

REVIEW ARTICLE

## 可溶性メソテリン関連蛋白 (SMRP : Soluble Mesothelin-related Peptides) の悪性胸膜中皮腫におけるバイオマーカーとしての意義

平島智徳<sup>1</sup>・福岡和也<sup>2</sup>・樋田豊明<sup>3</sup>・河原邦光<sup>4</sup>・岸本卓巳<sup>5</sup>・松村晃秀<sup>6</sup>・中野喜久雄<sup>7</sup>・岡田守人<sup>8</sup>・中野孝司<sup>2</sup>

### Soluble Mesothelin-related Peptides (SMRP) as a Biomarker for Malignant Pleural Mesothelioma

Tomonori Hirashima<sup>1</sup>; Kazuya Fukuoka<sup>2</sup>; Toyoaki Hida<sup>3</sup>; Kunimitsu Kawahara<sup>4</sup>; Takumi Kishimoto<sup>5</sup>; Akihide Matsumura<sup>6</sup>; Kikuo Nakano<sup>7</sup>; Morihito Okada<sup>8</sup>; Takashi Nakano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Japan; <sup>2</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan; <sup>3</sup>Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan; <sup>4</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Japan; <sup>5</sup>Department of Asbestos Block Center, Okayama Rosai Hospital, Japan; <sup>6</sup>Department of Thoracic Surgery, Kinki-chuo Medical Center, Japan; <sup>7</sup>Department of Respiratory Medicine, Kure Medical Center, Japan; <sup>8</sup>Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation, Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan.

**ABSTRACT** — Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a highly aggressive, incurable neoplasm associated with asbestos exposure. It is estimated that the incidence of this disease will continue to increase until at least the year 2030 in Japan. There is some evidence that patients with MPM respond better to treatment if it is delivered early in the disease. A few MPM biomarkers have been reported, but until recently, no reliable serum marker to help the diagnosis of MPM or to predict response to treatment or prognosis, had been identified. Therefore, we performed a prospective, multicenter study to evaluate the significance of soluble mesothelin-related peptides (SMRP) as a biomarker for diagnosis of MPM. In this paper, we review the key advances in the understanding, treatment, and a biomarker for the diagnosis of MPM. Furthermore, we report some results of a prospective, multicenter study.

(JLCC. 2009;49:380-385)

**KEY WORDS** — Malignant pleural mesothelioma, Mesothelin, Soluble mesothelin-related peptides, Biomarker

Reprints: Tomonori Hirashima, Department of Medical Oncology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, 3-7-1 Habikino, Habikino-shi, Osaka 583-8588, Japan (e-mail: tomonori@hbk.pref.osaka.jp).

**要旨** — 悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露に起因する難治性悪性腫瘍であり、我が国においては2030年まで増加し続けることが予測されている。これまで、悪性胸膜中皮腫のバイオマーカーについての検討は少なく、補助診断あるいは治療効果や予後予測に際して有用かつ信頼できるバイオマーカーはなかった。今回、我々は、悪性

胸膜中皮腫診断における可溶性メソテリン関連蛋白 (SMRP : soluble mesothelin-related peptides) のバイオマーカーとしての意義を前向きな多施設共同研究で検討した。本稿では、悪性胸膜中皮腫に関する知見、治療法、および診断のためのバイオマーカーについて特に重要な論文を中心にレビューし、さらに、我々が行った前向き

<sup>1</sup>大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター肺腫瘍内科；<sup>2</sup>兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科；<sup>3</sup>愛知県がんセンター中央病院呼吸器内科；<sup>4</sup>大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床検査科；<sup>5</sup>独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベストブロックセンター；<sup>6</sup>国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器外科；<sup>7</sup>国立病院機構呉医療センター呼吸器科；<sup>8</sup>広島大学原爆放

射線医科学研究所腫瘍外科。

別刷請求先：平島智徳，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター肺腫瘍内科，〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1 (e-mail: tomonori@hbk.pref.osaka.jp)。

※第48回日本肺癌学会総会シンポジウム「悪性中皮腫の克服に向けて」。

の多施設共同研究の結果の一部を報告する。

イオマーカー

索引用語 — 悪性胸膜中皮腫, メソテリン, SMRP, パ

## 1. 背景

### 1) アスベスト曝露と悪性胸膜中皮腫

これまで、悪性胸膜中皮腫は極めて稀な疾患であるとされてきたが、近年、アスベスト曝露によって、その発症率が飛躍的に増加することが知られるようになってきた。その端緒となったのは、Wagner らが 1960 年に報告した疫学調査である。<sup>1</sup> この中で彼らは、濃厚なアスベスト曝露を受けた南アフリカの鉱山労働者が曝露 30 年から 40 年後に悪性胸膜中皮腫を高頻度に発症したことを報告した。これ以降、様々な臨床および基礎研究の結果、アスベスト曝露と悪性胸膜中皮腫との関連性が明らかになってきた。アスベストのもつ発がん性が明らかになるにつれ、先進諸国で大量に使用されていたアスベストは徐々に使用されなくなっていった。しかしながら、疫学的研究からは世界中で年間約 1 万人の患者が死亡するとされる 2020 年まで、悪性胸膜中皮腫は増加し続けることが予測されている。<sup>2</sup> 我が国においては、1995 年にクリソタイル以外のアスベストが輸入禁止となり、2003 年にはアスベスト輸入量は最盛期の約 15 分の 1 にまで減少するに至った。しかしながら、我が国では他の先進諸国と比較してアスベスト使用に対する規制が遅れたことも影響して、悪性胸膜中皮腫は 2030 年まで増加し続けることが予想されている。

### 2) 悪性胸膜中皮腫に対する治療法

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露に関連した難治性悪性腫瘍であるが、本腫瘍に対する標準的治療法は未だ確立されていないのが現状である。病変が壁側胸膜に孤立性に限局した極めて早期の悪性胸膜中皮腫に対しては根治的手術の可能性もあるが、それ以外の病期の悪性胸膜中皮腫に対する治療は、一般的に根治を目指すものではない。早期悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘術は再発

までの期間を延長する可能性は示唆されるも、生存期間を延長するか否かは明らかではない。手術を先行させて術後に補助療法（化学療法や放射線治療）を追加する集学的治療法に関しては、比較的良好な成績が報告されている。Sugarbaker らはレトロスペクティブな検討ではあるが、胸膜肺全摘術後に化学療法と片側胸郭照射が施行された症例における比較的良好な治療成績を報告した<sup>3</sup>（全生存期間中央値 19 ヶ月、術後 2 年および 5 年生存率 38% および 15%）。その後、Rusch らが 2001 年に報告した前向き第 II 相試験では、胸膜肺全摘術後に片側胸郭照射を追加し、同様に比較的良好な治療成績（全生存期間中央値 17 ヶ月、術後 3 年生存率 27%）が報告され、特に、症例を I~II 期に限定した場合の全生存期間中央値は 33.8 ヶ月であった。<sup>4</sup> さらに術前化学療法としてシスプラチンとゲムシタビンによる併用化学療法が多く用いられた幾つかの前向き臨床試験が報告されている<sup>5-8</sup>（Table 1）。これらの試験では、全生存期間中央値が 20 ヶ月を超えつつあり、このような術前化学療法と術後片側胸郭照射とを組み合わせた“tri-modality therapy”が現時点での標準的な治療法の組み合わせであると考えられている。したがって、早期症例に対して、術前化学療法、手術療法、術後放射線療法を組み合わせた集学的治療を行うことによって予後の改善が期待できる可能性があるため、早期診断に有用なバイオマーカーを開発していく意義がある。

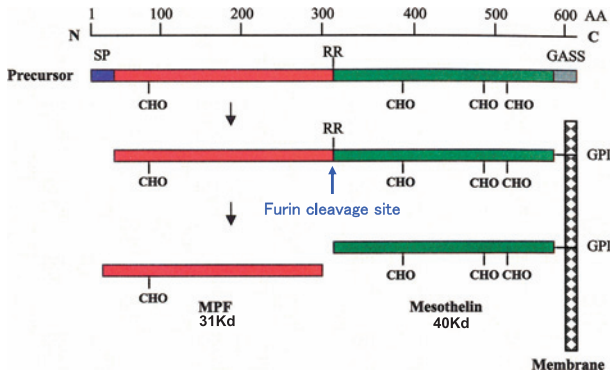
一方、化学療法に関しては、抗中皮腫活性を有する新規葉酸代謝拮抗薬としてベメトレキセドが注目されている。Vogelzang らは、ベメトレキセドとシスプラチン併用療法がシスプラチン単剤療法に比較して悪性胸膜中皮腫の予後を有意に改善したと報告した。<sup>9</sup> 現在、ベメトレキセドとシスプラチン併用療法は、未治療悪性胸膜中皮腫に対するファーストラインの標準的治療法として認識

**Table 1.** Prospective Study of Tri-modality Therapy in Malignant Pleural Mesothelioma

Author	N	Neoadjuvant CT	R.R. (%)	EPP (%)	Complete Resection (No. of Pt)	Post. RT (%)	MST (mos)
Weder et al <sup>5</sup>	19	CDDP + Gem	32	84.2	12	68.4	23
Flores et al <sup>6</sup>	21	CDDP + Gem	23.8	38.1	-	-	19
Weder et al <sup>7</sup>	61	CDDP + Gem	-	74	37	59.0	19.8
Rea et al <sup>8</sup>	21	CDDP + Gem	33.3	80.9	17	71.4	25.5

CDDP: cisplatin, Gem: gemcitabine, R.R.: response rate, EPP: extrapleural pneumonectomy, Post. RT: postoperative radiation therapy, MST: median survival time.

されているが、その治療成績は必ずしも満足できるものではなく、今後、分子標的治療薬も含めた新薬の開発が急務とされる。



Hassan, R. et al ; Clin Cancer Res: vol 10: 3937-3942, 2004

**Figure 1.** Figure 1 shows the maturation of mesothelin protein. The precursor protein for mesothelin is synthesized as a 622-amino acid polypeptide with a calculated molecular mass of 77 kDa. The precursor protein has four predicted glycosylation sites (CHO) and a furin cleavage site (RR). Cleavage at the furin site generates membrane-bound mesothelin (40 kDa, green) and the secretory protein megakaryocyte-potentiating factor (32 kDa, red). Mesothelin is expressed on normal mesothelial cells lining the pleura, pericardium, and peritoneum, and which is highly expressed in pancreatic cancer, ovarian cancer and mesothelioma.

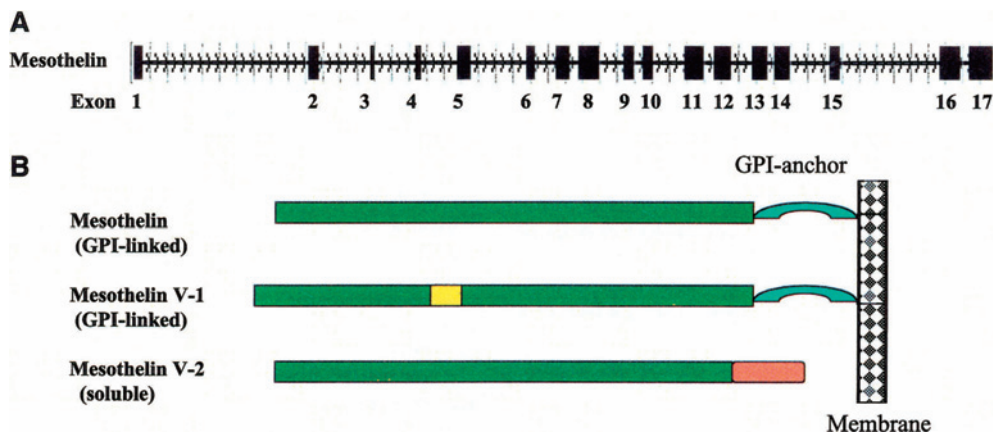
このような状況下で、悪性胸膜中皮腫の治療成績を向上していくには、集学的治療の適応となる早期症例を数多く発見することが極めて重要である。したがって、悪性胸膜中皮腫の早期診断に有用なバイオマーカーの開発が待たれている。

### 3) 従来の悪性胸膜中皮腫バイオマーカー

最近まで悪性胸膜中皮腫の診断、予後、治療効果に関連するバイオマーカーに関しては少数の報告を認めるのみであった。これまで、悪性胸膜中皮腫の補助診断にCEA, CYFRA21-1などのバイオマーカーが用いられてきた。<sup>10</sup> これらの検討では、悪性胸膜中皮腫患者の胸水中CEA値がカット・オフ値以上になることは非常に少なく、逆にCEA値が高値である場合は悪性胸膜中皮腫の可能性が低くなると考えられている。一方、CYFRA21-1に関しては、胸水中のCYFRA21-1値およびヒアルロン酸値が高値である場合には悪性胸膜中皮腫の可能性が高いとされる。<sup>11</sup> しかしながら、これらのバイオマーカーはいずれも悪性胸膜中皮腫の血清診断において感度と特異度が低く、診断マーカーとしては満足のものではない。

### 4) 新規の悪性胸膜中皮腫バイオマーカー

近年、悪性胸膜中皮腫の血清診断における新規のバイオマーカーが幾つか報告されている。その中のひとつがオステオポンチンである。オステオポンチンは各種臓器のがんやメラノーマで過剰発現している糖蛋白である。Passらは、悪性胸膜中皮腫とアスベスト曝露症例との間



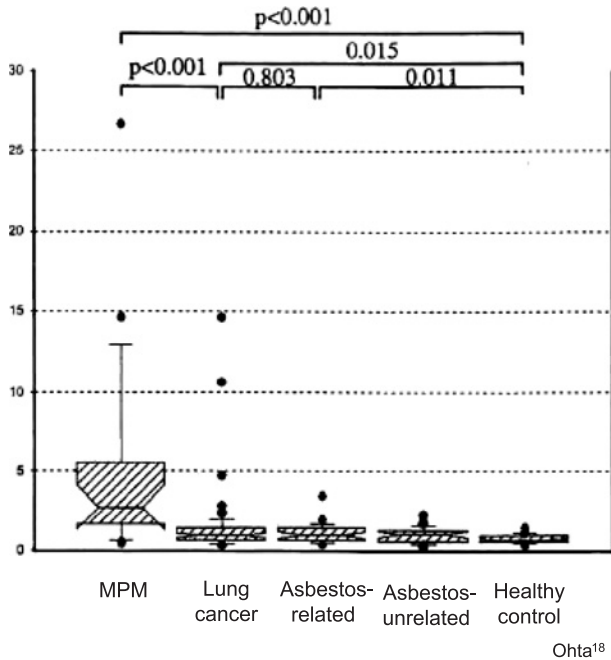
Hassan, R. et al ; Clin Cancer Res: vol 10: 3937-3942, 2004

**Figure 2.** Figure 2 shows the mesothelin gene and the proteins it encodes. **A:** Genomic organization of the mesothelin gene. There are 17 exons (filled boxes) in the mesothelin gene. **B:** Mesothelin is the most common variant and is predicted to be membrane-bound; mesothelin V-1 has an additional 8 amino acids (yellow) and is also predicted to be bound to the membrane. Mesothelin V-2 has a modified COOH terminus (orange), lacks the glycosyl phosphatidyl inositol anchor signal sequence, and is predicted to be secreted.

**Table 2.** Patient Characteristics

	No. of Pt	Median age (range)	Male/Female	Diagnosis	
Pleural malignant mesothelioma	19	64 (43-81)	19/0	Epithelial	11
				Sarcomatous	4
				Biphasic	2
				Desmoplastic	1
				Unknown	1
Lung cancer	74	68 (31-83)	59/15	Adenocarcinoma	39
				Squamous cell carcinoma	15
				Small cell	16
				Others	4
					4
Asbestos-related benign lung disease	25	69 (52-84)	22/3	Pleuritis	9
				Pleural plaque	15
				Asbestos lung	2
Asbestos-unrelated benign lung disease	34	64 (18-87)	24/10	Pulmonary tuberculosis	6
				Non-tubercular mycobacterium	5
				Pneumonia	5
				Pleuritis	4
				Pneumothorax	4
				Others	10
Healthy control	32	42 (28-67)	28/4		
<b>Total</b>	<b>184</b>	<b>62 (18-83)</b>	<b>152/32</b>		

Ohta<sup>18</sup>



Ohta<sup>18</sup>

**Figure 3.** Figure 3 shows distribution of serum SMRP in MPM, lung cancer, asbestos-related lung disease, asbestos-unrelated lung disease and healthy control. The data are presented as upper and lower quartiles and range (box), median value (horizontal line) and whisker line showing the middle 90% distribution. Serum SMRP levels were significantly higher in MPM than in others.

**Table 3.** Sensitivity and Specificity of SMRP

	MPM (+)	MPM (-)	total
SMRP (+)	15	23	38
SMRP (-)	4	142	146
<b>total</b>	<b>19</b>	<b>165</b>	<b>184</b>

Sensitivity = 78.9%, Specificity = 86.1%.

Ohta<sup>18</sup>

で血清オステオポンチン値を比較した結果、悪性胸膜中皮腫症例において有意に上昇していることを報告している。<sup>12</sup> しかしながら、この研究は悪性胸膜中皮腫と肺癌や良性肺疾患との比較を行っていないという問題点が指摘される。

## 2. 可溶性メソテリン関連蛋白 (soluble mesothelin-related peptides : SMRP)

### 1) SMRP とは

現在、悪性胸膜中皮腫の血清診断における新規のバイオマーカーとして最も注目されている分子が、可溶性メソテリン関連蛋白 (soluble mesothelin-related peptides : SMRP) である。SMRP 本体の蛋白であるメソテリンは、膀胱がん、卵巣がん、中皮腫やその他のがんに過剰発現する 40 kDa の細胞膜表面に存在する糖蛋白である。メソテリンはがん特異的抗原ではなく、胸膜、腹膜および心膜の正常中皮細胞にも発現する分化抗原と考



**Table 4.** Comparison of Tumor Marker Values in Patients with Various Types of Lung Disease and Healthy Control

	SMRP (nM)	CYFRA 21-1 (ng/ml)	CEA (ng/ml)
MPM	2.7 (1.8, 5.5)	4.9 (1.6, 16.7)	2.0 (1.9, 2.5)
Lung cancer	0.9 (0.6, 1.4)	3.2 (1.2, 6.3)	4.2 (2.6, 7.5)
Asbestos-related benign lung disease	1.0 (0.7, 1.4)	1.2 (1.6, 1.0)	3.1 (1.9, 5.0)
Asbestos-unrelated benign lung disease	1.0 (0.6, 1.3)	1.4 (1.1, 1.8)	3.0 (2.0, 3.7)
Healthy control	0.7 (0.5, 0.9)	0.6 (0.5, 0.9)	2.0 (1.1, 3.1)

The data in each markers are presented as upper and lower quartile and median value.

Ohta<sup>18</sup>

えられている。メソテリンの遺伝子は 69 kDa の前駆蛋白 (mesothelin/MPF (megakaryocyte potentiating factor) family proteins) をコードし、この糖蛋白は furin-like proteinase で切断後 N 末端側は 31 Kd の MPF として血中に放出される。C 末端側 40 Kd の糖蛋白はメソテリンとして細胞膜に結合している (Figure 1)。メソテリンには 3 種類の variant form が知られおり、そのうちのひとつは修飾されたカルボキシル基終末をもち、GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカーを欠如するために細胞膜から遊離する (Figure 2)。この soluble isoform が SMRP に相当するとされる。<sup>13,14</sup>

## 2) SMRP の悪性胸膜中皮腫血清診断におけるバイオマーカーとしての意義

2003 年、Robinson らは血清 SMRP の悪性胸膜中皮腫における診断的意義に関する最初の報告を行った。<sup>15</sup> この中で、彼らは悪性胸膜中皮腫 44 例の血清 SMRP 陽性率は 84% であること、SMRP が高値を示したアスベスト曝露者は 1~5 年以内に悪性中皮腫や肺癌を発症したことを報告している。このことから、血清 SMRP はアスベスト曝露者における悪性胸膜中皮腫の早期発見に有用なバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

## 3) 我が国における多施設共同研究の結果—国立病院機構近畿中央胸部疾患センターと大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおける登録症例の解析を中心として—

我々は、中皮腫(悪性胸膜中皮腫と腹膜中皮腫を含む)の血清診断における SMRP の診断的意義を検討する目的で、807 例を対象とした前向き多施設共同研究を実施した。この結果、中皮腫における血清 SMRP の陽性率は 66% で、健常者、アスベスト関連良性呼吸器疾患、アスベスト非関連良性呼吸器疾患、肺癌に対する特異度は、79~99% であった。<sup>16,17</sup>

全対象者 807 例のうち国立病院機構近畿中央胸部疾患

センターと大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの 2 施設で登録された 184 症例について、太田が詳細を報告している。<sup>18</sup>

本研究における血清 SMRP 濃度の測定は、2 種類のモノクローナル抗体 (OV569, 4H3) を用いた 2-step sandwich ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法によって実施された。Table 2 に示すように国立病院機構近畿中央胸部疾患センターと大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターに 2005 年 9 月から 2006 年 9 月までに診断の確定した悪性胸膜中皮腫 19 例、原発性肺癌 74 例、アスベスト関連良性呼吸器疾患 25 例、アスベスト非関連良性呼吸器疾患 34 例、健常者 32 例の計 184 例が登録された。SMRP の測定結果は Figure 3 に示すとおりで、悪性胸膜中皮腫では各疾患群、対照群に比較して SMRP が有意に高値であった。SMRP の正常上限値を対照群の上限 1.5 nM に設定すると悪性胸膜中皮腫の感度は 79%、特異度は 86% であった (Table 3)。また血清中 SMRP、CEA、CYFRA21-1 の各疾患群における測定値の比較を Table 4 に示す。悪性胸膜中皮腫において血清 CEA 値は低く、肺癌を除外するマーカーとして有用性が高い。また、CYFRA21-1 は悪性胸膜中皮腫と肺癌の両方で高値を示すため、SMRP に CYFRA21-1 や前述の CEA を組み合わせることによって、さらに悪性胸膜中皮腫における血清 SMRP の感度および特異度が向上することが期待される。

## 3. 今後の展望

Robinson らや我々の結果から SMRP は従来のバイオマーカーに比較して感度および特異度が向上している。SMRP は悪性胸膜中皮腫の血清診断のスクリーニングの実用に導入可能な初めてのバイオマーカーと考えられるので、実地臨床への早急な導入が待たれる。また、アスベスト関連胸膜・肺病変を有する症例では、血清

SMRP 値を経時的に追跡することによって悪性胸膜中皮腫の早期発見が可能となるか否かを前向きに検討する大規模な臨床研究の実施も重要な課題のひとつと考えられる。

## REFERENCES

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960;17:260-271.
2. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet.* 1995;345:535-539.
3. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:54-65.
4. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:788-795.
5. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2004;22:3451-3457.
6. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2006;1:289-295.
7. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007;18:1196-1202.
8. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto AG, Loreggian L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung Cancer.* 2007;57:89-95.
9. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2636-2644.
10. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, Filiberti R, Tassara E, Parodi S, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest.* 2001;119:1138-1142.
11. Alataş F, Alataş O, Metintaş M, Colak O, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer.* 2001;31:9-16.
12. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med.* 2005;353:1564-1573.
13. Hassan R, Bera T, Pastan I. Mesothelin: a new target for immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3937-3942.
14. 栗林康造, 福岡和也, 中嶋泰典, 三宅光富, 宮田 茂, 田村邦宣, 他. 悪性胸膜中皮腫の診断における Mesothelin 免疫染色の付加的価値. *日呼吸会誌.* 2008;46:3-9.
15. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet.* 2003;362:1612-1616.
16. Fukuoka K, Nakano T, Hida T, Kawahara K, Kishimoto T, Matsumura A. SMRP as a biomarker for malignant mesothelioma: results of multicenter study in Japan. In: *XI International Symposium on Biology and Clinical Usefulness of Tumor Markers.* Barcelona: 2007.
17. 平島智徳, 福岡和也, 樋田豊明, 岸本卓巳, 河原邦光, 松村晃秀, 他. 悪性胸膜中皮腫 (MM) における可溶性 Mesothelin 関連蛋白 SMRP の臨床的有用性の検討: 多施設共同評価試験の結果. *肺癌.* 2007;47:448.
18. 太田三徳. 悪性胸膜中皮腫に対する集学的診断治療システムの開発—新たな血清診断法について—. *がん治療のあゆみ.* 2007;26:19-26.