OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Aberrant Expression of Connexin26 is Associated with Lung Metastasis of Colorectal Cancer
Author(s)	江角, 晃治
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49046
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

【50】

氏　　名	江角晃治（えずみこうじ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　２１８４０　号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Aberrant Expression of Connexin 26 is Associated with Lung Metastasis of Colorectal Cancer （Connexin26 の異常発現は大腸癌の肺転移に関連する）
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　〕

Connexin26（Cx26）は細胞間物質移送に働く gap junction の channel 構成蛋白であり、ヒトの腫瘍においては従来癌抑制遺伝子のように考えられていたが、近年、Cx26 がマウスの肺転移モデルにおける key 分子であることが示された。すなわちメラノーマ細胞 B16 のサブラインである BL6（静脈注射モデルでも皮下腫瘍モデルでも肺転移を起こす株）と F10（静脈注射モデルでしか肺転移を起こさない株）との遺伝子的差異が Cx26 であり、F10 に Cx26 遺伝子を導入すると皮下腫瘍からでも肺転移を起こすようになるという。また、Cx26 は肺癌や乳癌などの予後因子となることも相次いで報告され、癌の転移・再発における役割が注目されている。本研究では、Cx26 の大腸癌の転移に果たす役割を明らかにするために、大腸癌の原発巣とその転移巣（肝、肺、リンパ節）における Cx26 の発現を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

・1995 年から 2001 年に切除された大腸腺腫（25 例）、大腸癌（167 例）、転移巣（リンパ節転移巣：56 例、肝転移巣：14 例、肺転移巣：24 例）を対象に Cx26 蛋白の発現を検討した。

・Cx26 抗体を用いた免疫染色では大腸粘膜、大腸腺腫においては Cx26 蛋白は主に細胞膜に発現した。一方、癌では細胞膜よりもむしろ細胞質での Cx26 蛋白の蓄積がみられ、このような局在の変化は早期癌の段階から認められた。細胞質と膜成分を分離した western blot 解析でも、Cx26 蛋白に相当するバンドは正常粘膜では膜分画に、癌組織では主として細胞質分画にみられた。

・Cx26 蛋白の異常発現を示す腫瘍細胞の割合は、大腸癌 167 例を平均すると 49.5±35.5%であった。免疫染色による癌組織での Cx26 陽性細胞率と western blot 法によって検出された Cx26 蛋白のバンドの程度とはよく合致しており、定量 RT-PCR 法による RNA レベルでの発現量とも相関していた。

・臨床病理学的事項との比較検討では、Cx26 蛋白は組織学的分化度が低い大腸癌組織や、脈管侵襲の強い例で有意に高い発現を示した。

・再発予後解析では Cx26 の高発現症例は治癒切除後の無再発生存期間（Disease-free survival）や、肺転移に特化した無再発生存期間（Lung metastasis-Free Survival）の短縮を認め、それぞれ有意に予後不良であった。
・転移巣における Cx26 発現は、肝転移巣：38.5±41.4%、リンパ節転移巣：56.8±34.1%、肺転移巣：81.6±13.6%であり、肺転移巣で有意に高値であった。
・同一症例での原発巣と肺転移の比較においても、肺転移巣（83.0±14.3%）は原発巣（65.2±22.4%）より有意に Cx26 蛋白の高発現を示した。

〔 総 括 〕

Cx26 蛋白を高発現する大腸癌は静脈侵襲を来たしやすく肺転移を起こすものが多い。逆に肺転移巣を調べると平均して 80%以上の転移細胞が Cx26 陽性であり、原発巣で Cx26 陽性の腫瘍細胞が血行性に肺に到達して転移巣を形成する可能性が考えられる。本研究により Cx26 が大腸癌の肺転移形成に重要な役割を演じている可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Connexin26（Cx26）は細胞間物質移送に働く gap junction の構成蛋白であり、近年メラノーマの肺転移との関係や、肺癌や乳癌の予後因子として注目されている。本研究では、Cx26 の大腸癌の転移に果たす役割を明らかにするために大腸癌の原発巣とその転移巣（肝、肺、リンパ節）における Cx26 の発現を検討した。

Cx26 蛋白を高発現する大腸癌組織は、分化度が低く脈管侵襲が強い特徴がみられた。更に Cx26 高発現群では無再発生存期間の有意な短縮、特に肺転移に関する無再発生存期間の短縮を認めた。一方、転移巣における Cx26 発現率は、肝・リンパ節では多様であったが、肺転移巣においては概して高値であり、同一症例における原発巣との比較においても肺転移巣は Cx26 蛋白の高発現を示した。

これらの所見は Cx26 蛋白が大腸癌の肺転移に積極的な役割を果たす可能性を示唆する。Cx26 の特異的阻害剤は実験的転移を抑制することが知られており、本研究の結果は、将来大腸癌肺転移に対する効果的な治療薬の開発に繋がる可能性があり学位に値すると認める。