

論 文 要 旨

Expression of Osteopontin in Esophageal Squamous Cell

Carcinoma

〔 食道扁平上皮癌における Osteopontin 蛋白発現の意義 〕

喜多 芳昭

【序論および目的】

オステオポンチン(Osteopontin ; OPN)は、分子量約 34kDa の分泌型リン酸化糖蛋白であり、元来骨基質の主要な構成蛋白として同定され、骨芽細胞・血管内皮細胞・白血球・マクロファージ等で発現が確認されている。また、多彩な機能を有する細胞外マトリックス蛋白でもあり、癌細胞の浸潤・転移・遊走能に関係すると報告されており、乳癌、肺癌、前立腺、胃癌、大腸癌で発現が確認されている。

以前の教室の研究で、laser microdissecton を用いて腫瘍細胞のみの mRNA を抽出後、oligonucleotide microarray を施行した結果、OPN が食道扁平上皮癌で高発現している遺伝子の 1 つとして同定した。さらにその後の microarray を用いた研究で、転移リンパ節内の腫瘍細胞で原発巣の腫瘍細胞より高い OPN mRNA の発現を確認している。しかし食道扁平上皮癌における OPN 蛋白の発現の臨床的意義はいまだ未明である。本研究は、食道扁平上皮癌の OPN 蛋白の発現を調べ、臨床病理学的因子・予後との関連性を検討した。

【材料および方法】

インフォームド・コンセントの得られた 1987 年から 1998 年までに根治切除された食道扁平上皮癌症例 (術前放射線化学療法施行症例は除く) 175 例を対象とした。術後観察期間の中央値は 28 ヶ月(1~175 ヶ月)であった。

腫瘍部における OPN 蛋白の発現は、抗 OPN マウスモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的染色により評価後、10%以上の癌細胞染色を陽性、10%未満の癌細胞染色を陰性と判断した。対象の 175 例を OPN 発現陽性群と陰性群の 2 群に分類し、TNM 分類の第 6 版に基づき、臨床病理学的因子との関係を検討した。統計学的評価は χ^2 検定で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

生命予後解析は Kaplan-Meier 法を用い、生命予後曲線を作成し、統計学的評価は log-rank test で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。予後因子解析においては単変量、多変量解析ともに、Cox 比例ハザードモデルを用いた検定を行った。

【結果】

- 1) 食道扁平上皮癌切除症例 175 例中 84 例 (48%) で OPN 蛋白発現陽性であった。
- 2) OPN 蛋白発現と臨床病理学的因子との検討で、OPN 蛋白発現陰性群より OPN 蛋白発現陽性群において、リンパ節転移 ($p=0.0015$)、臨床病期 ($p=0.0333$)、リンパ管侵襲 ($p=0.0001$) の頻度が有意に高率であった。
- 3) OPN 蛋白発現陰性群と比較して OPN 蛋白発現陽性群は有意に予後不良であった ($p=0.0354$)。
- 4) 本研究の食道扁平上皮癌における独立予後因子は深達度、リンパ節転移、静脈侵襲で、OPN 蛋白の発現は独立予後因子とはならなかった。

【結論及び考察】

本研究では免疫組織学的染色により、食道扁平上皮癌における OPN 蛋白の発現と臨床病理学的因子や生命予後との関係を解析した。食道扁平上皮癌における OPN 蛋白の発現率は腫瘍細胞の 48% であり、他臓器腫瘍の OPN 蛋白発現率が 33.3-70.0% であることを考慮すると、多臓器腫瘍と発現率はほぼ同等と考えられた。本研究では食道扁平上皮癌の OPN 蛋白の発現はリンパ節転移やリンパ管侵襲と有意に相関していた。過去の報告によると、OPN 蛋白の発現は非小細胞肺癌で腫瘍径、リンパ節転移、臨床病期と有意に相関しており、低分化型胃癌ではリンパ行性転移と相関が認められている。また食道扁平上皮癌では血清中の OPN 蛋白がリンパ節転移と相関するという報告がある。これらの結果を考慮すると、各悪性腫瘍における OPN 蛋白の発現は、発癌より腫瘍の転移に深く関与すると推測された。

OPN 蛋白が腫瘍の転移に関与する分子的メカニズムは完全には解明されていないが、いくつかの報告がある。OPN 蛋白は様々な細胞の接着を援助し、腫瘍細胞の遊走を促進する。OPN 蛋白はアミノ酸配列中に RGD (arginine-glycine-aspartic acid) 細胞接着ドメインを有しており、RGD 依存性インテグリンと結合することで接着や増殖などの機能を発現する。さらに OPN はいくつかの細胞受容体に結合し、腫瘍形成・細胞接着・細胞遊走・転移を促進する signaling pathway を刺激し、その下流において細胞周期やアポトーシスを妨げ、細胞生存を援助していると推測されている。

OPN 蛋白の発現は単変量解析においては予後因子であったが、多変量解析においては、腫瘍深達度、リンパ節転移、静脈侵襲と同等の独立予後因子にはならなかった。しかし、本研究の知見から、食道扁平上皮癌における OPN 蛋白の高発現はリンパ節転移を介した生命予後と関連し、リンパ管への腫瘍進展、遊走に重要な働きを持つと考えられた。

以上より、食道扁平上皮癌における OPN 蛋白の発現は、診断や予後予測のマーカーとしての可能性が示唆された。 (British Journal of Cancer, 95 (5):634-8, 2006 年掲載)