The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	LRIG-1 provides a novel prognostic predictor in squamous cell carcinoma of the skin : an immunohistochemical analysis for 38 cases
Author(s)	種村, 篤
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45538
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名　種村　篤（たねむら　あつし）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　19301　号

学位授与年月日　平成17年3月25日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当

医学系研究科分子病態医学専攻

学位論文名　LRIG-1 provides a novel prognostic predictor in squamous cell carcinoma of the skin : an immunohistochemical analysis for 38 cases
（LRIG-1の皮膚有棘細胞癌における新規の予後決定因子としての可能性：38症例での免疫組織化学染色による解析）

論文審査委員　（主査）
教　授　片山　一朗

（副査）
教　授　細川　亙　　教　授　青笹　克之

論文内容の要旨

【目的】

Leucine rich repeats and Immunoglobulin-like domain 1（LRIG-1）はその細胞外領域に15のロイシンリッチリピートと3つのイムノグロブリンドメインを併せもつユニークなドメイン構造から成る1回貫通型膜蛋白である。1996年にレチノイン酸刺激でp19細胞に高発現する遺伝子として初めてcDNAがクローニングされたが、類似のドメイン構造を有する分子としてはショウジョウバエのKekkon-1とニューロトロフィンレセプターの一つであるTrkレセプターが存在するのみである。我々はLRIG-1の機能解析を行うためそのノックアウトマウスを作成し表現型を観察したところ、尻尾および頬部皮膚に尋常性乾癬に類似した強い表皮肥厚を呈することを確認した。このことよりLRIG-1は表皮細胞の増殖分化過程において重要な機能を有しているものと推測した。一方LRIG-1のホモログであるKekkon-1はその細胞外領域を介してEGFレセプターのシグナル伝達系を抑制することが報告されている。*lig-1*は3p14染色体上に存在するが、この部は多くの癌でしばしば欠失することが知られており、LRIG-1の癌細胞増殖への関与も推測される。これまで皮膚有棘細胞癌の予後関連因子として腫瘍の大きさ、深達度、組織学的な分化の有無などが知られているが、その浸潤状態や悪性度と関連した分子についての報告は少ない。我々は皮膚有棘細胞癌におけるLRIG-1の発現と悪性度の関連を検討すべく解析を行った。

【方法ならびに成績】

1996年から2004年までに当科を受診し、皮膚有棘細胞癌の診断に至った38症例についてそれらのパラフィン標本を用い、LRIG-1蛋白の発現を免疫組織化学染色にて検討した。まずLRIG-1蛋白の細胞外領域において2カ所抗原性・特異性の高いエピトープを検索し、各々の合成ペプチドにKLHを結合して家兎を免疫した。得られた血清をアフィニティー精製し、それぞれの部位を認識する2種類の特異抗体を作成した。これらの抗体を用いLRIG-1蛋白のマウスおよびヒト皮膚における発現を調べたところ、ともに毛包の外毛根鞘細胞と表皮基底細胞に強く発現しており、表皮幹細胞の局在に類似していた。皮膚有棘細胞癌を病理学的な分化度に応じて高分化群（n＝20）、未分化群（n＝18）に分け、それぞれにおけるLRIG-1の発現を観察した。なお両群間で年齢（mean＝64.31）、性別、発生

部位に差はみられなかった。その結果、高分化型では LRIG-1 が強発現するのに対し（19/20 例）、低分化型ではほぼ消失することがわかった（14/18 例）。そこで 38 例の皮膚有棘細胞癌症例に対し LRIG-1 の発現強度により強発現群（n＝23）と低発現群（n＝15）に分け、病理組織学的分類との関連性、リンパ節・遠隔転移の有無、局所再発の有無との相関につき単変量解析を行った。さらに生存率を Kaplan-Meier および Logrank 法にて比較した。その結果、各群の局所再発率に有意差はみとめなかったが、病理組織学的高分化群に有意に LRIG-1 が強く発現しており（$p<0.0001$）、また生命予後と相関がみられた転移率（$p=0.02$）、及び生存曲線において LRIG-1 強発現群で有意に予後良好な結果が得られた（$p=0.03$）。

【総括】

これまでの我々の研究により LRIG-1 は表皮細胞の増殖分化制御に重要な役割を果たすと考えられていた。最近 LRIG-1 が表皮細胞のみならず多くの細胞において、細胞内領域を介して C-cb1 をリクルートし EGF レセプターのユビキチン化に関わることが明らかにされた。一方ヒト有棘細胞癌細胞においては EGF レセプターの過剰発現が腫瘍の進展に関わることが知られており、LRIG-1 が EGF レセプターシグナル伝達系を抑制していると考えると、その発現低下により未分化で悪性度の高い腫瘍群になることが推測される。今回の研究結果は、臨床的にも LRIG-1 の免疫組織化学染色が皮膚有棘細胞癌の有用な補助診断となるとともに予後推測因子になると考える。

論文審査の結果の要旨

本研究は新規膜蛋白である LRIG-1 の皮膚有棘細胞癌における発現パターンを示し、その臨床的有用性について初めて報告したものである。LRIG-1 は 15 ロイシンリッチリピートと 3Ig ドメインを併せもつユニークなドメイン構造をもつ 1 回貫通型膜蛋白である。LRIG-1 の発現は中枢神経系・肺・胸腺・皮膚など多くの臓器で確認されるが、その欠失マウスでは頬部・尻尾に限局したヒト尋常性乾癬に類似した表現型を示した。また in situ hybridyzation 法および免疫蛍光染色にて表皮での LRIG-1 の発現が主に基底細胞と毛包漏斗部という、より静穏な細胞に限局していることがわかり、LRIG-1 が表皮細胞における増殖分化制御に関与すると推測された。最近 LRIG-1 が ErbB レセプターファミリーの一つである EGF レセプターシグナルの抑制分子である可能性が報告されている。

これまで皮膚有棘細胞癌の浸潤や悪性度と関連した分子についての報告は少なく、その中でも EGF レセプターの過剰発現が腫瘍の進展に寄与することが知られている。本研究では LRIG-1 の特異抗体を作成し、38 症例のパラフィン標本を用いた免疫組織化学染色を行った。その結果病理組織学的に高分化型の腫瘍細胞ではむしろ発現上昇している一方で、未分化型ではほぼ消失しており強い相関がみられた。さらにこれらの症例での遠隔転移の有無、及び生命予後にも有意な相関を示した。皮膚有棘細胞癌では LRIG-1 の EGF レセプターシグナル伝達抑制による腫瘍進展の制御機構が考えられ、今後臨床的に新しい予後因子の可能性を示唆したものである。

以上より学位の授与に値すると考える。