

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 乙 生命医科学専攻 病態解明医学講座 腫瘍集学治療学分野	氏 名	新美 壘
審 査 委 員	主 査 白石 泰三 副 査 駒田 美弘 副 査 野本 由人		
(学位論文審査結果の要旨)			
Soluble Neural-cadherin as a novel biomarker for malignant bone and soft tissue tumors			
【はじめに】			
<p>化学療法の導入などに伴い骨軟部肉腫の生命予後は改善したが、未だ満足できるものではない。効果的な治療を進めていくためには、治療に先立ち患者の予後予測が重要である。予後予測因子として臨床的にいくつかの指標があるが、骨軟部肉腫では病変の存在や病期の指標となる血清マーカーは確立されていない。</p> <p>悪性腫瘍の増殖、転移には細胞間接着分子が密接に関係している。そのため、悪性腫瘍における細胞間接着分子の役割については様々な研究がなされてきた。過去の結果から、悪性腫瘍では細胞間接着分子の制御機構が破綻し、その結果、細胞形態・細胞分裂に異常を来し、局所浸潤や遠隔転移を生じることが示唆されている。今回、われわれは、悪性腫瘍において細胞接着分子 N カドヘリンの細胞外ドメインの分解が亢進していることに着目し、血清可溶性 N カドヘリン (Soluble Neural-cadherin ; 以下 sN-CAD) と予後との関係を調査した。</p>			
【対象と方法】			
<p>対象は当院で治療を行った骨軟部肉腫患者 73 例と癌患者 7 例である。悪性骨腫瘍患者は 23 例、軟部肉腫患者が 50 例、癌の骨転移が 6 例、軟部転移が 1 例であった。骨軟部肉腫患者 73 例の性別は男性 36 例、女性 37 例、平均年齢 53 歳 (10-85 歳) であった。血清の採取時期は初発時が 50 例、再発時が 17 例、転移時が 6 例であった。治療は初発・再発巣に対しては広範切除を行い、転移巣については状態に応じて切除、化学療法、放射線治療などを選択した。骨軟部肉腫の悪性度は低悪性度が 13 例、高悪性度が 60 例であった。腫瘍学的転帰は CDF26 例、NED13 例、AWD15 例、DOD19 例であった。対象群はコントロール群 87 例 (平均年齢 46 歳 ; 19-89 歳) とした。これらの sN-CAD を ELISA 法で測定した。</p>			

骨軟部肉腫患者、癌患者、コントロール群の sN-CAD 値を比較した。また、骨軟部肉腫患者を対象に、①悪性骨腫瘍と軟部肉腫、②年齢（50歳以上と未満）、③腫瘍径（5cm以上と未満）、④腫瘍の存在部位（浅層か深層）、⑤組織学的評価（低悪性度と高悪性度）、⑥原発か再発と遠隔転移患者の2群に分け、sN-CAD 値と関係するか評価した。さらに sN-CAD 値が 1500 $\mu$ g/mL 以上の高値群（21例）、それ未満の低値群（52例）に分け、腫瘍学的転帰との関係について検討した。統計解析は Mann-Whitney U 検定、Kaplan-Meier 法、Log-rank test を用い有意水準を 5%未満として検討した。

#### 【結果】

sN-CAD 値は、腫瘍径や腫瘍の悪性度と有意な関係が見られた。sN-CAD 値はコントロール群で平均 108 $\mu$ g/mL（0–540 $\mu$ g/mL）、骨軟部肉腫患者で平均 1269 $\mu$ g/mL（360–2860 $\mu$ g/mL）、癌患者で平均 1246 $\mu$ g/mL（135–2140 $\mu$ g/mL）であった。悪性腫瘍患者はコントロール群に比べて有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。骨軟部肉腫患者を対象とした検討では、累積5年無病生存率は高値群で 0%、低値群で 55%であった (Log-rank test;  $p < 0.01$ )。累積局所再発制御率は高値群で 61%、低値群で 84%であった (Log-rank test;  $p < 0.05$ )。累積遠隔転移制御率は高値群で 35%、低値群で 51%であった (Log-rank test;  $p < 0.05$ )。累積生存率は高値群で 50%、低値群で 73%であった (Log-rank test;  $p < 0.05$ )。すなわち sN-CAD 高値群は低値群に比べて予後不良であった。

#### 【考察】

カドヘリンファミリーの一つである epithelial cadherin (Eカドヘリン) や Nカドヘリンが癌の浸潤や遠隔転移に関与していることが明らかとなっている。また、骨軟部肉腫においても Nカドヘリンの発現が確認されており、Nカドヘリンが腫瘍の進展に関与していることが示唆されている。

sN-CAD は膜タンパクの一つである ADAM10 が、Nカドヘリンを shedding することで血中に放出される。細胞間接着分子である Nカドヘリンの shedding が亢進すると、細胞間の接着は緩み、細胞分裂が増加する。その結果、腫瘍の浸潤能や遠隔転移能が高まる。以上より、sN-CAD の増加は腫瘍の性質や腫瘍学的転帰に関係していることが推測された。

#### 【結語】

sN-CAD は悪性骨軟部腫瘍のマーカーとしてのみならず、予後予測のマーカーとして臨床応用できる可能性が示された。

本論文は骨軟部肉腫における N-カドヘリンの発現及びその意義を報告した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

BMC Cancer 2013, 13:309

Rui Niimi, Akihiko Matsumine, Takahiro Iino, Shigeto Nakazora, Tomoki Nakamura, Atsumasa Uchida, Akihiro Sudo