

胸腺扁平上皮癌 確定診断への目印を新発見

【本件のポイント】

- 体外診断薬として利用可能な胸腺癌に特異なマーカーを発見
- 見分けの難しい胸腺腫との区別が容易に
- 手術以外の標準治療法が確立されていない胸腺癌の
新たな免疫療法の標的になる可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）呼吸器外科学講座（主任教授・村川知弘）谷口洋平助教及び臨床病理学講座（主任教授・葛幸治）石田光明講師らは、胸腺扁平上皮癌の新たな診断マーカーPRAMEを発見し、英科学誌「Scientific Reports」（インパクトファクター：3.998）に7月23日（木）付で掲載されました。

胸腺癌は希少癌で、特異的マーカーが存在せず、胸腺腫との区別が問題となります。また、胸腺癌は手術以外の標準治療法が確立されていません。谷口助教らの研究チームは、癌精巢抗原^{*1}であるPRAME (preferentially expressed antigen of melanoma) に着目し、予備的な研究により胸腺癌では全例PRAMEがびまん性^{*2}に発現するのに対し、胸腺腫ではごく少数例で弱発現しているのみであることを発見しました。この研究結果により、PRAMEが胸腺癌の非常に有用な診断マーカーとなることを示し、またPRAMEは胸腺扁平癌に特異的なマーカーであり、その免疫組織化学染色法はCD5^{*3}やCD117^{*4}と組み合わせることで胸腺扁平癌のより正確な診断に有用であると考えられます。

さらにPRAMEは癌精巢抗原、つまりがん細胞にのみ発現し正常細胞には存在しない腫瘍抗原であることを利用し、新たな免疫療法の標的になることが期待されます。PRAMEは胸腺癌に特異的に発現しており、他の正常細胞との区別がつくため、胸腺癌に対する新たな治療標的になる可能性があると考えられます。

■ 書誌情報

掲 載 誌	Scientific Reports (2020 Jul 23;10(1):12286.)
論文タイトル	“Preferentially expressed antigen in melanoma as a novel diagnostic marker differentiating thymic squamous cell carcinoma from thymoma”
筆 者	Yohei Taniguchi, Mitsuaki Ishida, Tomohito Saito, Hironori Ryota, Takahiro Utsumi, Natsumi Maru, Hiroshi Matsui, Haruaki Hino, Koji Tsuta, Tomohiro Murakawa

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田、目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

胸腺上皮性腫瘍は稀な腫瘍ですが、前縦隔腫瘍の中では最も多い腫瘍です。胸腺癌は胸腺上皮性腫瘍の11%を占め、大部分が扁平上皮癌です（胸腺癌の70~80%）。胸腺癌は悪性度が高く、遠隔転移をしますが、胸腺腫の遠隔転移は稀です。そのため、胸腺癌と胸腺腫では治療方針が異なります。

胸腺扁平上皮癌は胸腺腫との病理学的診断が時に問題となることがあります。両者の鑑別に腫瘍細胞のCD5やCD117の発現を検討しますが、両者ともに胸腺扁平上皮癌の80%弱程度にしか発現せず、反対に胸腺腫において数%発現することが報告されており、特異的マーカーとは言えません。また、胸腺癌は手術以外の標準治療法が確立されていません。その為、胸腺扁平上皮癌の新たなマーカー、治療法の発見が望まれていました。

胸腺腫と胸腺癌の比較表

	場所	悪性度	腫瘍量の外科的減少の意義*	増殖速度	遠隔転移
胸腺腫	胸腺	悪性	あり（不完全切除でも）	比較的ゆっくり	—
胸腺癌	胸腺	悪性	なし	速い	あり

※ともに完全切除が望まれる

<本研究の概要>

胸腺癌（10例）と胸腺正常組織（2例）に対して nCounter PanCancer Immune Profiling Panel (NanoString Technologies, Inc., Seattle, WA, USA) を用いて網羅的に mRNA の発現を調べたところ、KIT(CD117)^{*4}と PRAME が強く発現していることを見出しました。また、正常胸腺腫（2例）、胸腺癌（17例）、胸腺腫（116例）の tissue microarray を作成し PRAME の蛋白発現を、免疫組織化学的手法を用いて検討しました。その結果胸腺癌では PRAME が全例で強く発現しているのに対し、胸腺腫では type B3 を含む 8例のみ弱く発現していることを発見しました。これは、PRAME が胸腺癌の特異的マーカーであり、体外診断薬としてすぐに利用可能であることを示しています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田、目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

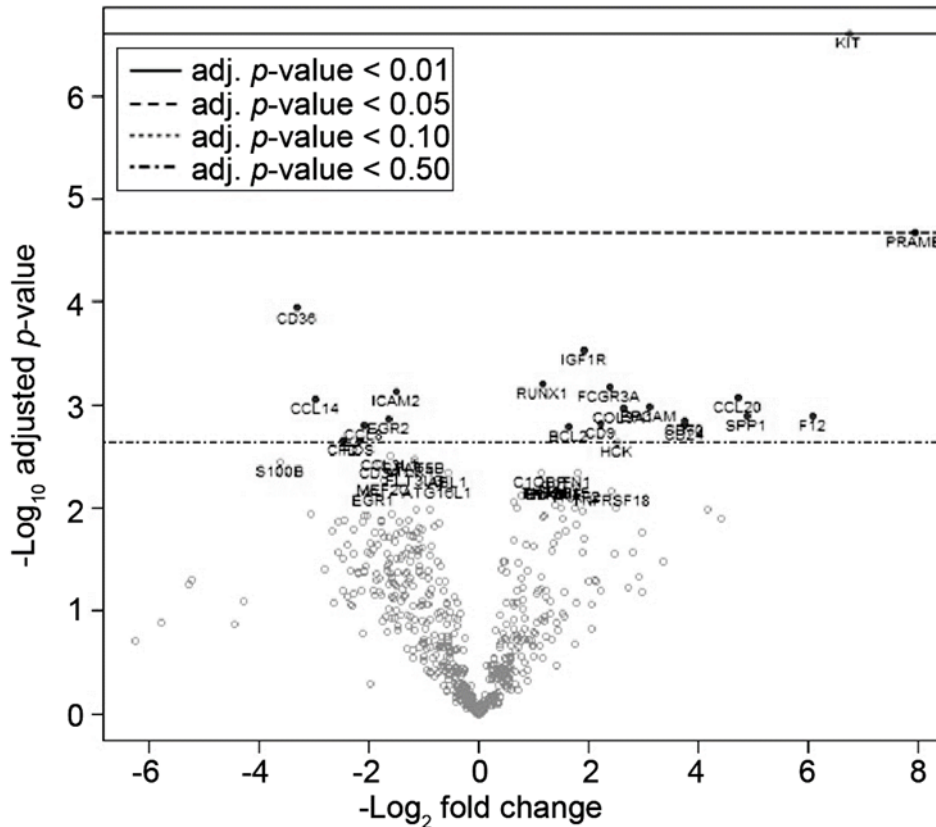


図1 ボルケーノプロット

Table. Immunophenotypic profiles of thymic squamous cell carcinomas and thymomas

Histology	n (total)	PRAME-positive n (%)	KIT-positive n (%)	CD5-positive n (%)
TSQCC	17	17 (100%)	17 (100%)	16 (94%)
Thymoma				
Type A	12	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Type AB	34	5* (14.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Type B1	23	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Type B2	28	1* (3.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Type B3	17	2* (11.8%)	1 (5.8%)	1 (5.8%)
Micronodular	2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
All types	116	8* (6.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Normal control	3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

PRAME, preferentially expressed antigen in melanoma; TSQCC, thymic squamous cell carcinoma

*The expression pattern of PRAME in type AB, B2s and B3 thymomas was focal and weak.

表1 胸腺腫と胸腺癌の免疫染色

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田、目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

<本研究の意義・今後の展開>

PRAME は胸腺扁平癌に特異的なマーカーであり、その免疫組織化学染色法は CD5 や CD117 と組み合わせることで胸腺扁平癌のより正確な診断に有用であると考えられます。そのため、見分けのつきにくい胸腺腫との鑑別が可能になり、より適切で根拠のある治療を行えるようになりました。

また、PRAME は精巣を除く正常組織で発現していない一方、胸腺癌に特異的に発現しており、他の正常細胞との区別がつくため、胸腺癌に対する新たな治療標的になる可能性があると考えられます。

<研究チーム>

学校法人関西医科大学 呼吸器外科学講座

助 教 : 谷口 洋平

講 師 : 齊藤 朋人

助 教 : 内海 貴博

助 教 : 丸 夏未

助 教 : 松井 浩史

講 師 : 日野 春秋

教 授 : 村川 知弘

学校法人関西医科大学 臨床病理学講座

講 師 : 石田 光明

教 授 : 蔦 幸治

学校法人関西医科大学 外科学講座

大学院生 : 良田 大典

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田、目黒)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話 : 072-804-2128 ファクス : 072-804-2638 メール : kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

1. 癌精巢抗原

がん細胞にのみ発現し正常細胞には存在しない腫瘍抗原。その多くは、正常細胞には発現しないものの免疫系からは隔絶された精巣にのみ発現することが判明しています。免疫原性の高い抗原であること、また精祖細胞は HLA class I^{*1-1} を発現していないため、免疫反応の攻撃対象とならないことから、がん免疫療法の有望なターゲットと考えられています。

1-1. HLA class I

まず、HLA 抗原とはヒトの主要組織適合性複合体 (MHC) のことで、ドナーとレシピエントの HLA の差異が移植免疫学的に重要となる。

HLA-A、HLA-B、HLA-C は Class I に属し、細胞内で作られたタンパク質の一部 (ペプチド) を抗原提示します。つまり自己に対する免疫寛容に非常に重要な役割を示します。例えば染色体に変異が起こり、誤ったタンパク質が生成された場合には本来生体内に存在しないペプチドが表現され、その細胞は免疫の攻撃対象となります。

2. びまん性

病変が比較的均等に広がっている状態

3. CD5

CD5 は、大部分の胸腺細胞、成熟 T 細胞、B-1 細胞と呼ばれる B 細胞のサブセットで発現する細胞表面糖タンパク質です。CD5 は、T 細胞の増殖を調節する受容体として機能することが示唆されています。また、胸腺細胞の発生中における TCR シグナル伝達の負の調節因子として機能します。

4. CD117・KIT

CD117 は、KIT 遺伝子をコードするサイトカイン受容体であり、幹細胞増殖因子受容体またはがん原遺伝子 c-kit としても知られています。この受容体は造血幹細胞の表面にあり、幹細胞因子と結合、ダイマーを形成し内在性チロシンキナーゼを活性化します。CD117 は、細胞の生存、増殖、分化において重要な役割を果たしており、CD117 の濃度や変異はメラノーマや白血病、造血前駆細胞やマスト細胞の死に関与しています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田、目黒)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp