

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Expression of Cytoplasmic Galectin-3 as a Prognostic Marker in Tongue Carcinoma   |
| Author(s)    | 本城, 祐一郎   |
| Citation     | 大阪大学, 2001, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43190">https://hdl.handle.net/11094/43190</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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         | ほん じょう ゆう いち ろう<br>本 城 祐 一 郎   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学)  |
| 学位記番号      | 第 1 6 5 5 8 号  |
| 学位授与年月日    | 平成13年10月29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      | Expression of Cytoplasmic Galectin-3 as a Prognostic Marker in<br>Tongue Carcinoma<br>(細胞質ガレクチン-3の発現に基づく舌癌の予後判定) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 久保 武<br><br>(副査)<br>教授 野村 大成 教授 野口眞三郎   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

ガレクチン-3は分子量31kDaの $\beta$ -ガラクトシド結合性レクチンであり細胞の増殖、接着、癌転移やアポトーシスといった多様な生物学的現象への関与が報告されている。近年ある種の悪性腫瘍ではガレクチン-3の発現と悪性度が正の相関を持つことが示され有用な腫瘍マーカーとしての可能性も模索されている。さらに我々は、乳癌および甲状腺癌細胞にアンチセンス-ガレクチン-3を導入してその発現を抑制することにより、細胞飽和密度や軟寒天培地での増殖といった悪性形質表現型が減弱することを明らかにした。このことより、ガレクチン-3が癌細胞の悪性形質保持に重要な働きをしていると考えられる。

舌癌は頭頸部悪性腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍の一つである。手術、放射線治療などの治療法の改善にもかかわらず、その予後は最近20年で満足できるまで改善されたとはいえない。現在、癌の臨床的進行度により治療法の選択がなされているが、早期の癌でも非常に予後の悪い症例をしばしば経験することがある。これらの症例には癌の臨床的進行度以外の新しい予後予測因子を用いて、悪性度を見極め積極的な治療が必要である。今回我々は、舌癌でのガレクチン-3の発現様式について検討し、予後予測因子になりえるか検討した。

#### 【方法ならびに成績】

正常舌扁平上皮および舌癌におけるガレクチン-3の発現と細胞内局在について免疫組織学的手法を用いて検索した。またその発現様式と予後との関連について検討した。対象は1986年から1993年までに大阪大学医学部附属病院および大阪通信病院で根治治療を施行し、3年以上経過観察可能であった舌癌54例、および隣接した正常舌扁平上皮23例である。免疫染色はパラフィン包埋標本を用いて avidin-biotin peroxidase complex 法にて行い、1次抗体にラット抗ガレクチン-3モノクローナル抗体を使用した。治療成績は overall survival および disease-free survival を Kaplan-Meier 法にて解析した。また再発率との関連を多変量解析を用い検討した。

細胞質でのガレクチン-3の発現は正常細胞では21.9 $\pm$ 8.7%の細胞に認められたのに対して、癌細胞では84.9 $\pm$ 12.2%の細胞にガレクチン-3の発現を認めた ( $p < 0.0001$ )。細胞核内での発現は正常細胞では21.5 $\pm$ 9.6%であったのに対して、癌細胞では4.3 $\pm$ 6.9%で発現しているのみであった ( $p < 0.0001$ )。癌細胞でのガレクチン-3の発現は正常細胞に比べて細胞質では増加しているが、逆に核内では発現が低下していることが明らかになった。

舌癌細胞質でのガレクチン-3の発現が高かった群 (>85%、高発現群) と低かった群 (<85%、低発現群) の2

群間の生存率を比較検討した。5-year overall survivalは高発現群、低発現群でそれぞれ83.9%、95.7%であり、統計学的に有意な差は認めなかったが、高発現群で生存率が低下している傾向があった ( $p=0.1675$ )。5-year disease free survivalはそれぞれ40.8%、73.9%であり高発現群で有意に再発率が高かった ( $p=0.0210$ )。さらに、多変量解析では細胞質でのガレクチン-3の発現は独立した再発予測因子であることが示唆された ( $p=0.0120$ )。核内でのガレクチン-3の発現と overall survival および disease-free survival とは関連を認めなかった。

#### 【総括】

ガレクチン-3は細胞内での局在によってさまざまな働きがあると考えられている。正常舌扁平上皮に比べ舌癌細胞においてはガレクチン-3の発現が核内では減少していたのに対して、細胞質では発現の有意な増加を認めた。ガレクチン-3の核から細胞質への移動が舌扁平上皮の癌化に関与していることが示唆された。また舌癌患者における細胞質でのガレクチン-3の発現が高い群においては有意に再発率が高かった。細胞質でのガレクチン-3の発現が舌癌の悪性度と相関していることが示され、さらにガレクチン-3の発現は独立した舌癌の予後予測因子であった。細胞質でのガレクチン-3の発現を検討することにより再発の可能性を推察できると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

ガレクチン-3を高発現している乳癌および甲状腺癌細胞株にアンチセンス-ガレクチン-3を導入してその発現を抑制することにより、これら癌細胞の性質がどのように変化するか解析した。アンチセンス株とコントロール株を樹立し、親株とあわせて比較した。まず *in vitro* では、これらの細胞間に細胞増殖能の差は認めなかった。しかしアンチセンス株では細胞飽和密度、血清非依存性増殖、あるいは軟寒天培地における増殖といった悪性形質表現型がガレクチン-3発現の抑制程度に比例して減弱していた。さらに、*in vivo* では乳癌細胞をマウスの乳腺に移植すると、親株、コントロール株では腫瘍形成を認めたのに対して、アンチセンス株では腫瘍形成を認めなかった。これらの結果より、ガレクチン-3が癌細胞の悪性形質を維持するのに極めて重要な働きをしていることが示唆された。

次に舌癌でのガレクチン-3の発現様式について免疫組織学的手法を用いて検討した。まず癌細胞におけるガレクチン-3の局在の変化を調べた。癌細胞においてガレクチン-3の発現は正常細胞に比べて細胞質では増加しているが、逆に核内では発現が低下していることが明らかになった。ガレクチン-3の核から細胞質への局在の変化が舌扁平上皮の癌化に関与していることが示唆された。さらに舌癌細胞質でのガレクチン-3の発現が高かった群（高発現群）と低かった群（低発現群）の2群間の生存率を比較検討した。5-year overall survivalは高発現群、低発現群で統計学的に有意な差は認めなかったが、5-year disease free survivalはそれぞれ40.8%、73.9%であり高発現群で有意に低下していた。すなわち、舌癌患者における細胞質でのガレクチン-3の発現が高い群において有意に再発率が高かった。さらに多変量解析により細胞質でのガレクチン-3の発現は独立した再発予測因子であった。

本研究によりガレクチン-3が乳癌や甲状腺癌の悪性形質保持に重要な働きをしていることが示唆された。臨床的には舌癌において、細胞質でのガレクチン-3の発現が正常舌扁平上皮に比べ増加していることが明らかになり、その発現が悪性度と相関していることが示された。さらにガレクチン-3の発現は独立した舌癌の予後予測因子であった。これらの研究成果は学位の授与に値するものと考えられる。