

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	金森 幸一郎
論文題名	CALML5 is a novel diagnostic marker for differentiating thymic squamous cell carcinoma from type B3 thymoma		
	CALML5は胸腺癌とB3型胸腺腫の新規鑑別マーカーになり得る		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】胸腺癌はWHO分類で病理学的に腫瘍細胞、未熟Tリンパ球の相対量により、A、AB、B1、B2、B3型に分けられる。最も高悪性度であるB3型胸腺腫は細胞異型性を伴うため、胸腺癌との鑑別が困難な場合がある。しかし、臨床的に胸腺腫と胸腺癌は予後や治療方法等が異なるため、B3型胸腺腫と胸腺癌の鑑別は重要な課題である。これまで胸腺腫と胸腺癌の鑑別では胸腺癌のマーカーとしてCD5、c-kitが用いられてきた。胸腺癌の感度はCD5で30-70%、c-kitは70-80%であり、c-kitは胸腺腫でも5-15%陽性になってしまうため、診断精度を上げるにはより良い鑑別マーカーが求められている。我々は胸腺癌とB3型胸腺腫の新たな鑑別マーカーを見つけるため、Cap Analysis of Gene Expression (CAGE)にて候補を抽出し、その候補による免疫染色を行い臨床応用が可能か検討を行った。

【方法】まず我々はRNAの解析を行うため、当院の凍結検体で利用可能であった胸腺癌4例とB3型胸腺腫3例でCAGEを行った。その後、CAGEにより抽出した候補分子を用いて免疫染色を行い、候補分子が臨床的に有用であるか確認を行った。免疫染色は1986年5月から2017年11までに当院で外科的手術を施行された胸腺癌25例、B3型胸腺腫38例で行った。胸腺癌はすべてB3型胸腺腫との鑑別が困難な扁平上皮癌とした。

【結果】我々は次世代シーケンサー (HiSeq2500)によるCAGEプロトコルを用いて胸腺癌4例、B3型胸腺腫3例の組織から定量的プロモーター活性プロファイルを取得した。76595のプロモーターから胸腺癌及びB3型胸腺腫に有意に発現の高い分子を抽出し、胸腺癌でTMPRSS4、CALML5、B3型胸腺腫でARPP21、RAG2という鑑別マーカーを候補として挙げた。候補分子の中でCALML5を胸腺癌とB3型胸腺腫を鑑別するバイオマーカーとして同定した。CALML5は胸腺癌の細胞質にびまん性に染色されるが、B3型胸腺腫では染色されなかった。CALML5は胸腺癌で感度72.0% (18/25例)、特異度94.7% (36/38例)だった。過去の報告との比較より、CALML5は感度はCD5より高く、特異度はc-kitよりも同程度から高い結果であった。また極めてびまん性に染色されるため、評価が簡便である長所があると考えられた。

【考察】我々はまずCAGEにより胸腺癌とB3型胸腺腫の鑑別マーカーの候補を抽出し、その後免疫染色でタンパク質の確認を行い、CALML5がCAGEのデータと一致して胸腺癌とB3型胸腺腫の鑑別に有用であることを発見した。今後CALML5が臨床の現場で使用され、より診断の精度が上がることを期待する。