

氏名(本籍)	中村悦子(愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第330号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位論文題目	Dynamic alteration of the E-cadherin/catenin complex during cell differentiation and invasion of undifferentiated-type gastric carcinomas (未分化型胃癌の細胞分化と浸潤の過程における、E - カドヘリン / カテニン複合体のdynamicな変化)
審査委員	主査 教授 谷 徹 副査 教授 岡部 英俊 副査 教授 堀池 喜八郎

論文内容要旨

*整理番号	333	(ふりがな) 氏名	なかむら えつこ 中村 悦子
学位論文題目	Dynamic alteration of the E-cadherin/catenin complex during cell differentiation and invasion of undifferentiated-type gastric carcinomas (未分化型胃癌の細胞分化と浸潤の過程における、E-カドヘリン/カテニン複合体の dynamic な変化)		
<p>【研究の目的】</p> <p>E-カドヘリンは細胞間接着にあずかる接着因子で、胎生期の形態形成や分化した組織の形態維持などに働いている。E-カドヘリンは膜貫通型タンパクで、細胞外ドメインは細胞間接着にあずかり、細胞内ドメインはα-、β-、γ-カテニンと結合し、カドヘリン/カテニン複合体(E-CCC)を形成する。β-カテニンは Wnt signaling passway の key regulator としても知られており、β-カテニンの細胞膜の E-CCC から核への移行は、細胞接着機能の低下とともに、細胞の増殖活性の増強をきたす。近年、さまざまな腫瘍で E-カドヘリンの発現低下と腫瘍の浸潤や転移との関連や、β-カテニンの細胞質内・核内への移行が報告されてきた。しかし細胞相互の結合性が低い腫瘍は浸潤性が高いと思われがちで、腫瘍細胞の浸潤性は細胞の接着性の消失としばしば混同されてきた。腫瘍細胞の浸潤とは間質への単なる拡散ではなく、複雑なプロセスを必要とする現象である。乳癌で、浸潤性・非浸潤性乳管癌ではどちらも E-カドヘリンが保たれているが、浸潤性・非浸潤性小葉癌ではどちらも E-カドヘリンが消失しているという事実がある。同様のことが胃癌でもみられるかどうか知るために、私たちは免疫組織学的手法を用いて、胃未分化型胃癌の E-カドヘリン/カテニン複合体の発現と深部浸潤性、組織学的形態との関連について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>印環細胞への分化の見られる未分化型胃癌40例(早期癌20例、進行癌20例)の手術切除標本を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋標本から、厚さ4μmの連続切片を作成し、HE染色標本とABC法による免疫染色を行った。抗体はE-カドヘリンの細胞外領域(ECD)を認識する HECD1、細胞内領域(ICD)を認識する AEC、抗β-カテニン抗体を用いた。HE染色にて、腫瘍細胞の結合性によりisolated type, solid type, mixed type(isolatedあるいはsolid typeにTCを伴うもの)の三型に分け、腺管成分(TC)の有無と粘膜内での層形成(腺頸部近傍では結合性を有する小型癌細胞がみられ、上部に至るにつれ印環細胞化する)の有無を記載した。免疫染色では粘膜層、粘膜下層、深部浸潤部(進行癌のみ。もっとも深部に浸潤している部分)の三カ所について、細胞間、細胞-間質間のAEC, HECD1, 抗β-カテニン抗体それぞれのmembranous patternの有無を記載し、その組み合わせにより次の5つのタイプに分類した: type A(3つのエピトープ全て残っている)、type B(β-カテニンが消失)、type C(ECDの消失)、type D (ECDとβ-カテニンの消失)、type E(3つのエピトープ全てが消失)。β-カテニンの核染がみられるものは別に記載した。リンパ節転移についても同様に評価した。</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

(続き)

【結果】

①層形成は早期癌の18例、進行癌の13例でみられた。進行癌ではTCがみられるものに、層形成が消失している傾向があった。今回検討した case では、リンパ節転移は進行癌のみにみられ、TCを伴うものの方が、伴わないものより多かった($P=0.024$)。②早期癌、進行癌とも、粘膜内の小型癌細胞の細胞間では type A E-CCC が保たれ、印環細胞化するにつれ E-CCC から ECD が消失する傾向にあった。③早期癌では、しばしば粘膜内の小型癌細胞そのものの E-CCC から ECD が消失していたが、その傾向は粘膜内癌の方が粘膜下浸潤部の粘膜部よりも、強かった ($P=0.085$)。粘膜下浸潤部では粘膜部より ECD がよく保たれていた。つまり早期癌では ECD の消失と浸潤性は逆相関していた。逆に進行癌では、ECD は粘膜内小型癌細胞より浸潤部で失われる傾向にあったので、早期癌の粘膜下浸潤部での癌細胞は、更に変化が加わって ECD が失われれない限り、更に深部へは浸潤できない状態と考えられた。リンパ節転移巣では ECD は粘膜と同程度に保たれていた。④ β -カテニンの cell interface からの消失は、粘膜下浸潤部の粘膜下層ではみられなかったが、進行癌では粘膜下層で消失がみられたものが2例、深部浸潤部で消失がみられたものが3例存在した。 β -カテニンの核染は早期癌ではみられなかったが、進行癌では8例みられた ($P=0.0016$)。⑤TCを伴わない進行癌では深部浸潤につれ細胞間から ECD が徐々に減少していったが、TCを伴う進行癌では深部浸潤においても ECD は比較的保たれていた。進行癌においては β -カテニンの核染も TC を伴うものが伴わないものより多く ($P=0.04$)、層形成がみられないもののほうが、みられるものより多かった ($P=0.04$)。リンパ節転移のある症例の方が、転移のないものよりも、 β -カテニンが核に局在する率が高かった。

【考察】

未分化型胃癌は、腺管成分を伴うものと伴わないものとの間で、染色体異常が異なり、腺管腺癌に由来するものと、印環細胞癌に由来するものとに分けられることが報告されている。腺管成分を伴い粘膜内に層形成のない未分化型胃癌は、腺管腺癌に由来すると考えられ、これらでは β -カテニンの核集積を伴い、ECD は深部浸潤によってもさほど発現低下をきたさないことから、 β -カテニンの異常が腫瘍細胞の脱分化(細胞結合性の低下)と増殖活性の亢進(→リンパ節転移が多いこと)に関係していると考えられた。一方粘膜内で層形成を伴い、印環細胞癌から発生したと考えられる未分化型胃癌では、E-カドヘリンの ECD の異常が細胞結合性の低下を来していることがわかった。しかし、ECD の発現は印環細胞への分化とともに低下するが、粘膜内では ECD の発現が低下したもののほうが深部浸潤性が乏しく、粘膜下浸潤するためには ECD の発現亢進がむしろ必要であった。更に固有筋層を越えて浸潤する際には ECD の発現が低下していた。これらの結果からは、未分化型胃癌の結合性低下が必ずしも深部浸潤のしやすさを意味する訳ではなく、腫瘍の progression の過程で組織環境が変化するに伴って、可逆的に E-カドヘリンの発現が調節されている可能性が考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	333	氏名	中村 悦子
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、未分化型胃癌の細胞間結合の低下と、深部浸潤性や癌の由来（印環細胞癌/腺管腺癌）との関係を知るため、E-カドヘリン/カテニン複合体の発現の変化を、E-カドヘリンの細胞内ドメイン(ICD)、細胞外ドメイン(ECD)、β-カテニンに対する抗体を用い、胃癌切除標本で免疫組織学的に検討した。その結果次のことを明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 粘膜内で層形成のある印環細胞癌由来の未分化型胃癌では、浸潤性の程度とは無関係に ECD の発現が明瞭に変化し、ECD の発現の有無と浸潤性の程度とはあまり関係がないと考えられた。2) 粘膜内で層形成のない腺管細胞癌由来の未分化型胃癌では、深部浸潤しても ECD は比較的保たれていたが、β-カテニンの核への集積が目立ち、Wnt シグナル伝達系の活性化が深部浸潤へ関与していることが示唆された。 <p>このように本研究は、未分化型胃癌の腫瘍細胞の相互結合性低下は必ずしも深部浸潤のしやすさを意味せず、腫瘍の組織型や由来を反映していることを指摘し、博士（医学）の学位を授与するに値する。</p>			
(平成17年2月8日)			