

論文の内容の要旨

論文題目 「 肺腺癌の各組織像別に評価した細胞間接着分子 ZO-1 発現の
予後マーカーとしての意義 」

学位申請者 壺井 貴朗

<キーワード>

肺腺癌、細胞間接着因子、タイトジャンクション、免疫組織化学、予後推定因子

<背景>

上皮組織では隣り合った細胞間において *Zonula Occludens* (以下 ZO-1) をはじめとする細胞間接着因子を介して細胞間接着構造を形成することで組織・器官の構造と機能を維持し、生体の恒常性を保っている。上皮細胞はその細胞間接着構造の一つであるタイトジャンクション (以下 TJ) を境目とし頂端部と基底部に極性化しており、細胞内器官が非対称的に分配されている。正常な上皮細胞は、その細胞内器官の非対称性が保たれることによって細胞骨格の再構築、運動、分裂などが制御され、正常な細胞機能を維持している。我々は肺腺癌や肺扁平上皮癌における ZO-1、Par3、aPKC、Hug1 などの細胞間接着及び細胞極性関連分子の動態変化について検討を重ねてきており、肺癌組織ではこれらの分子の発現・局在変化に伴って細胞極性や細胞間接着に異常が生じていることが明らかになってきている。一方、肺腺癌では同一の組織切片上に、肺胞置換性パターン、乳頭状パターン、腺房状パターン、微小乳頭状パターン、充実性パターンの 5 つの異なる組織型が混在しており、免疫組織化学を施行した際に組織像のパターンによって染色性が異なることが多く正確な評価が困難であった。

<目的>

本研究では一つの切片に混在する組織像別に ZO-1 の染色性を評価し、臨床病理学的特徴との関連性について詳細な検討を行い、予後推定マーカーとしての可能性を追求する。

<方法>

2000 年から 2005 年に東海大学医学部附属病院にて肺癌に対する根治手術が行われた肺腺癌 174 例を対象とした。組織型や浸潤性腺癌の亜分類は世界保健機関 WHO 分類 (第 6 版) により分類した。切除標本からパラフィン切片を作製し、ZO-1 の免疫染色を行った。肺腺癌の各症例について、肺胞置換性パターン、乳頭状パターン、腺房状パターン、微小乳頭状パターン、充実性パターンの組織像ごとに ZO-1 の免疫染色強度を評価した。

<結果>

非腫瘍部では ZO-1 は正常の肺胞上皮細胞の細胞膜と細胞質に発現していた。一方、腫瘍部においては細胞質に主に局在しており、一部の細胞では細胞膜に染色が認められた。組織像別に検討したところどの組織像においても ZO-1 陰性の症例で予後不良となる傾向があった。特に充実性パターンにおいては ZO-1 陰性では有意に予後不良であることが明らかとなった。

<考察>

今回の研究結果から、充実性パターンの組織部位の ZO-1 の発現量減少が予後不良因子であることが判明し、今後、肺腺癌では切片上に混在する組織型ごとに染色性を評価することが他の予後推定マーカー候補の選択を検討する際に重要なポイントとなるものと考えられた。

正常組織では ZO-1 は細胞膜の TJ に存在している。本研究結果においては、肺腺癌の染色性から、細胞膜ではなく細胞質に発現していることが判明した。過去の報告から細胞が癌化することで細胞の極性が保てなくなることが知られている。このことから、肺腺癌では ZO-1 の細胞膜への局在性が失われ、細胞の極性が保てない状態であることが示唆された。本来 TJ に存在する ZO-1 が細胞質に発現していることから、細胞間接着が減弱し細胞極性を維持できない状態となった結果、癌細胞の浸潤度が上昇し、予後が不良となる可能性が示唆された。細胞間接着の形成・維持に必須の分子である ZO-1 の細胞内局在化機構の解明は、今後の重要な検討課題であると考えられる。

肺腺癌では ZO-1 の機能喪失によって TJ の成熟化が起こらず、TJ の機能であるゲート機能が正常に機能せず、細胞間接着の安定に異常を来し、腫瘍細胞の浸潤が促進されていると考えられる。さらに、低分化型の組織像の一つである充実性パターンを呈する肺腺癌では、ZO-1 発現が減少していることから、よりさらに腫瘍浸潤が助長され、予後不良となっているものと推察される。

<結論>

本研究において、充実性パターンを呈する肺腺癌で ZO-1 の発現低下が予後不良の症例と関連することが明らかになった。今後、肺腺癌の新たな予後規定因子になる可能性が示唆された。また、肺腺癌組織の免疫組織化学的解析の際には、組織型ごとに染色性を検討することが有用であることが判明した。将来、ZO-1 を標的とする診断治療薬の開発が期待される。