

論 文 要 旨

Immunohistochemical analysis of Nanog expression and status of
epithelial-to-mesenchymal transition in pulmonary sarcomatoid carcinoma
(肺肉腫様癌における Nanog 発現と上皮間葉移行との免疫組織化学的解析)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村 昌作 教授)

玉置 岳史

【はじめに】

肺肉腫様癌は肉腫様分化を示す低分化な非小細胞肺癌の組織亜型である。肺肉腫様癌の肉腫様分化は上皮間葉移行を介して生じると考えられている。上皮間葉移行とは上皮細胞が間葉系細胞の形質を獲得するプロセスであり、上皮間葉移行を誘導された上皮細胞は、接着能の喪失、細胞極性の変化、細胞骨格の変化、ケラチン型からビメンチン型フィラメントへの発現転換を起こす。上皮間葉移行プロセスの調節には、E-cadherin、vimentin などの細胞表面蛋白や、Snail ファミリーを含めた転写因子などの様々な分子が関与する。近年、多能性幹細胞を調節する Nanog が上皮間葉移行プロセスにも密接に関与することが示された。Nanog とは胚性幹細胞の多能性や自己複製能の維持のために必要な遺伝子であり、Nanog の発現亢進が癌幹細胞の自己複製能にも関与することが報告されている。さらに、Nanog の発現が肺癌を含めた多様な癌腫での上皮間葉移行にも密接に関与することが示されている。しかし、肺肉腫様癌での Nanog の発現を評価した過去の報告は存在しない。我々は肺肉腫様癌における上皮間葉移行プロセスの状態と Nanog の発現レベルとの関連を明らかにするために本研究を実行した。

【研究方法】

我々は、2006年12月から2010年12月までの期間に関西医科大学附属滝井病院および枚方病院において組織学的に診断された肺肉腫様癌患者の臨床背景を後方視的に調査し、上皮間葉移行に関連する分子と Nanog の発現を調べるためにホルマリン固定した組織サンプルを用いて免疫組織化学的な解析を行った。対照群には臨床的な特徴を適合させた肺腺癌患者を無作為に抽出した。免疫組織化学では腫瘍細胞での E-cadherin、vimentin、Snail-1/Snail-2、リン酸化 P38MAP キナーゼ、Nanog の発現を光学顕微鏡にて観察した。免疫組織化学の結果は、反応陽性細胞の割合と発現強度によって半定量化したスコアを用いて評価した。

【結果】

この研究には、12名の肺肉腫様癌（女性4名、男性8名）を登録した。平均年齢は65歳（36～79歳）、病期はIB期1名、IIB期1名、IIIA期1名、IV期8名であった。免疫組織化学での E-cadherin の発現スコアは肺腺癌群よりも肺肉腫様癌群において有意に低かった ($p < 0.0001$)。vimentin の発現スコアは肺腺癌群よりも肺肉腫様癌群において有意に高かった ($p < 0.0001$)。これより、肺肉腫様癌での上皮間葉移行プロセスの亢進を確認した。しかし、細胞質 Nanog の発現スコアは肺腺癌群よりも肺肉腫様癌群において有意に低かった ($p < 0.0001$)。肺肉腫様癌患者の全生存期間は、肺腺癌患者よりも有意に短かった（生存期間中央値 7.0 ヶ月 vs 35.6 ヶ月、 $p = 0.0256$ ）。しかし、Nanog の発現状況による有意な生存期間の違いはなかった ($p = 0.4416$)。

【考察】

我々の研究は肺肉腫様癌での Nanog の発現を評価した最初の報告である。我々

の結果では、肺腺癌と比較して肺肉腫様癌では上皮間葉移行プロセスが明らかに促進されていたが、肺肉腫様癌での細胞質 Nanog の発現は逆に抑制されていた。この結果の解離より我々は肺肉腫様癌での上皮間葉移行プロセスにおいて Nanog は重要な役割を果たしておらず、Nanog 以外の細胞内経路が制御している可能性がある」と結論した。肺癌での Nanog の役割を明らかにするためには更なる探求が必要である。