

平成23年3月

木下直樹 学位論文審査要旨

主査	清水英治
副主査	池口正英
同	林一彦

主論文

肺癌における新たな腫瘍マーカーとしての血清中 soluble UL16-binding protein 2 (sULBP2) の検討

(著者：木下直樹、千酌浩樹)

平成23年 米子医学雑誌 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

肺癌における新たな腫瘍マーカーとしての血清中 soluble UL16-binding protein 2 (sULBP2) の検討

Natural-killer group 2 member D (NKG2D) リガンドはnatural-killer細胞 (NK細胞) 等の活性化レセプターリガンドであり、多数のリガンドが同定されている。ヒトにおいてはmajor histocompatibility complex (MHC) class I protein (MIC) familyとUL-16 binding protein (ULBP) familyの2つが知られている。MIC familyの中にはMICAとMICBが、ULBP familyにはULBP1から6までのリガンドが同定されている。これまでの報告でMICAやMICBは各種固形癌や血液悪性腫瘍で発現しており、患者血清におけるsoluble formのMICAやMICBは腫瘍マーカーとしての可能性が示唆されている。ULBP familyのULBP2でも近年固形癌の組織において発現が報告されているが、そのsoluble formのULBP2 (sULBP2) に関してはほとんど検討されていない。今回、肺癌患者における血清中sULBP2濃度を測定し、腫瘍マーカーとしての有用性を検討した。

方 法

最初に肺癌組織におけるULBP2発現量と血清中sULBP2濃度の関係を肺癌xenograftマウスで検討した。細胞表面におけるULBP2発現量の異なる3種類の肺癌細胞株を遺伝子導入により作成し、コントロールベクターにより作成した細胞株をp-CEFL、ULBP2を中等度発現した細胞株をALCAN2、高度に発現した細胞株をALCAN4と命名した。それぞれの細胞をマウス皮下に注入し、3週間飼育した後、血清を採取し腫瘍組織を摘出した。肺癌xenograftマウスモデルにおける腫瘍組織でのULBP2発現と血清中sULBP2濃度の関係や腫瘍重量と血清中sULBP2濃度の関係を検討した。次にELISA法により肺癌患者における血清中sULBP2濃度の検討を行った。肺癌患者79例と良性呼吸器疾患患者79例の血清中sULBP2濃度の比較、肺癌患者で外科的治療を行った患者5例、化学療法を行った患者10例で治療前後の血清中sULBP2濃度の比較を行った。また、化学療法を行った患者で観察期間中に腫瘍の増大を認めた患者6例について腫瘍増大前と増大後の血清中sULBP2濃度を比較した。最後に非小細胞肺癌患者の血清中sULBP2濃度高値群と低値群で全生存期間の比較を行った。

結 果

肺癌xenograftマウスモデルでの検討では、ULBP2高度発現のALCAN4はp-CEFLよりsULBP2濃度が有意に高値であり（ $p=0.039$ ）、ULBP2中等度発現のALCAN2よりも有意に高値であった（ $p=0.0495$ ）。また、腫瘍量が大い程血清中sULBP2濃度は高値となる傾向が認められた。肺癌患者における検討では、良性呼吸器疾患患者と比較し肺癌患者で血清中sULBP2濃度が有意に高値であった（ $p=0.011$ ）。外科的治療を施行された患者、および化学療法を施行された患者でResponse Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) 基準のpartial response (PR) 判定またはstable disease (SD) 判定となった患者では、治療効果を反映し、治療前と比較し治療後の血清中sULBP2濃度が低下した（ $p=0.043$ 、 $p=0.011$ ）。化学療法を施行された肺癌患者で観察期間中に腫瘍の増大を認めた患者6例については、腫瘍増大前と比較し増大後の血清中sULBP2濃度が有意に上昇していた（ $p=0.028$ ）。さらに非小細胞肺癌患者において血清中sULBP2濃度高値群では低値群よりも予後が悪く、独立した予後予測因子であった（Hazard比 2.7、95%信頼区間 1.1–6.0）。

考 察

肺癌xenograftマウスモデルでの検討から血清中sULBP2濃度の上昇は肺癌組織のULBP2発現量と腫瘍量に規定されることが明らかとなった。肺癌患者においても良性呼吸器疾患患者と比較し血清中sULBP2濃度が高値であり、肺癌患者の血清中sULBP2濃度は手術、化学療法、腫瘍の再増大に際して病勢によく一致した変化を示した。さらに血清中sULBP2濃度の上昇は肺癌患者の独立した予後予測因子であった。以上のことから血清中sULBP2濃度は肺癌患者の新たな腫瘍マーカーとなり得ると考えられた。

結 論

血清中sULBP2濃度の測定は肺癌の診断や肺癌患者の予後予測に有用であり、新たな肺癌の腫瘍マーカーとなり得ると考えられる。