

|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | Significance of transforming growth factor $\beta$ 1 as a new tumor marker for colorectal cancer.   |
| Sub Title        | Transforming Growth Factor- $\beta$ 1の大腸癌に対する腫瘍マーカーとしての有用性  |
| Author           | 奈良井, 愼  |
| Publisher        | 慶應医学会   |
| Publication year | 2003  |
| Jtitle           | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.27-   |
| JaLC DOI         |   |
| Abstract         |   |
| Notes            | 号外  |
| Genre            | Journal Article   |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0027">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0027</a> |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Significance of transforming growth factor $\beta$ 1 as a new tumor marker for colorectal cancer.

(Transforming Growth Factor- $\beta$ 1の大腸癌に対する腫瘍マーカーとしての有用性)

奈良井 慎

## 内容の要旨

Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) は従来よりがんの発育進展に関与していると考えられている。生体内でTGF- $\beta$ 1の大部分は活性を持たない潜在型として存在しており、この潜在型TGF- $\beta$ 1 (Latent TGF- $\beta$ 1) が活性化して初めて機能すると考えられている。これまでに乳癌、肝細胞癌、胃癌、大腸癌などにおいて血漿中のTGF- $\beta$ 1が増加したという報告がある。しかし、これまでの報告は癌患者血漿中のLatent TGF- $\beta$ 1も含めたTGF- $\beta$ 1総量 (Total TGF- $\beta$ 1) を測定したものであり、実際に腫瘍の生物学的な特性に関与する活性型TGF- $\beta$ 1 (Active TGF- $\beta$ 1) についての報告はない。本研究では大腸癌患者血漿中のActive TGF- $\beta$ 1とTotal TGF- $\beta$ 1の濃度をそれぞれ測定し、それらの腫瘍マーカーとしての意義について検討した。大腸癌患者45例を対象として血漿中のActive TGF- $\beta$ 1濃度と、潜在型TGF- $\beta$ 1を活性化しTotal TGF- $\beta$ 1濃度をELISAを用いて測定した。23名の健常人を対照とした。さらにTotal TGF- $\beta$ 1に対するActive TGF- $\beta$ 1の比率を算出した。血漿中のActive TGF- $\beta$ 1、Total TGF- $\beta$ 1、活性化率は健常人で $9.9 \pm 5.9$  pg/ml、 $11.1 \pm 6.4$  ng/ml、 $0.12 \pm 0.10$  %、大腸癌患者で $21.9 \pm 12.8$  pg/ml、 $18.0 \pm 13.0$  ng/ml、 $0.15 \pm 0.09$  %であり、Active TGF- $\beta$ 1は健常人より有意に高濃度であった ( $p < 0.001$ ; Welch's t-test)。Total TGF- $\beta$ 1も大腸癌患者において健常人より有意に高値であった ( $p < 0.01$ ; Welch's t-test)。一方、TGF- $\beta$ 1の活性化率は有意差を認めなかった。Active TGF- $\beta$ 1濃度、Total TGF- $\beta$ 1濃度ともにDukes分類による臨床病期と相関があり ( $p < 0.01$ ; Spearman's rank correlation test)、Active TGF- $\beta$ 1はDukes Aでは健常人と有意差を認めないが、Dukes B以上の進行度では有意に高値であった ( $p < 0.01$ , Welch's t-test)。Active TGF- $\beta$ 1濃度は治療切除が施行された症例では術後7日目ではほぼ健常人のレベルに復した。以上より血漿中の活性型TGF- $\beta$ 1濃度は大腸癌の進行度を反映し、腫瘍マーカーとして有用であると考えられた。

## 論文審査の要旨

Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) は種々の細胞から前駆体ペプチド (潜在型TGF- $\beta$ 複合体) として産生され生体内に広く分布し、活性化され初めてその作用を発揮する。また、TGF- $\beta$ 1は癌の増殖、進展および間質形成に重要な役割を担っており、これまでも数種の癌で血漿中のTGF- $\beta$ 1が増加していることが報告されている。本研究では大腸癌患者の血漿中の活性型TGF- $\beta$ 1とTGF- $\beta$ 1総量を測定し、それらの新しい腫瘍マーカーとしての意義を検討した。その結果、活性型TGF- $\beta$ 1とTGF- $\beta$ 1総量ともに大腸癌患者で健常人より有意に高値であった。さらに両者の濃度は大腸癌の進行度を反映し、治療切除後には正常値に復したことから血漿中TGF- $\beta$ 1が腫瘍マーカーとなる可能性が示された。

審査ではまず、大腸癌患者の中でも血漿TGF- $\beta$ 1濃度のばらつきが大きいことが指摘され、濃度が高い群と低い群では病理組織学的に差異が認められるかと問われたが、血漿TGF- $\beta$ 1濃度と組織型、脈管侵襲、浸潤増殖様式の検討で有意な相関は認められなかったと回答された。なお癌先進部の浸潤様式やリンパ球浸潤との関連性も今後の検討課題とされた。TGF- $\beta$ 1値を規定する因子に関しては、壁深達度が最も相関すると答えられた。血漿TGF- $\beta$ 1の由来については、癌細胞のみならず周囲の間質細胞や炎症細胞の可能性があると説明された。それに関連して癌組織と周囲組織など各々の組織のTGF- $\beta$ 1定量の必要性も求められた。いずれにせよ多少のばらつきはあるものの、進行癌において活性型TGF- $\beta$ 1が高値となる症例が多く、その増加の機序についてさらなる検討が求められた。

次にTGF- $\beta$ 1の測定系についての質疑応答があり、とくに腫瘍マーカーの基礎データとして、検体の保存期間による測定値の変化や性差、また測定系の信頼性の検討の必要性が指摘された。

最後にCEAなどの既存の腫瘍マーカーとの相関や有用性の比較についての質疑があった。TGF- $\beta$ 1は癌以外の様々な細胞から産生され、炎症でも増加するので特異性は低いものの、大腸癌術後に血漿TGF- $\beta$ 1濃度が高値である症例は再発率が高く予後が悪いといった報告もあり、術後再発の指標となる可能性があると説明された。今後は術後経過を含めたprospectiveな解析や他の腫瘍マーカーとの比較について検証が必要であると指摘された。

以上のように本研究では今後検討すべき課題は少なからずあるものの、大腸癌患者血漿中の活性型TGF- $\beta$ 1濃度を検討した初の研究であり、TGF- $\beta$ 1の腫瘍マーカーとしての可能性を示した価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹  
内科学 石井 裕正 病理学 坂元 亨宇  
病理学 岡田 保典 先端医科学 河上 裕  
学力確認担当者: 北島 政樹、石井 裕正  
審査委員長: 石井 裕正

試問日: 平成15年2月8日