

氏名(本籍)	軍 司 直 人 (東京都)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 2,166 号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	Pancreatic Carcinoma: Correlation between E-Cadherin and α -Catenin Expression Status and Liver Metastasis (膵癌におけるE-カドヘリンと α -カテニンの発現状態と肝転移の関係)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	野 口 雅 之
副 査	筑波大学教授	医学博士	三 輪 正 直
副 査	筑波大学教授	医学博士	田 中 直 見
副 査	筑波大学助教授	医学博士	金 子 道 夫

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

近年、わが国においても膵癌は増加傾向にあり、死因第一位の悪性新生物のなかで膵癌死亡率は男性で第4位、女性では第7位にある。また膵癌に対する治療成績の向上を妨げているのは高い再発率であり、その中でも肝転移と局所再発が高頻度である。外科的治療の補助療法もこの点に向けられているが十分な結果を得られていない。一方上皮細胞間の物理的接着は、主に膜貫通蛋白であるE-カドヘリン (E-cad) の相互作用によってもたらされている。その機能は細胞膜裏打ち蛋白である α 、 β 、 γ -カテニン(cat)によってアクチンに結合することにより完成される。近年、カドヘリンシステムが浸潤転移抑制因子として作用していることが明らかになってきた。

本研究の目的はE-Cad, α -catの発現異常に基づく細胞間接着の破綻が遠隔転移の中で高頻度である肝転移形成を促進するか否かを明らかにすることである。

(対象と方法)

筑波大学附属病院で病理解剖を受けた45症例(1978~1993年)のうち、Internal positive control(原発病巣に対しては非癌膵管、肝転移巣に対しては肝内胆管)の形態、染色体が保たれていた26例を対象とした。肝転移を伴っていたのは15例で、これらの26原発膵管癌病巣と、15肝転移巣におけるE-cad, α -catの発現状態を免疫組織化学染色によって解析した。

各癌細胞においてE-cad, α -catの発現がInternal positive controlと同様の細胞膜性の発現である場合、positiveと判定し、Internal positive controlの染色より減弱、消失、あるいは細胞質性の染色である場合negativeと判定した。これを基にその癌組織を構成する90%以上の癌細胞がpositiveと判定される場合はpreserved expression (Ps-type)、それ未満のものをreduced expression (Rd-type)と分類した。

形態学的な細胞間接着は癌細胞が腺管構造あるいは集塊を構成して細胞間接着が維持されている細胞集団で構成されている場合、tightと判定し、各癌細胞がscatteringな浸潤傾向を認める場合looseと判定した。

(結果)

26例の原発巣中、E-cad, α -catの発現のタイプは各症例で一致しており、E-cad, α -catの発現がPs-typeであったのは15例であり、Rd-typeであったのは11例であった。E-cad, α -catがPs-typeであった15例は形態学的な細胞接着はTightと判定され、逆にともにRd-typeであった11例はLooseと判定された。原発巣のE-cad, α -catの発現状態と肝転移の頻度を見ると、Ps-typeの15例中11例(73%)が肝転移陽性であったのに対し、Rd-type11

例のそれは4例（36％）に留まった。（ $p=0.059$ ）肝転移15病巣中14病巣（93％）でE-cad, α -catの発現は原発巣のそれと一致していた。

（考察）

原発巣でE-cadおよび α -catの発現が保たれていた11例が肝転移をきたし、それらの転移先での発現が10例において保たれていたことは、E-cad, α -catの発現減弱が転移形成の必須事項でないことを示している。これらの症例において、E-cadあるいは α -catの発現が一時的に減弱して浸潤した後、転移先で再発現したのか、E-cad, α -catが発現したまま浸潤、転移したのかをここでは結論づけることは出来ない。

原発巣でのE-cad, α -catの発現減少が、肝転移発生の予測指標にならないことは明らかである。それどころか、発現が保たれている症例に肝転移が高頻度に認められる傾向があった。このことは、癌細胞の転移先での着床メカニズムを考える上で、以下の2つの可能性を想起させる。一つは、癌細胞同士が接着して細胞集塊を作り、血管内、肝類洞内で腫瘍塞栓として肝臓に留まりやすいという可能性で、もう一つには肝細胞上のE-cadと癌細胞上のE-cadが接着し着床を促進するという可能性である。

従来、カドヘリンシステムの異常による細胞間接着機能の破綻が浸潤・転移を促進すると考えられてきたが、癌の肝転移においてはその機能保持がかえって肝転移を促進する可能性があることが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

悪性腫瘍の転移機構は種々の段階に分けて考えられているが、候補者は細胞接着に焦点をあてて膵臓癌の肝転移機構の一端を解明しようと試みている。従来より、カドヘリンシステムの崩壊による細胞接着の障害が細胞解離の大きな原因の一つとなり、バラバラになった腫瘍細胞はより容易に浸潤転移する、と考えられてきたが、著者らは細胞接着の弱い低分化型の膵癌よりも細胞接着のより強固な高分化型の膵癌の方が肝転移率が高いことを明らかにし、上記の考え方に対する疑問を投げかけ、逆に肝臓における腫瘍細胞群としての機能保持が高いことがかえって肝転移を促進する可能性を示した。剖検症例という制限の多い材料を用いた研究の中で多数例を集積し、転移機構の解明を果敢に試みており評価できる。今後、細胞接着の障害がどの様にして転移機構の中に組み込まれているのかをさらに深く解析することが望まれる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。