

論文の内容の要旨

論文題目 **Clinical significance of sialoglycoconjugate expression in primary colorectal carcinoma and the metastatic tissues**

題目和訳 大腸癌および転移組織におけるシアル酸含有複合糖質の発現とその臨床意義に関する研究

氏 名 国 前

MUC1 ムチンは、種々の培養癌細胞株をはじめ、生体内では呼吸器や消化器の上皮組織において発現している膜貫通型の高分子量糖タンパク質である。MUC1 は様々な機能を有しており、正常組織におけるその発現性が細胞間接着の調節や免疫応答の効果の減衰に影響を及ぼすほか、細胞内シグナル伝達に関係することが示唆されている。一方、癌細胞においては、MUC1 の高発現が複数の研究で報告されており、それが癌細胞の浸潤性と関連することが示唆された。当研究室の最近の研究においても MUC1 の異常発現を検出しており、消化器癌の一種である乳頭部癌組織における MUC1 の高発現が癌の病態の進行と統計学的関連性をもつことを明らかにした。

本研究では、種々の癌組織で異常発現が認められる MUC1 に着目し、原発性大腸癌およびそのリンパ節転移ならびに転移性肝癌組織における MUC1 の局在性を解明することを目的とした。MUC1 の検出には抗体を用いた免疫組織化学的手法を行ったが、その際 MUC1 のシアル酸含有糖鎖をエピトープとして認識する KL-6 と呼ばれるモノクローナル抗体を使用した。これまでの他の研究で、原発性大腸癌組織における MUC1 の発現性が腫瘍の悪性度に関係することが示唆されていた。しかしながら、大腸癌細胞における KL-6 ムチンの局在性やその生理学的機能に関しては明らかではなかった。当該論文では、細胞周囲の細胞膜及び細胞内における KL-6 ムチンの異常な局在性が、癌のリンパ節転移や肝転移、ならびに大腸癌患者の予後の悪化に関係することを報告する。

本研究では、術中採取された原発性大腸癌組織 82 例を解析に使用した。また、転移陽性症例においては、同時に採取されたリンパ節転移組織や転移性肝癌組織も使用した。さらに、転移性肝癌組織における KL-6 ムチンの発現性をもつ機能や臨床意義を解明するのに十分な症例数を得るために、転移性肝癌組織を 56 例追加して解析を行った。

解析では、KL-6 抗体を用いた免疫組織化学的手法により KL-6 ムチンの局在性を検出した。その結果、82 例の原発性大腸癌組織のうち、6 例が陰性、29 例が癌細胞頭頂部において

のみ陽性を示し、47例が癌細胞周囲の膜及び細胞内において陽性を示した。なお、この染色は癌組織のみで認められ、周囲の正常大腸上皮組織では検出されなかった。また、患者の5年生存率は、陰性の症例群（100%）や癌細胞頭頂部のみ陽性の症例群（85.7%）に比べ、細胞周囲の膜および細胞内が陽性の症例群（63.0%）で有意に低かった。そして、KL-6 ムチンの局在性と臨床病理学的因子との相関性を統計学的に解析したところ、細胞周囲の膜および細胞内で陽性を認めた症例群において、脈管浸潤（ $P = 0.0003$ ）、リンパ管浸潤（ $P < 0.0001$ ）、リンパ節転移（ $P < 0.0001$ ）、肝転移（ $P = 0.058$ ）の発生が有意に高頻度で、進行癌を示すステージの症例数も有意に多かった（ $P < 0.0001$ ）。なお、転移陽性症例から採取された転移組織においては、原発巣と同様の KL-6 ムチンの局在性を認めた。

MUC1に関する以前の研究では、大腸癌組織全体における KL-6 ムチンの発現性が着目され、癌細胞における MUC1 の高発現が癌細胞の浸潤性や転移性を亢進させることが示唆された。しかし、MUC1 の局在性と、癌の転移性や大腸癌の予後との間の詳細な臨床病理学的関連性は明らかではなかった。本研究でも、KL-6 ムチンの発現レベルと癌の転移や患者の予後といった臨床病理学的因子との関連性を解析したが、有意な結果は得られなかった。最近、乳癌に関する複数の研究において、癌組織全体における MUC1 の発現性ではなく、癌細胞における MUC1 の局在性が癌の転移などに重要な関連性をもつことが示唆された。

本研究では、大腸癌における MUC1 の局在性と転移との関連性を解明するために、臨床材料を用いて研究を行い、癌細胞周囲の膜および細胞内における KL-6 ムチンの局在性が大腸癌におけるリンパ節転移の発生と有意に関連することを明らかにした。加えて、すべての肝転移組織（7例）において癌細胞周囲の膜および細胞内における KL-6 ムチンの局在性を認めたことから、KL-6 ムチンのこの異常な局在性が癌細胞の肝臓への転移に何らかの役割を果たすことが強く示唆された。MUC1 は、末端の構造を切断した可溶性の状態で正常な上皮細胞から分泌され、組織内では細胞頭頂部表面に存在する。しかし、癌細胞において異常に高発現した MUC1 は、この極性を失うことで細胞周囲の膜や細胞内という異常な局在性示すようになる。このことから、異常な局在性により発現する MUC1 が細胞同士および細胞 - 細胞外マトリクス間の相互作用を阻害して抗接着作用を引き起こすことにより、癌細胞が原発巣から離脱するのを助長すると考えられる。また、興味深いことに、数例のリンパ節転移ならびに転移性肝癌組織では、この異常な KL-6 ムチンの局在性は癌組織全体の 5%以下という限られた部位にのみ検出された。従って、リンパ節転移といった癌の病態の悪化に対して重要な因子となるのは、癌組織における KL-6 ムチンの発現レベルよりも、むしろ癌細胞における KL-6 ムチンの局在性であることが示唆された。

以上より、当該研究では、癌細胞における KL-6 ムチンの局在性が癌の病態を決定する上で重要な役割を果たし、特に癌細胞周囲の細胞膜および細胞内における KL-6 ムチンの発現が大腸癌のリンパ節や肝臓への転移、患者の予後を示す重要な指標となることを示唆する。