



CLDN15 is a novel diagnostic marker for malignant pleural mesothelioma

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡部, 晶之 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000386

論文内容要旨

しめい 氏名	わたなべ まさゆき 渡部 晶之
学位論文題名	CLDN15 is a novel diagnostic marker for malignant pleural mesothelioma (CLDN15 の悪性胸膜中皮腫新規診断マーカーとしての有用性)
悪性胸膜中皮腫は悪性度が高い希少がんであり、悪性中皮腫全体の 85.5%を占める。悪性胸膜中皮腫患者の生存期間中央値は 9-12 ヶ月とされており予後は不良である。上皮型や二相型、肉腫型といった組織型が存在し、種々の悪性腫瘍に類似した多彩な組織像を示すため診断に難渋することがある。特に臨床症状や病理組織所見が進行した浸潤性肺腺癌に類似していることがある。しかし、両者は治療法が異なるため、迅速でより確実に鑑別診断する必要がある。悪性胸膜中皮腫の診断には複数のマーカーによる免疫染色を行い、陽性マーカー2種類が陽性で、陰性マーカー2種類が陰性であることを確認しなくてはならないが、既存のマーカーは偽陽性や偽陰性を示すことがあり、新たなマーカーの開発が求められている。 本研究では、細胞間タイト結合を形成する CLDN (Claudin) ファミリーに着目し、CLDN が悪性胸膜中皮腫の新規診断マーカーとして有用かどうかの検討を行った。まず、25 種類ある CLDN をスクリーニングし、CLDN15 が中皮細胞に高発現していることを発見した。次に、ラットを用いて CLDN15 を選択的に認識するモノクローナル抗体を作製した。抗 CLDN15 抗体を用いて悪性胸膜中皮腫患者の組織を免疫染色し、感度および特異度について既存のマーカーと比較した。 悪性胸膜中皮腫と診断された 42 例の組織を、それぞれ CLDN15、カルレチニン、WT-1 および D2-40 で免疫染色し、IRS 法を用いて半定量化した。CLDN15 の陽性率は 83%であり、既存の陽性マーカーであるカルレチニン (81%)、WT-1 (50%)、D2-40 (81%) と比較しても同等以上であった。組織型別にみると、CLDN15 は上皮型で 93%、二相型で 75%、肉腫型で 50%の陽性率であり、既存のマーカーでも同様の傾向がみられた。悪性胸膜中皮腫と鑑別診断を要する浸潤性肺腺癌 50 例の組織を CLDN15 で免疫染色したところ、4 例 (8%) で陽性であった。その特異性は、他のマーカー (カルレチニン : 10%、WT-1 : 2%、D2-40 : 0%) と同程度であった。また、24 種類の原因性腫瘍の組織マイクロアレイを用いて、非中皮腫腫瘍における CLDN15 の発現を調べた。CLDN15 はわずか 12/327 例 (4%) でのみ陽性であった。悪性胸膜中皮腫における CLDN15 のタンパク質発現を調べた報告はこれまでになく、本研究では新たに作製した抗ヒト CLDN15 モノクローナル抗体を用いて、悪性胸膜中皮腫組織において CLDN15 タンパク質が高レベルで検出されることを初めて明らかにした。さらに、肺腺癌を含む多くの腫瘍で CLDN15 は陰性であることを明らかにし、CLDN15 は悪性胸膜中皮腫診断における新規診断マーカーとして有用であり、臨床現場でも使用できる可能性があることを示した。	

学位論文審査結果報告書

令和 4 年 2 月 28 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

記

学位申請者氏名 渡部 晶之

学位論文題名 CLDN15 is a novel diagnostic marker for malignant pleural mesothelioma
(CLDN15 の悪性胸膜中皮腫新規診断マーカーとしての有用性)

審査結果要旨

悪性胸膜中皮腫は悪性度が高い希少がんであり、その診断には複数のマーカーによる免疫染色をおこなうことが必要である。現在使用されているマーカーでは、偽陽性や偽陰性を示すことがあり、新たなマーカーの開発が求められている。申請者らは細胞間タイト結合を形成する CLDN (Claudin) ファミリーに着目し、CLDN が悪性胸膜中皮腫の新規診断マーカーとして有用かどうかの検討を行った。CLDN15 が中皮細胞に高発現していることを確認した上で次に、ラットを用いて CLDN15 を選択的に認識するモノクローナル抗体を作製した。抗 CLDN15 抗体を用いて悪性胸膜中皮腫患者の組織を免疫染色し、感度および特異度について既存のマーカーと比較した。悪性胸膜中皮腫と診断された 42 例の組織を、それぞれ CLDN15、カルレチニン、WT-1 および D2-40 で免疫染色し、IRS 法を用いて半定量化した。CLDN15 の陽性率は 83% であり、既存の陽性マーカーであるカルレチニン (81%)、WT-1 (50%)、D2-40 (81%) と比較しても同等以上であった。浸潤性肺腺癌 50 例の組織を CLDN15 で免疫染色したところ 4 例 (8%) で陽性であった。これらから、CLDN15 は感度としては 83%、特異度は 92% となり、PPV 90%、NPV 87% であった。

悪性胸膜中皮腫における CLDN15 のタンパク質発現を調べた報告はこれまでになく、本研究では新たに作製した抗ヒト CLDN15 モノクローナル抗体を用いて、悪性胸膜中皮腫組織において CLDN15 タンパク質が高レベルで検出されることを初めて明らかにした。さらに、肺腺癌を含む多くの腫瘍で CLDN15 は陰性であることを明らかにし、CLDN15 は悪性胸膜中皮腫診断における新規診断マーカーとして有用である可能性を示した。

令和 4 年 2 月 2 日に開催された審査会では、CLDN15 の生物学的な特性、抗体の認識部位と良性腫瘍などでの染色性、他の中皮腫での発現とマーカーとしての有用性について別紙のごとく質問が審査委員から出され、申請者はそれらに回答した。

申請者はこれら指摘事項に対して、それぞれに追加解析や修正をおこない、最終的には博士課程研究論文として十分な新規性、重要性、妥当性を有するものとなった。

本研究は、CLDN15 の生物学的な役割や他臓器の中皮腫への応用性など未解決な課題が残るが、今後

の検討を期待するとともに、本研究は本学医学博士授与に十分に値する研究成果であると考えてる。

論文審査委員 主査 佐治重衡
副査 谷野功典
副査 鈴木理