



Title	Association of Connexin26 Expression with Aggressive Phenotype in Human Breast Cancers and Thyroid Cancers
Author(s)	直居, 靖人
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49917">https://hdl.handle.net/11094/49917</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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

【67】

氏 名	なお 直 居 靖 と 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 7 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Association of Connexin26 Expression with Aggressive Phenotype in Human Breast Cancers and Thyroid Cancers (Connexin26 の発現はヒト乳癌・甲状腺癌の悪性度と関連する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野口眞三郎 (副査) 教 授 青笹 克之 教 授 森 正樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

近年、細胞間 GAP junction の構成蛋白質である Connexin26 (Cx26) が、マウスメラノーマ細胞の血管浸潤に関与することが示された。メラノーマ細胞の Cx26 と血管内皮細胞の Cx43 の間に異型 GAP junction が形成され浸潤が促進する可能性が示唆された。ヒト肺扁平上皮癌では Cx26 発現群が非発現群と比して有

意に予後が増悪することが示された。ヒト乳癌でも Cx26 が発現していることが報告されており、Cx26 陽性乳癌では癌の浸潤転移が促進されると考えられた。そこで本研究では、Cx26 の発現を免疫組織学的に解析し、ヒト乳癌の脈管浸潤および予後との関連を検討した。同時にヒト甲状腺癌についても同様の検討を行った。

〔 方 法 な ら び に 成 績 〕

当院にて手術した乳癌 152 例（浸潤性乳管癌）、甲状腺癌 80 例（乳頭癌 69 例、濾胞癌 11 例）、甲状腺濾胞腺腫 22 例を対象とした。腫瘍組織のパラフィン切片を用いて Cx26 の免疫組織学的染色を施行した。Cx26 は 51.3% (78/152) の乳癌および 47.5%(乳頭癌 33/69、濾胞癌 5/11、計 38/80)の甲状腺癌に発現が認められた。一方、濾胞腺腫では全例において Cx26 の発現が認められなかった。

(1) 乳癌

乳癌では、Cx26 の発現は腫瘍径 (P=0.013)、組織学的異型度 (P=0.043) と有意に相関し、Cx26 発現乳癌の予後は不良であった (P<0.001)。多変量解析においても Cx26 は独立した予後因子になり得ることが示された (P=0.048)。血管（抗 CD34 抗体）およびリンパ管（抗 CD34 抗体）浸潤と Cx26 の発現との関連を検討したところ、血管浸潤の頻度は Cx26 陽性乳癌 (5.1%, 4/78)が Cx26 陰性乳癌 (1.4%, 1/74)よりも高い傾向を認めた。リンパ管浸潤の頻度は Cx26 陽性乳癌 (39.7%, 31/78)が Cx26 陰性乳癌 (14.9%, 11/74)よりも有意に高かった (P = 0.001)。

(2) 甲状腺癌

甲状腺癌では、Cx26 の発現は腫瘍径 (p = 0.028 ; 乳頭癌)、リンパ節転移 (p = 0.053 ; 乳頭癌、p = 0.035 ; 濾胞癌)、および腺内播種 (p = 0.048 ; 乳頭癌)と有意に相関した。血管（抗 CD34 抗体）およびリンパ管（抗 CD34 抗体）浸潤と Cx26 の発現との関連を検討したところ、リンパ管浸潤の頻度は Cx26 陽性甲状腺癌 (6.1%, 2/33)が Cx26 陰性甲状腺癌 (0%, 0/36)よりも高い傾向を認めた。

〔 総 括 〕

乳癌および甲状腺癌においては、Cx26 の発現は腫瘍の悪性度を表す指標と相関することを示した。また Cx26 発現乳癌は有意に予後が悪く、多変量解析の結果からも Cx26 が独立した新規の予後因子として臨床上有用である可能性が示唆された。

癌細胞における Cx26 の発現は、これまで大腸癌や肺扁平上皮癌で報告されてきたように、乳癌および甲状腺癌においても主に細胞質にその発現が認められた。Cx26 の細胞質における発現は細胞間 GAP junction の機能喪失を示し、癌細胞の浸潤の促進に寄与しているものと考えられた。Cx26 陽性癌細胞の腫瘍組織内での局在に関しては、乳癌、甲状腺癌ともに Cx26 が腫瘍中心部の癌細胞では発現が弱いものの、腫瘍辺縁の浸潤部の癌細胞ではより強く発現している傾向が認められた。これらのことから腫瘍辺縁の浸潤部位において Cx26 陽性の癌細胞は脈管に浸潤しやすい傾向にあり、その結果リンパ節転移や遠隔転移を促進するものと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

近年、細胞間GAP junctionの構成蛋白質であるConnexin26 (Cx26) が、マウスメラノーマ細胞の血管浸潤に関与することが示され、ヒト乳癌ではCx26が発現していることが報告された。そこで、本申請者はCx26の発現（免疫組織学的に解析）とヒト乳癌（152例）の脈管浸潤および予後との相関を検討した。同時に、ヒト甲状腺癌（乳頭癌/濾胞癌80例、濾胞腺腫22例）についても同様の検討を行った。その結果、Cx26は51.3% (78/152) の乳癌および47.5% (38/80) の甲状腺癌で発現が認められた。一方、濾胞腺腫では全例においてCx26の発現が認められなかった。乳癌では、Cx26の発現は腫瘍径、組織学的異型度、およびリンパ管浸潤と有意に相関し、Cx26発現乳癌の予後は不良であった。また、甲状腺癌では、Cx26の発現は腫瘍径、リンパ節転移、および、腺内播種と有意に相関した。

Cx26が乳癌および甲状腺癌の悪性度と相関すること、更には、新規の予後因子として臨床上有用である可能性を示した本研究は学位に値すると考える。