平成18年 11月

亀崎幸子　学位論文審査要旨

主　査　　岸　本　拓　治
副主査　　黒　沢　洋　一
同　　池　口　正　英

主論文

Serum levels of soluble ICAM-1 and VCAM-1 predict pre-clinical cancer
（可溶性ICAM-1およびVCAM-1の血清濃度と臨床前癌の予測）
（著者：亀崎幸子、黒沢洋一、岩井伸夫、細田武伸、岡本幹三、能勢隆之）
平成17年9月　European Journal of Cancer　41巻　2355頁～2359頁

学　位　論　文　要　旨

Serum levels of soluble ICAM-1 and VCAM-1 predict pre-clinical cancer
（可溶性ICAM-1およびVCAM-1の血清濃度と臨床前癌の予測）

Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)、soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) の血清中の高い濃度は、胃癌、結腸癌、乳癌などの患者で報告され、腫瘍ステージや転移の進行と関連している。従来の報告は全て癌と診断された後での接着分子の濃度であり、癌と診断される前(臨床前癌)の血清中のsICAM-1、sVCAM-1の濃度との関係を調査した報告は見られない。そこで、本研究ではこれらの接着分子の濃度と将来の癌罹患の予測との関係を明らかにするため、臨床前癌時の癌ケースとコントロールの血清中の接着分子濃度との関連について検討した。

方　法

対象者は鳥取県日南町の40-79歳の住民で、1989年に基本健康診査を受診し、採血に協力し、既往歴や食生活習慣等の自記式問診票に答えた1,465人である。血清は採血後分離させ、測定まで冷凍保存した。1994年と2003年に健康状態等の調査を行い、2003年まで14年間追跡した。ベースライン時(1989年)に癌の既往がなく、追跡期間中の癌死亡者15人(男8人、女7人)と新たに癌と診断された31人（男12人、女19人）を癌ケースとした。なお、追跡開始5年以内の死亡者は癌ケースから除外した。コントロールは2003年まで癌罹患および死亡のない者で、さらに1989年、1994年、2003年の調査で、脳卒中、糖尿病、肝臓病、心筋梗塞の罹患歴のない者の中から、癌ケース1に対して2例のコントロールを性、年齢、喫煙習慣が一致するように選択した。死亡および死因の情報は総務省の許可を得て死亡小票より確認し、死因の分類はICD10に従った。調査にあたり、対象者には調査目的等を十分に説明し、個別に書面による同意を得た。ベースライン時の血清中のsICAM-1、sVCAM-1の濃度はEnzyme-Linked Immunosorbent Assay (Bender MedSystems) を用いて測定した。

結　果

癌ケースは46人（男20人、女26人）、コントロールは92人（男40人、女52人）であった。癌ケースとコントロールのベースライン時の平均年齢、身長、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、GOT、GPTは両群間に有意差はなかった。ベースライン時の癌ケースとコントロールの血清中のsICAM-1濃度に有意差はなかった。ベースライン時の血

清中のsVCAM-1濃度は癌ケースで有意に高かった(p=0.00007)。癌ケース内とコントロール内の男女間に有意差はなかった。部位別で多かった胃癌と大腸癌においてベースライン時の血清中のsICAM-1濃度はともにコントロールと比較して有意差はなかった。一方、sVCAM-1の濃度は胃癌、大腸癌ケースともコントロールに比較して有意に高値であった(それぞれp=0.005、p=0.0062)。 臨床前癌検知のためのsVCAM-1濃度の感度と特異度は比較的高かった。

考　察

癌ケース内とコントロール内の性別による血清中のsICAM-1、sVCAM-1濃度に有意差はなく、性別による影響はないと考えられた。sICAM-1濃度は癌ケースとコントロールでは有意差はなかった。しかし、癌ケースの血清中のsVCAM-1濃度はコントロールに比較して有意に高かった。胃癌、大腸癌でも同様に、癌ケースはコントロールに比較して、sVCAM-1濃度のみが有意に高値であった。血清中のsICAM-1濃度は癌と診断される前の初期段階において変化がみられなかった。進行癌および癌転移の患者において血清中のsICAM-1濃度は高値であったという報告があり、本研究結果とあわせて考えると、血清中のsICAM-1濃度は癌の進行や転移と関連があると推察された。本研究では血清中のsVCAM-1濃度は、癌と診断される前の初期段階において高値であった。sVCAM-1の関係する細胞接着は初期の腫瘍の血管新生と関連があったと報告されており、本研究結果とあわせて考えると、sVCAM-1の高い血清濃度は臨床前癌の血管新生を反映していると推察された。また、臨床前癌検知のためのsVCAM-1濃度の感度と特異度は比較的高いことが示された。以上のことより、sVCAM-1の高い血清濃度は、癌と診断される前の初期段階で癌を検知するマーカーとしての可能性があると推察された。

結　論

臨床前癌時の癌ケースとコントロールの血清中のsICAM-1、sVCAM-1の濃度を調べた。sVCAM-1のみの血清濃度が癌ケースで高いことが示された。sVCAM-1の高い血清濃度は、癌と診断される前の初期段階で癌を検知するマーカーとしての可能性があると推察された。