

| | |
|--------------|---|
| Title | Localization of IQGAP1 is inversely correlated with intercellular adhesion mediated by E-cadherin in gastric cancers |
| Author(s) | 武元, 浩新 |
| Citation | 大阪大学, 2001, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/43149 |
| 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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 武元浩新 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 第 16518 号 |
| 学位授与年月日 | 平成13年9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 | Localization of IQGAP1 is inversely correlated with intercellular adhesion mediated by E-cadherin in gastric cancers. (胃癌における IQGAP1 の発現及び局在と E-カドヘリンによる細胞間接着との逆相関について) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 門田 守人 (副査) 教授 青笹 克之 教授 野口眞三郎 |

論文内容の要旨

【目的】

細胞間接着分子 E-カドヘリンとその裏打ち蛋白質カテニンとの複合体は細胞骨格であるアクチンに結合して強固な細胞間接着を形成する。癌細胞ではしばしば E-カドヘリンによる細胞間接着に異常が生じ、正常な組織構築は傷害され形態学的には脱分化した状態になる。さらに細胞間接着の低下は浸潤や転移を生じやすくなり、癌の悪性度を増大すると考えられる。

カドヘリンの機能は様々なメカニズムで制御される。その中で低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーの Cdc42 の関与が最近注目されている。Cdc42 はエフェクター分子である IQGAP1 の細胞内での局在を変化させることにより、カドヘリンによる細胞間接着を制御すると考えられている。これまで *in vitro* の系で、癌において Rho ファミリーが細胞間接着を障害している可能性が示唆されてきたが、*in vivo* において評価することは困難であった。そこでエフェクター分子 IQGAP1 の細胞内局在を細胞形態及び E-カドヘリン-カテニンの発現性と比較することにより、癌における細胞間接着が Cdc42-IQGAP1 で制御されている可能性を検討した。

【方法】

1988~1992年の間に大阪大学第二外科にて術前未治療で治癒切除術を施行した stage I b から III b の胃癌47例の切除標本を対象として、IQGAP1 の発現性と局在を免疫組織染色で検討した。さらに腫瘍組織を可溶性分画(細胞質ゾルを含む)と不溶性分画(細胞膜、細胞骨格を含む)に分けたウエスタンブロットで評価し、臨床病理学的因子との検討を行った。また、細胞間接着関連分子である E-カドヘリン、 α -カテニンについても免疫組織染色及び可溶性および不溶性分画に分けたウエスタンブロット法を行い、IQGAP1 の発現性と比較検討した。

【成績】

正常胃粘膜においては、E-カドヘリン、 α -カテニンと同様に IQGAP1 は細胞膜に局在していた。癌において IQGAP1 発現の減弱、消失は認められないが、その局在は組織型と密接な関連があり、分化型癌(高分化型および中分化型腺癌)において IQGAP1 は、細胞質に局在することが多い(91%、20/22)が、未分化型癌(低分化型腺癌および印環細胞癌)においては、IQGAP1 は細胞膜に局在する症例が多かった(76%、19/25)。ウエスタンブロット法でも同様で癌組織における IQGAP1 の総発現量は比較的一定であるが各分画における発現量は症例間で異なり、分化型胃癌では可溶性分画(細胞質ゾル)の割合が高く、低分化型胃癌では非可溶性分画(細胞膜)の割合が高かつ

た。また、胃癌細胞株でも同様にウエスタンブロットを行ったところ、胃中分化型腺癌細胞株である MKN28、MKN74 では可溶性分画の割合が高く、胃低分化型腺癌細胞株である MKN45 および印環細胞癌株である KATO-III では非可溶性分画の割合が高く、胃癌組織でのウエスタンブロットと同様の結果が得られた。

一方ウエスタンブロット法、免疫組織染色法を用いて E-カドヘリン、 α -カテニンの発現性についても検討した。これらの分子は細胞膜にのみ存在し、癌でしばしばその発現は減弱消失していた。免疫組織染色にて IQGAP1 と E-カドヘリン、 α -カテニンの発現性を比較すると IQGAP を細胞質に発現する症例では、E-カドヘリン (73%、19/26)、 α -カテニン (73%、19/26) は膜に強く発現されることが多く、一方 IQGAP が膜に局在する癌では E-カドヘリン (62%、13/21)、 α -カテニン (81%、17/21) の発現は減弱消失することが多く、両者の間には有意な負の相関を認めた (E-カドヘリン $p=0.0339$ 、 α -カテニン $p=0.0007$)。

臨床病理学的因子との関係を見ると、IQGAP1 の発現は組織型以外に発育型式と有意に相関していた。すなわち、IQGAP1 の局在が細胞質型の癌では膨張性発育 (69%、18/26)、膜型の癌では浸潤性発育 (76%、16/21) をする傾向を示した ($p=0.005$)。しかし、深達度およびリンパ節転移とは有意な関係を認めなかった。

【総括】

IQGAP1 の細胞内局在の変化は胃癌の分化度と強い相関を示し、細胞間接着の程度を反映しているものと思われた。また、IQGAP1 と E-カドヘリン、 α -カテニンの膜での発現は逆相関していた。IQGAP1 は Rho ファミリーの Cdc42 及びカドヘリン・カテニン複合体と結合することが、*in vitro* で報告されている。今回のデータで、IQGAP1 は Rho ファミリーによる細胞間接着制御の key molecule である可能性が *in vivo* で示された。

論文審査の結果の要旨

癌において浸潤・転移は予後を左右する重要な因子である。その浸潤・転移において細胞間接着は重要な役割を担っている。本研究は細胞間接着においてその機能を制御することが報告されている IQGAP1 に着目し、胃癌においてその発現性と生物学的悪性度および細胞間接着関連分子との関連を免疫組織学的に検討したものである。

IQGAP1 は胃正常粘膜では細胞膜に発現していた。胃分化型癌では細胞質に、胃未分化型癌では細胞膜に局在するものが有意に多かったが、総発現量には差がなく、局在のみが変化していた。組織型以外の臨床病理学的因子との検討では、浸潤形式 (INF) において、膨張性発育を呈するものでは IQGAP1 は細胞質に、浸潤性発育を呈するものでは細胞膜に局在するものが有意に多かった。また、細胞間接着関連分子との関連の検討では、IQGAP1 の局在が細胞膜にあるものでは有意に E-cadherin および α -catenin の発現が減弱していることが判明した。これらのことから IQGAP1 は細胞間接着の機能を制御している可能性が *in vitro* だけでなく *in vivo* でも示された。

本研究は、胃癌において、細胞間接着の機能制御機構、さらに癌の浸潤・転移の機能解明の可能性が期待され、学位の授与に値すると考えられる。