

氏 名	小 島 史 好
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 (論) 第 3 7 7 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Claudin expression profiles in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma (エプスタイン-バーウイルス関連鼻咽頭癌におけるクラウジン発現の検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 大 路 正 人 副 査 教 授 前 川 聡 副 査 教 授 山 本 学

論文内容要旨

*整理番号	381	氏名	こじま 史好 小島 史好
学位論文題目	Claudin expression profiles in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma (エプスタイン-バールウィルス関連鼻咽頭癌におけるクラウジン発現の検討)		
<p>【目的】</p> <p>Tight junction は細胞間接触部の特殊化した領域であり、細胞の極性、接着、配列、透過性の維持に重要な役割を果たしている。Claudin は最近同定された、上皮や内皮細胞の tight junction の構造的かつ機能的な成分であり、tight junction の機能に重要な役割を果たしている。Claudin は 24 種類のタンパクからなる family で、異なった上皮細胞に様々な claudin が発現しており、多くの組織は複数個の claudin タンパクを発現している。Claudin の発現の変化や消失が腫瘍発生や腫瘍の進展に重要な役割を果たしているといわれている。</p> <p>鼻咽頭癌(NPC)は上気道に発生する癌の 3.7%を占める扁平上皮癌であり、角化型と非角化型に亜分類され、非角化型 NPC の全例が Epstein-Barr virus(EBV)感染と関連している。本研究において EBV 関連非角化型 NPC の claudin 発現を検討し、その発現パターンを他部位の扁平上皮癌と比較し、またその治療標的となる可能性について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>1995 年から 2009 年に滋賀医科大学付属病院、京都第一赤十字病院、京都第二赤十字病院にて、非角化型 NPC と診断した 18 例に対して、EBV encoded early RNA in situ を施行し、その陽性像を確認した上で、免疫組織化学的に、claudin-1、-2、-3、-4 の発現を半定量的に 0-5 とスコア化した。</p> <p>【結果】</p> <p>EBV 関連非角化型 NPC18 例中、claudin-1、-2、-3、-4 の陽性件数はそれぞれ 18(100%)、0(0%)、10(%)、18(100%)であった。Claudin-1 は 61%がびまん性に発現し、平均スコアは 4.6 であった。Claudin-3 の発現強度は様々で、9 例がスコア 1 から 4 と評価され、1 例のみがスコア 5 であった(平均スコア 1.8)。Claudin-4 の平均スコアは 3.9 であった。</p>			

【考察】

扁平上皮癌の発生過程で生じる分子レベルの変化は各臓器により異なっており、各臓器に発生する扁平上皮癌が発現する claudin はそれぞれ異なっている。舌の扁平上皮癌は claudin-1 を強く発現し、claudin-4 は中等度に発現している。ほぼ全ての食道扁平上皮癌は claudin-1 を発現する一方、claudin-3、-4 はそれぞれ 17.3%、18.9%のみ強陽性であったと報告されている。皮膚扁平上皮癌は角化した腫瘍細胞には claudin-1、-4 がともに強く染まるのに対し、非角化腫瘍細胞では claudin 発現は様々で、claudin-4 の発現は減少あるいは消失している。以上の結果より、claudin-1 は舌、食道、皮膚、EBV 関連非角化型 NPC において発現しているが、claudin-2、-3、-4 の発現は様々であり、その発現パターンは腫瘍の発生部位に依存している。Claudin 発現の違いは各部位における扁平上皮癌の発生のメカニズムの違いと関係していると思われる。

治療法の進歩により、EBV 関連非角化型 NPC の生存率は上昇しているが、しばしばリンパ節転移や遠隔転移を起こし、初発時の 5-11%に既に遠隔転移を認め、経過中に半数以上が骨、肺、肝などに遠隔転移を起こす。従って遠隔転移例の生存率の向上のために更なる治療法の開発が必要とされている。

Claudin-3、-4 は正常臓器で発現しており、大腸、直腸、乳腺、卵巣、前立腺、膵臓といった臓器に発生した癌で過剰に発現している。claudin-3、-4 は cytotoxic Clostridium perfringens enterotoxin(CPE)に対する受容体であり、CPE は膜透過性を亢進することにより、claudin-3、-4 を発現する腸上皮を障害し、浸透圧平衡を消失させ、細胞融解、細胞死に導くことが知られている。CPE は claudin-3、-4 を発現する細胞に特異的かつ急速に細胞融解を引き起こすので、最近 CPE は claudin-3、-4 を発現する悪性腫瘍に対する分子標的治療の標的分子として話題に上っている。本研究で我々は 18 例中 10 例の EBV 関連非角化型 NPC が claudin-3、-4 両者を発現し、全例で claudin-4 が発現したことから、CPE 治療は EBV 関連非角化型 NPC のリンパ節転移や遠隔転移のコントロールのための有効な治療法となる可能性がある。

【結論】

Claudin 発現パターンは腫瘍発生部位により異なり、各部位における扁平上皮癌発生のメカニズムの違いとの関連が示唆された。また EBV 関連非角化型 NPC は claudin-3、-4 を全例発現していることから、これらを標的とした分子標的治療が今後期待できる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	381	氏名	小島 史好
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>非角化型鼻咽頭癌全例で Epstein-Barr Virus (EBV) の関与を認め、claudin-1, -4 に対しては広く陽性細胞を認め、claudin-3 は陰性のものから陽性細胞を広く認めるものまで様々であり、claudin-2 は全て陰性であった。</p> <p>扁平上皮癌における Claudin 発現パターンは臓器毎に異なり、腫瘍発生のメカニズムの相違が関与しているものと推察された。</p> <p>EBV 関連鼻咽頭癌における Claudin 発現パターンは EBV 関連胃癌とは異なり、EBV 発癌に伴う claudin 発現パターンの修飾には、個々の細胞種に固有の因子が関与していることが示唆された。</p> <p>EBV 関連非角化型鼻咽頭癌は Clostridium perfringens enterotoxin (CPE) に対する受容体を有する claudin-3 あるいは -4 を全例発現しており、将来的に CPE を用いた分子標的治療が適応できる可能性がある。</p> <p>本論文は、EBV 関連非角化型鼻咽頭癌の claudin 発現パターンが、他臓器の EBV 非関連扁平上皮癌とは異なる発現プロフィールを有する事を明らかにし、腫瘍発生のメカニズムがその発現パターンに関与していることを示唆するとともに、claudin を標的とした新たな治療の適応の可能性について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士(医学)の学位授与に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 598 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 23 年 1 月 26 日)</p>			