

論文の要旨

申請者 深澤 智 美

研究論文題目

大腸癌先進部における Laminin-332 各鎖発現とその臨床的意義に関する研究

1 目的

Laminin (LN)-332 は上皮細胞の接着、遊走に関与し、種々の癌で予後不良因子となる可能性とともに、上皮間質転換(EMT)マーカーとしても報告されている。LN-332 固有の構成成分のうち LN- γ 2 鎖については、大腸癌における癌細胞中の発現、その予後因子としての意義について数々の報告があるが、LN- β 3 鎖については癌細胞中の発現についても一定した報告がなく、臨床的意義を論じた報告はない。

一方で、近年 EMT と化学療法抵抗性との関連が注目されている。そこで、大腸癌における LN- β 3 鎖、LN- γ 2 鎖の発現を評価し、その予後因子および化学療法効果予測因子としての意義を明らかにすることを目的とした。

2 対象と方法

大腸癌原発巣切除標本 52 例を対象に、粘膜下層内水平先進部(SM)、垂直先進部(VF)、腫瘍中央部(Ce)、周堤(Ro)の 4 カ所から組織マイクロアレイを作製し、免疫組織化学法(IHC)にて癌細胞中の LN- β 3、LN- γ 2 の発現とその局在を評価した。

Stage II/III 大腸癌 113 例を対象に、LN-β3 および LN-γ2 の qPCR による mRNA 発現量と IHC による発現程度の相関を解析した。

Stage II/III 大腸癌 555 例の切除標本の代表的切片で IHC を行い、LN-β3 と LN-γ2 発現の予後因子としての意義を検討した。このうち、Stage III 大腸癌 232 例について術後補助化学療法施行(AC 施行)群 140 例と手術単独群 92 例を LN-β3 または LN-γ2 発現程度別に比較し、術後補助化学療法の効果を検討した。

3 結 果

1) LN-β3、LN-γ2 とともに SM と VF の癌細胞の細胞質に高発現し、その発現強度と大腸癌悪性度の指標である簇出の程度に相関を認めた。また、両 LN 鎖の発現は相関していた。

2) LN-β3、LN-γ2 は、ともに IHC によるタンパク発現と mRNA 発現が相関した(各々 $p = 0.042$, $p < 0.0001$)。

3) Stage II/III 大腸癌症例では、LN-β3、LN-γ2 がともに低発現の群と比較し、両者が高発現している群は有意に 5 年無再発生存率(RFS)が不良であった(82.6% vs. 66.7%, $p = 0.018$)。さらに、LN-β3 単独高発現群において RFS が不良の傾向を認めたが、LN-γ2 単独高発現群では差を認めなかった。また、Stage III 大腸癌では、単変量解析において LN-β3 高発現症例は、低発現症例に比べ有意に RFS が低率であったが(5 年 RFS : 52.3% vs. 70.7%, $p = 0.038$)、多変量解析では独立した予後因子として選択されなかった。

4) Stage III 大腸癌では、単変量解析で LN-β3 低発現症例(5 年 RFS : 62.8% vs.

75.8%, $p = 0.096$)や LN- γ 2 低発現症例(5 年 RFS : 61.9% vs. 75.2%, $p = 0.086$)を対象とした場合に、AC 施行群の RFS は手術単独群に比較して良好で、術後補助化学療法による予後改善効果が確認できた。一方、LN- β 3 高発現症例、LN- γ 2 高発現症例では 2 群間に差を認めなかった($p = 0.99$, $p = 0.69$)。多変量解析においても、LN- β 3 低発現症例(手術単独群/AC 施行群 : $p = 0.035$, HR = 1.66)あるいは LN- γ 2 低発現症例(手術単独群/AC 施行群 : $p = 0.015$, HR = 1.92)は、術後補助化学療法による治療が予後改善につながる独立した因子として選択された。

4 考 察

基礎的研究において、LN- β 3、LN- γ 2 がトリマー、ダイマー、モノマーの様々な形態で存在し、それぞれ固有の機能があることが報告されている。本研究では、大腸癌において、LN- β 3 と LN- γ 2 が癌先進部の癌細胞の細胞質に発現し、LN- β 3 は予後不良因子となる可能性があることが示された。また、EMT と化学療法抵抗性の関連についても基礎実験における報告は散見されるものの、臨床検体を用いたデータはない。今回、Stage III 大腸癌における LN- β 3、LN- γ 2 高発現症例は、術後補助化学療法に抵抗性を示すことが示され、これらのマーカーは術後補助化学療法適応症例選択に利用できる可能性が示唆された。

5 結 論

癌先進部癌細胞中の LN- β 3 高発現は、大腸癌の予後不良因子であり、LN- β 3 および LN- γ 2 発現は化学療法抵抗性と関連する可能性がある。