



Title	E-cadherin and $\alpha$ -catenin Expression in Human Esophageal Cancer
Author(s)	門脇, 隆敏
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38754">https://hdl.handle.net/11094/38754</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	門 脇 隆 敏
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 1 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 2 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	E-cadherin and $\alpha$ -catenin Expression in Human Esophageal Cancer (ヒト食道癌におけるE型カドヘリンと $\alpha$ カテニンの発現性について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 森 武貞 (副査) 教授 祖父江憲治 教授 青笹 克之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目 的】

E型カドヘリンは上皮細胞における最も強力な細胞間接着因子であり、癌組織で高率に発現が低下し、その減弱の程度と癌の分化度、浸潤及び転移との間に相関関係が認められることが報告されている。しかし、ヒト食道癌ではE型カドヘリンの発現は正常上皮より不安定であるものの残存することが多く、カドヘリンの発現と機能との間に解離現象を認めることが多い。その機序のひとつとしてカドヘリンの細胞膜裏打ち蛋白のひとつである $\alpha$ カテニンの消失が考えられる。本研究では、食道癌切除標本を対象にE型カドヘリン及び $\alpha$ カテニンの抗ヒトモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色を行ない、それらの発現と臨床病理学因子との関係を検討した。

#### 【対象方法】

- 1) 1989年11月から1992年10月までに当科で手術切除した術前未治療の食道扁平上皮癌46例を対象とした。
- 2) 免疫組織染色は新鮮凍結標本より4 $\mu$ m連続切片を作製し、PFA固定、内因性ブロックの後、抗ヒトE型カドヘリンモノクローナル抗体(HECD-1、京大竹市教授より供与)と抗 $\alpha$ カテニンモノクローナル抗体( $\alpha$ -18、岡崎生理研月田教授より供与)を1次抗体としてovernight incubationののち、ABC法に準じdiaminobenzidine tetrachlorideで発色反応を行ない、光顕にてその発現性を評価した。正常食道上皮では、両者とも細胞間に強く染色されたが、これをpositive controlとして、90%以上の癌細胞が染色されたものを(+)、90%-10%が染色されたものを(±)、10%以下を(-)と判定した。同時に免疫染色の判定を確認するため代表例に対しwestern blottingを行った。
- 3) H&E染色切片に対してTNM分類に基づき組織学的評価を行なった。
- 4) 統計学的検定はSpearmanの順位相関係数、Mann-Whitney検定にて行ない、危険率5%未満を有意とした。

#### 【結 果】

- 1) 食道癌46例はE型カドヘリン(E-cad)と $\alpha$ カテニン( $\alpha$ -cat)に発現性によりE-cad(+) /  $\alpha$ -cat(+) 9例(20%)、E-cad(±) /  $\alpha$ -cat(±) 15例(33%)、E-cad(±) /  $\alpha$ -cat(-) 21例(46%)、E-cad(-) /  $\alpha$ -cat(-)

1例（2%）の4群に分類された。25例（54%）ではE型カドヘリンと $\alpha$ カテニンの発現性は一致していたが、21例（46%）では $\alpha$ カテニンの選択的消失が認められた。

2) E型カドヘリン及び $\alpha$ カテニンの発現の減弱と分化度の低下、浸潤性の増強、リンパ節転移との間に相関関係を認めた。分化度、リンパ節転移ではE型カドヘリンより $\alpha$ カテニンの相関係数の方が高かった。

3) 4群間でリンパ節転移の頻度を検討すると、E-cad（±）/ $\alpha$ -cat（-）群では90%と、E-cat（+）/ $\alpha$ -cat（+）群22%（ $P<0.01$ ）、E-cad（±）/ $\alpha$ -cat（±）群47%（ $P<0.05$ ）、に比して有意に高率であった。

#### 【総括】

食道癌ではE型カドヘリンより $\alpha$ カテニンの消失が多く認められ、しかも分化度、リンパ節転移ではE型カドヘリンより $\alpha$ カテニンの相関係数の方が高かった。また、同じE-cat（±）の発現でも $\alpha$ -cat（-）群は $\alpha$ -cat（±）群より有意に高率にリンパ節転移が認められた。以上より $\alpha$ カテニンの消失によっても細胞接着障害が起こり、 $\alpha$ カテニンの発現性はE型カドヘリンより広く細胞接着障害を反映すると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト食道扁平上皮癌における細胞間接着因子E型カドヘリンとその細胞膜裏打ち蛋白である $\alpha$ カテニンの発現を免疫組織学的手法を用いて解析し、その発現性と臨床病理学的因子との関係を検討したものである。正常上皮ではE型カドヘリンと $\alpha$ カテニンは強い発現を認めたが、食道癌ではE型カドヘリンと $\alpha$ カテニンの減弱、消失が80%に認められた。E型カドヘリン及び $\alpha$ カテニンの発現と減弱と分化度の低下、浸潤性の増強、リンパ節転移との間に相関関係を認めた。分化度、リンパ節転移ではE型カドヘリンより $\alpha$ カテニンの相関係数の方が高かった。E型カドヘリンと $\alpha$ カテニンの発現性の関係を検討すると、約半数では両者の発現性は一致していたが、残りの半数ではE型カドヘリンは残存し $\alpha$ カテニンが選択的に消失する症例が認められた。また、そのような症例で高率にリンパ節転移を認めた。以上より $\alpha$ カテニンの消失によっても細胞接着障害が起こり、 $\alpha$ カテニンの発現性はE型カドヘリンより広く細胞接着障害を反映すると考えられた。本研究は、E型カドヘリンと $\alpha$ カテニンの発現を同時に検討することが、癌の転移機構を知る上で有用であることを示したもので、学位に値する業績と考える。