



Title	β -Catenin Expression in Human Cancers
Author(s)	高山, 卓也
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39901
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	高 山 順 也
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 12417 号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	β-Catenin Expression in Human Cancers (ヒト癌におけるβカテニンの発現性について)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人 (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、その程度と癌の分化度、浸潤及び転移が相関することが報告されている。近年、カドヘリンの機能が、その複合体として細胞質領域で結合しているカテニンにより制御されることが明らかになった。特にβカテニンは、カドヘリンとαカテニンを結合させる機能を持ち、細胞の癌化に伴うチロシンリン酸化の標的分子であること、また、増殖因子EGF receptor や癌抑制遺伝子であるAPCとの相互作用に関わることが報告されている。以上のことから、βカテニンが、実際に生体内でどのように発現しているかが注目されている。本研究では、抗ヒトβカテニン抗体を用いた免疫組織学的手法により、ヒト癌細胞におけるβカテニンの発現性とその臨床的意義を検討した。

【対象と方法】

- 1) 当科にて外科的切除を行った食道癌15例、胃癌19例、大腸癌22例を対象とした。
- 2) 免疫組織染色は、新鮮凍結標本より4 μmの連続切片を作製し、PFA固定、内因子 peroxidase ブロックの後、抗ヒトβカテニン抗体（摂南大学芝本先生より供与）を1次抗体としてovernight incubationの後、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。免疫組織染色の評価は正常上皮同様に細胞膜に一致して強く発現するtypeをpreserved type (+)，発現が全体に低下もしくは混在しているtypeをreduced type (±) と大きく2つに分けた。同時に、βカテニンとE型カドヘリンの発現性を比較するために、抗ヒトE型カドヘリン抗体（HECD-1）を用いて連続切片で同様の免疫組織染色を行った。
- 3) βカテニンの抗原性と免疫組織染色の判定が一致していることを調べるために、代表例に対してWestern blottingを行なった。
- 4) ヒト組織におけるE型カドヘリンとβカテニンの関連を調べるために、抗ヒトE型カドヘリン抗体を用いて免疫沈降法を行ない、βカテニンでWestern blottingを行なった。
- 5) TNM分類に従い、組織学的因素とβカテニンの発現性との関係を検討した。
- 6) 統計学的検定はFisherの直接確率計算法にて行ない、危険率5%未満を有意とした。

【結果】

- 1) 正常上皮では例外なく細胞膜に一致してβカテニンの発現がみられた。また癌組織では、正常上皮と同様に細胞

膜に発現する例に対して、発現が全体に低下もしくは混在している例が食道癌で67%，胃癌47%，大腸癌50%の割合でみられた。

- 2) β カテニンの染色性の強弱は Western blotting の結果と一致していた。
- 3) 免疫沈降法の結果、E型カドヘリンと β カテニンが、ヒト組織において結合していることが確認された。
- 4) β カテニンの発現性と臨床病理学的因子との関係では、組織学的分化度において大腸癌でのみ有意な相関がみられた。しかし、進行度については有意な相関はみられなかった。
- 5) ヒト癌56例は、E型カドヘリン（E-cad）と β カテニン（ β -cat）の発現性により E-cad (+) / β -cat (+) 26例 (47%)，E-cad (±) / β -cat (±) 17例 (30%)，E-cad (+) / β -cat (±) 13例 (23%) の3群に分類された。43例 (77%) でE型カドヘリンと β カテニンの発現性は一致していたが、13例 (23%) ではE型カドヘリンの発現が保たれているにもかかわらず、 β カテニンの発現は低下していた。

【総括】

本研究により、ヒト癌組織における β カテニンの発現低下が示された。また、 β カテニンはE型カドヘリンと結合し、その発現と癌組織の分化度との間に関連性が認められた。以上のことから、 β カテニンはE型カドヘリンの機能を介して、ヒト癌細胞の分化に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、細胞間接着分子E型カドヘリンの膜裏うち蛋白である β カテニンのヒト癌組織における発現を免疫組織学的手法を用いて解析したものである。 β カテニンは正常上皮では例外なく細胞膜に一致して発現しているのに対し、食道癌、胃癌、大腸癌組織では高率な発現低下がみられ、癌組織の分化度との関連性が明らかになった。また、免疫沈降法により、 β カテニンはヒト癌組織においてもE型カドヘリンと結合していることが確認された。E型カドヘリンと β カテニンの発現性の比較では、多くの症例でE型カドヘリンと β カテニンの発現性は一致していたが、一部の症例ではE型カドヘリンの発現が保たれているにもかかわらず、 β カテニンの発現は著明に低下していた。以上より、ヒト癌組織における β カテニンの発現は、E型カドヘリンを介して癌組織の分化に関与している可能性が示唆された。本研究は、E型カドヘリンの膜裏うち蛋白である β カテニンの発現性を検討することの有用性を示したものであり、学位に値すると考える。