD26 を測定しバイオマーカーとしての有用性について検討した。その結果、胸膜中皮腫における血清可溶性 CD26 および DPPIV 活性は胸膜ブランクを有する石綿ばく露者に比べ有意に低値を示していた。これらの結果は、胸膜中皮腫のスクリーニングあるいは早期診断においてこれらの測定が有用である可能性を示している。同様に SMRP を測定したところ、胸膜中皮腫において有意に高値であった。ROC 解析に基づいた比較では、血清可溶性 CD26 は胸膜中皮腫の鑑別において SMRP に劣らない有用性を示すことが示唆された。また胸水中の可溶性 CD26 および DPPIV 活性は、特に上皮型の中皮腫において高値を呈する傾向があり、他の良性胸水疾患に比べ高値を呈しており、上皮型中皮腫の診断マーカーとして有用である可能性があると思われた。

また血清 DPPIV 活性、胸水中の比活性値 (DPPIV/CD26) については、高値群と低値群の間で中皮腫の生存期間に有意差が認められた。これらの結果は、可溶性 CD26 が中皮腫の予後を反映する可能性があることを示唆している。

悪性疾患における CD26 の関わりに関してはこれまでにいくつかの報告があるが、そのうち、大腸癌患者における過去の報告では、我々の結果と同様に、健常人にくらべ CD26 が低値であったと報告されている。CD26 は本来リンパ球に発現するマーカーの 1 つであり、リンパ球の活性を反映するマーカーであると考えられている。今回の検討で示された胸膜中皮腫における血清可溶性 CD26 の低下は、胸膜中皮腫発症に伴う免疫能の低下を反

映している可能性がある。このことは、胸膜中皮腫の進行期においてこれらのマーカーがさらに低値となっていたことから裏付けられる。あるいは近年の研究において、DPPIV は脂肪組織から分泌されるアディポカインの 1 つであることが示されており、肥満や体重減少と関連がありメタボリックシンドロームのマーカーとなり得ることが報告されている。今回の胸膜中皮腫における CD26 の低値は中皮腫の発症、進行に伴う体重減少を反映している可能性もあるが、これは今後明らかにすべき課題であるといえる。

一方で特に上皮型の中皮腫において胸水中の可溶性 CD26 が高値となる傾向が示された。我々はこれまでの研究において、上皮型の胸膜中皮腫では腫瘍細胞の表面に CD26 が高発現することを報告しており、胸水中の可溶性 CD26 は、腫瘍細胞に由来し胸水中に分泌され遊離しているものと思われた。

このように、血清および胸水中の可溶性 CD26 は、それぞれ異なった機序により遊離している可能性があり、これらはバイオマーカーとしての有用性を示唆しているほか、胸膜中皮腫における CD26 の関わりを考える上でもきわめて興味深い知見であると考えられる。

#### E. 結論

悪性胸膜中皮腫における血清および胸水中の可溶性 CD26 について検討した。血清中の可溶性 CD26 は石綿ばく露者における胸膜中皮腫発症のスクリーニングあるいは早期診断マーカーとして有用な可能性がある。また胸水中の可溶性 CD26 は上皮型中皮腫の診断マーカーとして有用な可能性がある。血清および胸水中の可溶性 CD26 に関する検討は、胸膜中皮腫における CD26 の関わりを考える上

できわめて重要である。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai F, Tokuyama T, Hayashi S, Miyamoto K, Kishimoto T. Asbestos-related diffuse pleural thickening. *Respiration* 2014; 88: 277-84.
- 2) Makimoto G, Fujiwara K, Fujimoto N, Yamadori I, Sato T, Kishimoto T. Phrenic nerve paralysis as the initial presentation in pleural sarcomatoid mesothelioma. *Case Rep Oncol* 2014; 7: 389-392.
- 3) Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono O, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma. *PLoS One* 2014 ; 9: e115647.
- 4) 藤本伸一、青江啓介、大泉聡史、上月稔幸、亀井敏昭、三浦溥太郎、井内康輝、岸本卓巳。胸膜中皮腫を中心とした胸水ヒアルロン酸に関する症例調査。肺癌 54 (6) : 767 - 771 , 2014.
- 5) 五十嵐毅、宇佐美郁治、岸本卓巳、水橋啓一、大西一男、大塚義紀、横山多佳子、藤本伸一、坂本浩一、中野郁夫、木村清延。じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性についての検討。日職災医誌 , 62 : 233-237 , 2014.
- 6) 中野郁夫、岸本卓巳、宇佐美郁治、大西一男、水橋啓一、大塚義紀、五十嵐毅、藤本伸一、木村清延。じん肺における非結核性抗酸菌症の発生状況に関する研究。日職災医誌 , 62 : 117-22 , 2014.

### 2 . 学会発表

- 1) 藤本伸一。石綿曝露による悪性中皮腫。第 87 回日本産業衛生学会。職業性呼吸器疾患研究会「職業性呼吸器疾患の臨床的特徴」2014 年 5 月 22 日, 岡山
- 2) 藤本伸一、青江啓介、細野治、山田健人、岸本卓巳、森本幾夫。胸膜中皮腫における可溶性 CD26 の臨床有用性に関する検討。第 73 回日本癌学会学術集会。2014 年 9 月 25-27 日, 横浜
- 3) Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai F, Tokuyama T, Hayashi S, Miyamoto K, Kishimoto T. Asbestos-Related Diffuse Pleural Thickening in Japan: A Retrospective Analysis. CHEST 2014 , Oct 25 -30, 2014, Austin, USA
- 4) 藤本伸一、岸本卓巳。石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の臨床と問題点。第 62 回日本職業災害医学会学術大会。シンポジウム 8「アスベストによる健康障害の現状と今後の課題」2014 年 11 月 16 日, 神戸

## H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )

### 1 . 特許取得

なし

### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

なし