

Title	Overexpression of connexin 26 in carcinoma of the pancreas
Author(s)	姜, 永範
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58150">https://hdl.handle.net/11094/58150</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

## 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がマウスの肺転移形成モデルにおける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(静脈注射モデルでのみ肺転移を起こす株)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、近年Cx26は肺癌や乳癌などの予後因子となることも報告され、がんの転移・再発における役割が注目されている。本研究では、消化器全般(胃癌、食道癌、大腸癌、肝細胞癌、膵癌)におけるCx26の発現を免疫組織染色により調べ、特にCx26発現が顕著であった膵癌では症例数を追加して検討した。

### 〔 方法ならびに成績 〕

4 $\mu$ mに薄切したパラフィン包埋切片に対し抗Cx26モノクローナル抗体(Zymed Lab. Inc.)を用いてアビジン-ビオチンコンプレックス法による免疫染色を行った。胃癌では8例中5例(62.5%)、食道癌では8例中6例(75.0%)、大腸癌では8例中7例(87.5%)、肝細胞癌では8例中0例(0%)、膵癌では8例中7例(87.5%)に主として細胞質にCx26蛋白の発現を認めた。一方、肝細胞癌の非癌部や胃・食道・大腸の正常上皮、膵腺房細胞、膵管ではCx26蛋白の発現はほとんど認めず、膵島細胞においてのみ中等度の発現を認めた。

上記消化器癌の中で、特に強い染色強度を示した膵癌について1995年から2003年に切除された膵癌43例を対象にCx26蛋白の発現を追加検討した。Cx26蛋白発現強度をStrong、Weak、Noneの3段階に分けて癌部でのCx26発現を評価した。その結果、Strongは30例(70%)、Weakは6例(14%)、Noneは7例(16%)であった。また染色強度と陽性細胞率は相関し、Strong症例の陽性細胞率は80-100%、Weak症例のそれは50-80%であった。

- ・ Strong症例(30例)とWeakとNoneを合わせた症例(13例)の2つのグループに分け、Cx26発現と性別、腫瘍の局在(膵頭部、体尾部)、腫瘍サイズを含めた局所進展度、リンパ節転移、病气などの臨床病理学的パラメーターとの関係を検討したが、有意な関連性は認められなかった。
- ・ 組織型との検討では、Cx26蛋白は膵癌の大部分を占める腺癌では、高分化型9/12(75%)、中分化型17/25(68%)、低分化型4/4(100%)と高分化型～低分化型まで広く強発現を示した。

### 〔 総 括 〕

今回われわれは膵癌や、胃癌、食道癌、大腸癌などの消化器癌においてCx26蛋白が高頻度に発現することを明らかとした。特に膵癌では組織型や進行度によらず70%の症例で強発現を示し、Cx26が膵癌の新しいバイオマーカーとなる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

Connexin26(Cx26)蛋白は細胞間物質移送に働くgap junctionの構成蛋白であり、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。しかし近年、Cx26の癌遺伝子的な役割が注目されている。本研究では、消化器全般(胃癌、食道癌、大腸癌、肝細胞癌、膵癌)におけるCx26の発現を免疫組織染色により調べ、特にCx26蛋白発現が顕著であった膵癌では症例数を追加して検討した。その結果肝細胞癌ではCx26蛋白発現はみられなかったが、胃癌、食道癌、大腸癌、膵癌ではCx26蛋白の発現亢進を認めた。膵癌においては発現強度と陽性細

【131】

氏 名	姜 永 範
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 1 4 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 7 月 1 6 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	Overexpression of connexin 26 in carcinoma of the pancreas (膵癌におけるコネキシン26蛋白の過剰発現)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 正 樹 (副査) 教 授 月 田 早 智 子 教 授 野 口 眞 三 郎

胞率は有意に相関した。定量PCRでは膵癌の腫瘍部は正常部に比べ有意なCx26mRNA発現の亢進を認めた。また膵癌では組織型によらず高頻度にCx26蛋白の強発現を示し、周辺臓器への浸潤を示すT3、T4腫瘍で高発現の傾向を認めた。

本研究では消化器癌に全般におけるCx26蛋白発現について明らかとした。特に膵癌での顕著なCx26発現を明らかとしたことは今後Cx26が膵癌に対する分子標的となる可能性を示唆し、学位に値すると考える。