

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2293 号

## ERC/mesothelin is expressed in human gastric cancer tissues and cell lines

(胃癌細胞株、胃癌組織を用いた ERC/mesothelin 発現の証明)

伊藤 智彰 (いとう ともあき)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

ERC 遺伝子は、腎癌発症モデルラット(Eker Rat)の腎癌細胞において高発現している遺伝子として同定された。この遺伝子のヒトホモログは Mesothelin と呼ばれ、正常中皮細胞および中皮腫で発現している。ヒトではその他に膵癌、卵巣癌で発現している。ERC/Mesothelin 蛋白は、発現後にプロテアーゼにより 40kDa と 31kDa の断片に分解される。40kDa の C 末端は GPI アンカー領域を含み細胞膜に結合した形で残り (C-ERC)、31kDa の N 末端は可溶性蛋白質 (N-ERC) として細胞外に分泌される。この N-ERC/Mesothelin は中皮腫や卵巣癌の診断血清マーカーとしての有用性が報告されている。胃癌組織でも C-ERC/Mesothelin の発現が報告されているが、血清 N-ERC/Mesothelin 濃度の胃癌診断血清マーカーとしての意義に関する報告はない。そこで、今回我々は、胃癌細胞株において、ERC、C-ERC 蛋白の発現状態、N-ERC の分泌状態を調べ、さらに胃癌患者における胃癌組織、血清を用いて ERC/Mesothelin の臨床病理学的意義、血中バイオマーカーとしての有用性を検討した。方法は、まず胃癌細胞株 6 種 (MKN-1, MKN-7, MKN-74, NUGC-3, NUGC-4, TMK-1) を対象として RT-PCR、フローサイトメトリー、免疫染色、ウェスタンブロットで ERC/Mesothelin の発現を調べ、ELISA 法で培養上清の N-ERC/Mesothelin 濃度の測定を行った。次に胃癌患者の組織検体 50 例で免疫染色を行い C-ERC/Mesothelin 蛋白発現と臨床病理学的因子との関連性を調べ、これらの症例で血清 N-ERC/Mesothelin 測定を行った。結果は、6 種の胃癌細胞株のうち 3 種(MKN-1,NUGC-4,TKM-1)の培養上清中に N-ERC/Mesothelin を同定した。しかし、胃癌患者の血清 N-ERC/Mesothelin 濃度は、健常人と比較し有意な差はなかった。胃癌組織での C-ERC/Mesothelin 発現は、リンパ管侵襲の有無に関連していた。結論として、N-ERC/Mesothelin は、胃癌細胞の培養上清中に分泌されるが、胃癌患者において血清バイオマーカーとしての有用性は見いだせなかった。