



# 腺様嚢胞癌におけるE-カドヘリンと $\alpha$ -カテニンの発現 : 光顕と電顕による免疫組織化学的研究

李, 進彰  
寺延, 治

---

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 58(4):273-287

(Issue Date)

1998-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00177403>



# 腺様嚢胞癌における E-カドヘリンと $\alpha$ -カテニンの発現

## — 光顕と電顕による免疫組織化学的研究 —

神戸大学医学部口腔外科学講座 (指導: 島田 桂吉教授)

李 進 彰, 寺 延 治

(平成10年1月28日受付)

### 要 約

ヒトの口唇腺と口腔原発腺様嚢胞癌における E-カドヘリンおよび  $\alpha$ -カテニンの発現を免疫組織化学的に光顕と電顕で観察した。光顕的に、口唇腺の腺房や導管では細胞同士の境界線上に E-カドヘリンと  $\alpha$ -カテニンの免疫反応が認められたが、管腔面や基底面には認められなかった。腺様嚢胞癌では篩状型、管腔型、索状型のすべてにおいて、細胞同士が接する境界線上に E-カドヘリンの反応が見られたが、 $\alpha$ -カテニンの反応は篩状型では減弱していた。電顕による観察では、口唇腺の腺房や導管を構成する細胞は、外側面では接着複合体やデスモゾーム、指状突起嵌合によって互いに結合しており、基底面では指状突起嵌合で筋上皮細胞と結合していた。そして E-カドヘリンの免疫反応は細胞同士が接する細胞膜に沿って一様に発現していた。篩状型、管腔型、索状型のすべての腺様嚢胞癌を構成する細胞は、大型の不整な核と狭い細胞質を持っていた。このうち管腔型では指状突起嵌合と多くのデスモゾームで細胞同士が結合していたが、篩状型では細胞突起の先端だけで、索状型では平滑な面と少数のデスモゾームで細胞同士が結合していた。これらの癌細胞にも細胞膜に沿って E-カドヘリンの発現が認められた。腺様嚢胞癌の中でも特に篩状型や索状型は浸潤や転移を起こしやすいと言われている。E-カドヘリンはカテニンやアクチン細糸との相互作用を通して細胞同士の接着能を発揮し、癌細胞の浸潤性や転移能を決定する上で重要な役割を演じていると考えられている。今回の観察結果は、腺様嚢胞癌の細胞膜上に発現している E-カドヘリンが、細胞間の密な接合を生み出す上で十分に機能していないことを示唆している。

### 緒 言

各種の接着分子を介する細胞同士、あるいは細胞と細胞外基質との接着は、組織発生や器官再生のみならず、細胞の生理機能にも重要な役割を演じている。例えば増殖や分化、運動、移動など、細胞の基本的活動には細胞同士あるいは細胞-細胞外基質の接着が重要な意味を持っており、接着分子を介した細胞内情報伝達機構がこれらを制御していると考えられている<sup>1)</sup>。接着分子の中でも1977年に竹市<sup>2)</sup>によって発見されたカドヘリンは、膜の裏打ち蛋白であるカテニンを介して細胞内のアクチン細糸と繋がっており、Ca-依存性の同種選択的接着因子として、上皮細胞同士の接着に重要な働きをしていると考えられている。さらにカテニンは  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の3つの分子種に分類される<sup>3)</sup>。

癌細胞が浸潤したり転移するときには、癌細胞が原発巣から解離しなければならない。この解離には上皮細胞の接着帯 zonula adherens に存在する E-カドヘリンの機能異常が重要な意味を持っていると言われている<sup>4,5,6,7)</sup>。口腔腫瘍のうち、扁平上皮癌における E-カドヘリンの発現と癌細胞の浸潤や転移との関係を調べた報告は多い。榊ら<sup>8)</sup>は4型に分類されるびまん性浸潤様式を示す症例では、E-カドヘリンの発現が減弱し、かつ不均一な発現を呈する傾向があると報告している。また E-カドヘリンの発現が減弱したり消失したもので、所属リンパ節への転移が起きやすいと報告している<sup>9,10)</sup>。さらに最近では E-カドヘリンだけでなく、 $\alpha$ -カテニンの発現をも口腔扁平上皮癌の予後に結びつけて考察した報告も見られる<sup>11)</sup>。しかし急速に増殖し、早期から浸潤・転移を起こす扁平上皮癌とは違って、増殖が比較的緩慢で長期の経過をたどる腺様嚢胞癌における E-カドヘリンの発現様式を報告しているのは Yamada らだけである<sup>12,13)</sup>。そこで

Key words: Adenoid cystic carcinoma (腺様嚢胞癌), E-cadherin (E-カドヘリン),  $\alpha$ -catenin ( $\alpha$ -カテニン), Electron microscopy (電子顕微鏡), Adhesion molecule (接着分子)

今回われわれは、2例のヒト正常唾液腺（口唇腺）と5例の口腔原発腺様嚢胞癌を用いて、E-カドヘリンおよび $\alpha$ -カテニンの発現を免疫組織化学的に光顕と電顕で観察し、腺様嚢胞癌の臨床像とE-カドヘリンの発現との関係を検索した。

## 材料と方法

### (1) 症例

本研究では、下口唇粘液嚢胞の手術時に採取した2例の下口唇腺（表1）と5例の腺様嚢胞癌を用いた。

腺様嚢胞癌組織は1995年～1997年の3年間に、神戸大学医学部附属病院口腔外科およびその関連施設を受診した口腔原発の新鮮症例から得られたもので、原発部位は口底1例、口蓋1例、下顎歯肉1例、上顎歯肉2例であった（表2）。なおTNM分類は1987年のUICC分類に従った。

表1 対象症例（下口唇腺）

症例	年齢	性別	部位
1	8	男	下口唇
2	40	女	下口唇

表2 対象症例（腺様嚢胞癌）

症例	年齢	性別	原発巣	TNM分類	主な組織型	予後
A	59	男	口底	T2NOM1	cribriform	担癌生存
B	37	女	上顎歯肉	T2NOMO	cribriform	NED
C	46	男	口蓋	T4NOMO	tubular	NED
D	46	男	下顎歯肉	T4NOMO	trabecular	NED
E	78	女	上顎歯肉	T4NOMO	trabecular	NED

### (2) 組織の採取と固定

手術時に得られた下口唇腺および口腔原発の腺様嚢胞癌組織を、採取後直ちに1mM CaCl<sub>2</sub>と8%蔗糖を加えた磷酸緩衝食塩水（PBS：pH7.5）に溶解した4%パラホルムアルデヒドの中で4時間、4℃で浸漬固定した後、さらに1mM CaCl<sub>2</sub>を加えたトリス緩衝食塩水（TBS-Ca；pH7.5）に溶かした10%、15%、20%、25%の蔗糖液にそれぞれ4時間、4℃で浸漬して氷晶防止を行った。そして凍結組織包埋材（OCT embedding medium, Mils St. Louis, Mo, U.S.A.）に包埋し、約-40℃のアセトン・ドライアイ

スで急速凍結し、クリオスタットで約4 $\mu$ mの凍結切片を作製して、シラン（silan）を塗布したスライドガラスに貼付した。

### (3) 免疫染色の方法

免疫染色は、E-カドヘリン染色の場合、一次抗体としてE-カドヘリンのN末端（細胞外領域）を認識するモノクローナル抗体HECD-1（宝酒造株式会社）、二次抗体としてHRPで標識した抗マウスIgG抗体（Amersham社）を用いて、間接酵素抗体法で行った。 $\alpha$ -カテニン染色の場合、一次抗体として $\alpha$ -カテニンのC末端アミノ酸部分ペプチド-KLH複合体を認識するポリクローナル抗体 $\alpha$ -カテニン（宝酒造株式会社）、二次抗体としてHRPで標識した抗ラビットIgG抗体（TAGO社）を用いて、間接酵素抗体法で行った。

スライドガラスに貼付した切片を4℃で十分に風乾した後、非特異反応を抑えるために4℃で30分間TBS-Caに溶かした5%牛血清アルブミン（BSA）に浸漬し、TBS-Caで水洗した後、1%BSAを含むTBS-CaでE-カドヘリンの場合は1000倍に、 $\alpha$ -カテニンの場合は100倍に希釈した一次抗体と4℃で24時間反応させ、TBS-Caで水洗した後、今度はTBS-Caで20倍に希釈した二次抗体と4℃で24時間反応させ、TBS-Caで水洗した後、50mM TBSに溶解した0.05% DAB（diaminobenzidine tetrahydrochloride）溶液に室温で30分間浸漬し、さらに10分間、0.01%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を加えたDAB溶液に浸漬して発色した。そしてグリセリンに封入して光顕的観察を行った。また、E-カドヘリン染色の場合は光顕観察を行った後、スライドガラスに貼付した切片を2%のオスミウム酸で後固定し、アルコールで脱水した後、エポキシ樹脂（Epon812, TAAB社）に包埋し、ダイヤモンドナイフで超薄切片を作製し、未染色のまま透過型電子顕微鏡100-SX（日本電子株式会社）で観察した。

なお対照実験として、切片を一次抗体を含まない、1%BSAを含むTBS-Caに浸漬した後、二次抗体と反応させて、同様の発色反応を行った。

## 結果

### 1. ヒト正常口唇腺におけるE-カドヘリンおよび $\alpha$ -カテニンの光顕的観察

ヒトの口唇腺は粘液腺細胞が優位で、少量の漿液腺細胞を含む混合腺である。腺内に存在する導管は単層立方～円柱上皮で、介在部や線状部は見られない。

腺房を構成する細胞の基底側と外側の細胞境界に沿っ

ではっきりとしたE-カドヘリンと $\alpha$ -カテニンの免疫反応が線状に認められた(写真1A, 1B)。しかし細胞質の大部分を占める分泌顆粒には免疫反応は認められなかった。導管は腺房よりも強い免疫反応を示しており、やはり外側の細胞境界に沿って特に強いE-カドヘリンと $\alpha$ -カテニンの発現が認められた。この所見は観察した2例に共通していた。

## 2. ヒト正常口唇腺におけるE-カドヘリンの電顕的観察

電顕による観察では、腺房細胞や導管の細胞の他に、腺房を囲む筋上皮細胞の同定が可能であった。

多くの腺房細胞では、核は基底側に位置し、核上部の細胞質は多数の大きな粘液分泌顆粒によって占められていた。細胞の外側面では、管腔直下に接着複合体が存在し、それ以外の部分ではデスモゾームや多数の指状突起嵌合が認められた。また、基底側でも指状突起嵌合によって、腺細胞の基底側を包む筋上皮細胞と接していた。

E-カドヘリンの免疫反応は、腺細胞の基底側および外側の細胞膜に沿ってはっきりと認められた(写真2A)。しかし基底部を占める細胞質や核、あるいは核上部を占める分泌顆粒、管腔側の細胞膜には反応はまったく認められなかった。また、腺細胞と基底膜の間に介在する筋上皮細胞は、腺細胞に面する側の細胞膜に沿ってはっきりとした免疫反応を示していたが、基底膜に面する側の細胞膜では免疫反応が陰性であった(写真2B)。

導管を囲む細胞においても、細胞同士が接する外側の細胞膜に沿って強いE-カドヘリンの免疫反応が認められたが、核や細胞質、管腔に面した細胞膜にはまったく認められなかった。

## 3. 腺様嚢胞癌におけるE-カドヘリンおよび $\alpha$ -カテニンの光顕的観察

篩状型(症例AとB)では、癌組織の中に球形の嚢胞が多数形成されており、数個の嚢胞が結合組織によってまとめられていた。各嚢胞では小型の細胞が2~3層重なって嚢胞腔を囲み、嚢胞腔は粘液様の物質で満たされていた。この型では中等度~強いE-カドヘリンの免疫反応が嚢胞腔を囲む細胞間に認められたが(写真3A, 3B)、 $\alpha$ -カテニンの免疫反応は認めないか、一部のみしか認められなかった(写真3C)。

管腔型(症例C)では腫瘍細胞が不規則に分岐する管腔を取り囲んでいた。この症例ではE-カドヘリン、 $\alpha$ -カテニンの両者の免疫反応が、隣り合う細胞

の境界線に沿って中等度に認められた(写真4A, 4B)。

索状型(症例DとE)では、細胞が索状に配列し、管腔は形成されていなかった。この症例でも隣り合う細胞の境界線に中等度~強い発現がE-カドヘリン、 $\alpha$ -カテニンの両者に認められた(写真5A, 5B)。

## 4. 腺様嚢胞癌におけるE-カドヘリンの電顕的観察

篩状型(症例AとB)では、腫瘍細胞は不整形で、不規則な細胞質性の太い突起を四方に伸ばし、隣り合う細胞とはこれらの突起の先端だけで接していた(写真6A)。従って嚢胞壁内にも広い細胞間隙が認められた。核も不整形で、細胞の大部分を占めており、細胞質は狭く、分泌顆粒と思われる細胞内空胞は非常に少なかった。E-カドヘリンの免疫反応は細胞表面の膜に沿って発現していたが、細胞質の突起の先端付近には特に強い発現が認められた(写真6B)。しかし嚢胞腔を囲む細胞膜には免疫反応は非常に弱いか陰性であった。これらの症例では腺細胞の基底側に筋上皮様細胞と思われる細長い細胞があり、両者が面する細胞膜にもはっきりとした免疫反応が認められた。筋上皮様細胞の外側には比較的是っきりとした基底膜が形成されていた。

管腔型(症例C)では、管腔を囲む細胞は密に配列しており、細胞同士が接する面には少数の指状突起嵌合と多数のデスモゾームが形成されており、細胞同士の結合が強固であることを伺わせた。E-カドヘリンは細胞同士が接する細胞膜に沿って一様に発現していたが、デスモゾームには発現していないか、非常に弱かった(写真7)。

索状型(症例DとE)では、細胞索内に不整形の腫瘍細胞が比較的密に配列していた。核は不整形で、細胞の大部分を占め、細胞質は狭かった。また、細胞間にはいくつかのデスモゾームがみられた。E-カドヘリンの発現は不均一で、膜やデスモゾームに中等度の反応を示す細胞も見られたが、まったく示さない細胞も多数観察された(写真8A, 8B)。

## 考 察

カドヘリンはCa-依存性の細胞間接着に関与する糖蛋白質で、発現する場所によって胎盤型(P-型)、上皮型(E-型)、神経型(N-型)、血管型(V-型)など数種類の亜分子に分類されている。そのうちN-カドヘリンは神経組織に分布し、末梢神経系では軸索同士、あるいは軸索とシュワン細胞が接する細胞膜に沿って発現しており、神経の発生や再生において、軸索の

伸長や線維束形成などに重要な役割を果たしていると考えられている<sup>14)</sup>。これらの亜分子は細胞同士が接する面にだけ発現し、細胞と細胞外基質との間には発現しないとされている<sup>8, 15)</sup>。従って、カドヘリンは細胞同士の接着を通して組織形態の維持や細胞間情報伝達に重要な役割を演じていると考えられている<sup>16)</sup>。また、発生期や器官再生期には、他の接着分子と共同で細胞の遊走や組織形成などにも重要な役割を演じていると考えられる。

今回の観察で、主として上皮に発現するE-カドヘリンは正常な口唇腺では、腺房や導管の細胞同士が接する外側細胞膜や、腺房細胞と筋上皮細胞が向かい合う細胞膜に限局して発現しており、腺房や導管の細胞の管腔面や、基底膜に面する筋上皮細胞の細胞膜には発現が見られなかった。このことは、E-カドヘリンが唾液腺においても他の上皮組織と同様に、細胞間の接着を通して腺房や導管の形態維持や細胞間情報伝達に重要な役割を演じていることを示唆している。

組織の癌化に伴うE-カドヘリンの発現の変化と癌の悪性度、例えば浸潤性や転移性との関係は頭頸部腫瘍<sup>17, 18)</sup>や胃癌<sup>19, 20)</sup>、食道癌<sup>21, 22)</sup>、乳癌<sup>23, 24)</sup>、肝癌<sup>25)</sup>、子宮癌<sup>26)</sup>、膀胱癌<sup>27)</sup>など多くの癌で調べられており、一般的に、E-カドヘリンの発現が弱いほど癌の浸潤や転移性が高いと報告されている。口腔扁平上皮癌においても、E-カドヘリンの発現が低下している症例では、早期から浸潤や所属リンパ節転移が起こりやすいと言われている<sup>8, 10, 11)</sup>。扁平上皮癌の細胞同士は多数のデスモゾームで結合しているにもかかわらず、悪性度が高いのはE-カドヘリンの発現低下と密接に関係している可能性がある。そしてこのE-カドヘリンの発現低下は、カドヘリン遺伝子の変異や転写調節領域のメチル化などが原因であると考えられている<sup>4)</sup>。さらに、カドヘリンは膜の裏打ち蛋白であるカテニンやアクチン細糸との相互作用によってその接着機能が発揮される。従って、 $\alpha$ -カテニンの発現低下<sup>28)</sup>や、 $\beta$ -カテニンのチロシンリン酸化<sup>4)</sup>によっても、E-カドヘリンの接着機能が低下し、癌細胞は浸潤や転移をし易くなると考えられる。最近、口腔扁平上皮癌に関して、E-カドヘリンだけでなくカテニンの発現と所属リンパ節転移との関係を調べた報告がなされている<sup>29)</sup>。これによると、E-カドヘリンが中等度発現しているもののうち、 $\alpha$ -カテニンが発現しているものの方が、発現していないものに比べて所属リンパ節転移率が低い傾向を示している。

腺様嚢胞癌は、臨床的には発育が緩慢で長期の経過をたどるものの、高率に局所再発や遠隔転移を起こすので、予後は極めて不良である<sup>30~32)</sup>。Perzinら<sup>33)</sup>は

腺様嚢胞癌を管腔型、篩状型、充実胞巣型の3タイプに分けそれぞれの10年死亡率を計算し、管腔型と充実胞巣型との間には有意差が見られ、管腔型が最も分化した型で予後も良いと報告している。また、山本ら<sup>34)</sup>は腫瘍組織の増殖動態をS期細胞の増加、多倍体細胞集団の存在、aneuploidyの出現を増殖能の指標とみなし、腺様嚢胞癌の組織別増殖能は篩状型、索状型、充実型の順に亢進しているとしている。

口腔腫瘍におけるE-カドヘリンの発現を電顕レベルで観察した報告はほとんどないが、今回、われわれが行った観察では、腺様嚢胞癌の3つの型とも種々の程度のE-カドヘリンの発現が認められた。このうち、管腔型では他の型に比べてE-カドヘリンの発現はやや弱いように見えるが、この型では細胞間によく発達した指状突起嵌合や、多くのデスモゾームが観察された。従って、この型では細胞間の結合が比較的強固で、このために浸潤や転移が起きにくいと考えられる。篩状型では比較的強いE-カドヘリンの発現が見られたものの、細胞同士は主として細胞突起の先端で接しており、デスモゾームはほとんど観察されなかった。さらに $\alpha$ -カテニンの発現が減弱しており、このために細胞間の結合が非常に弱く、管腔型に比べて容易に浸潤や転移を起こしやすいと考えられる。また、索状型ではE-カドヘリンの発現が不均一で、ほとんど免疫反応を示さない細胞も認められた。一般に索状型は未分化な細胞で構成されており、増殖が速いために<sup>34)</sup>管腔型と比べて予後が悪いと考えられる。また、加藤<sup>35)</sup>や田中ら<sup>36)</sup>は微絨毛様突起の多さによって、口腔原発扁平上皮癌の細胞活性が高まり、浸潤や転移の発生につながるとしている。今回われわれが観察した口腔原発腺様嚢胞癌では、そのような所見は得られなかった。

今回の観察結果は、腺様嚢胞癌の細胞膜上に発現しているE-カドヘリンが、接着分子として十分に機能していない可能性を示唆している。また、E-カドヘリンや $\alpha$ -カテニンだけでなく、 $\beta$ -カテニンやアクチン細糸の発現も、癌の浸潤や転移を決める上で重要な意味を持っていることが想像される。胃癌でもE-カドヘリンの強い発現を示すものの中に高い転移率を示すものがあるという報告がある<sup>5)</sup>、従って今後、腺様嚢胞癌についても、カドヘリンや $\alpha$ -カテニンだけでなく、 $\beta$ -カテニン、アクチン細糸の発現を同時に観察し、癌細胞の浸潤性や転移能との関係を検討する必要がある。

## 結 果

ヒト口唇腺と口腔原発腺様嚢胞癌におけるE-カド

ヘリンおよび $\alpha$ -カテニンの発現を、免疫組織化学的に光顕と電顕で観察し以下の結果を得た。

1. 光顕的に、ヒト口唇腺の腺房や導管では、細胞同士境界に沿って、E-カドヘリンおよび $\alpha$ -カテニンの免疫反応が認められたが、管腔面や基底面には認められなかった。
2. 腺様嚢胞癌では、篩状型、管腔型、索状型のすべてにおいて、細胞の境界線上にE-カドヘリンの反応が見られたが、 $\alpha$ -カテニンの反応は篩状型では減弱していた。
3. 電顕的に、ヒト口唇腺の腺房や導管を構成する細胞同士は、外側面で接着複合体やデスモゾーム、指状突起嵌合によって結合しており、基底面では指状突起嵌合で筋上皮細胞と結合していた。E-カドヘリンの免疫反応は、細胞同士が接する細胞膜に沿って発現していた。
4. 腺様嚢胞癌では、いずれの型においても大型不整の核と狭い細胞質を持っていた。管腔型では指状突起嵌合と多くのデスモゾームで結合していた。篩状型では細胞突起先端だけで、索状型では平滑な面と少数のデスモゾームで結合していた。これらの細胞膜にもE-カドヘリンの発現が認められた。
5. 以上のことから、腺様嚢胞癌の細胞膜上に発現しているE-カドヘリンが、細胞間の密な接合を生み出す上で十分に機能していないと考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり本研究を施行するにあたって御指導と御校閲を賜った神戸大学医学部口腔外科学講座島田桂吉教授に深甚なる謝意を表します。また、終始御懇切な御教示を賜った神戸大学医学部保健学科三木明德教授に衷心より感謝を捧げるとともに神戸大学医学部口腔外科学講座教員各位の御理解と御協力に謝意を表します。なお、研究遂行に際し、施設使用を快く御引受け頂いた神戸大学医学部解剖学第二講座岡村均教授に深謝致します。

## 引用文献

- 1) 宮坂昌之編：最新医学からのアプローチ②接着分子。メジカルビュー社，東京，2-22頁，1991。
- 2) Takeichi, M.: Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J. cell Biol.* 75 : 464-474 1977.
- 3) Vermeulen, J.S., Bruyneel, A.E., Bracke, A.E., De Bruyne, K.G., Vennekens, M.K., Vleminckx, L.K., Berx, J.G., vanRoy, M.F., Mareel, M.M.: Transition from the Noninvasive to the Invasive Phenotype and loss of  $\alpha$ -Catenin in Human Colon Cancer Cells. *CANCER RESEARCH* 55 : 4722-4728 1995.
- 4) 広橋説雄：カドヘリンの異常とがん転移。細胞接着—基礎から臨床へ—第107回日本医学界シンポジウム記録集，39-44 1996。
- 5) 竹中雅俊：癌転移対策・転移機構に関するがん細胞の解析：がん細胞の接着と転移—カドヘリンはどう関わるか—。 *Oncologia* 26 : 149-156 1993。
- 6) 塩崎 均，土岐裕一郎，岡 博史，宮田幹世，飯原啓介，矢野浩司，井上雅智，小林研二，森 武貞：細胞間接着因子（E-カドヘリン）の発現から見た癌の浸潤・転移。 *Oncologia* 25 : 532-536 1992。
- 7) 塩崎 均，宮田幹世，小林研二，田原秀晃，田村茂行，矢野浩司，岡 博史，土岐裕一郎，飯原啓介，森 武貞，平野伸二，竹市雅俊：細胞間接着因子（E-カドヘリン）の発現から見た食道癌リンパ節転移のメカニズム。 *日消外誌* 24 : 1117-1120 1991。
- 8) 榊 敏男，和唐雅博，田中昭男，梶 隆一，植野茂，覚道健治，虫本浩三，白数力也：口腔原発扁平上皮癌におけるE-カドヘリン発現と浸潤様式との関連。 *日口外誌* 39 : 639-644 1993。
- 9) 平塚博義，小田島哲世，片岡親男，関口 隆，谷口康子，井手 隆，小浜源郁：口腔扁平上皮癌のE型カドヘリン発現様式に関する免疫組織学的検討。 *日口外誌* 42 : 985-991 1996。
- 10) 佐藤 敦：口腔扁平上皮癌におけるE-カドヘリンの発現：所属リンパ節転移との関連および癌化学療法による発現への影響。 *日口外誌* 42 : 331-346 1996。
- 11) 森川秀広：口腔扁平上皮癌における $\alpha$ カテニンおよびE-カドヘリンの発現と所属リンパ節転移および生存率との関連。 *日口外誌* 43 : 447-464 1997。
- 12) Yamada, K., Kudeken, W., Sumitomo, S., Muramatsu, Y., Shiba, T., Takai, Y., Mori, M., Speight, P.M.: Immunohistochemical Expression of E-cadherin in Salivary Glands and Their Tumors. *Acta Histochem. Cytochem.* 29 : 305-310 1996。
- 13) 山田和人，久手堅宣，住友伸一郎，森 昌彦：唾

- 液腺腫瘍におけるE-カドヘリンの免疫組織化学的局在。(抄)第50回日本口腔科学会抄録集 213 1996.
- 14) Shibuya, Y., Mizuguchi, A., Takeichi, M., Shimada, K., Ide, C.: Localization of N-cadherin in the normal and regenerating nerve fibers of the chicken peripheral nervous system. *Neuroscience* 67 : 253-261 1995.
  - 15) 安田久史, 渋谷恭之, 中西孝一, 島田桂吉: 結紮損傷後の末梢神経再生過程におけるN/R型カドヘリンおよび $\alpha$ -E/ $\alpha$ -N型カテニンの発現について. *神戸大学紀要* 57 227-236 1997.
  - 16) Takeichi, M. : Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251 : 1451-1455 1991.
  - 17) Schipper, J.H., Frixen, U.H., Behrens, J., Unger, A., Jahnke, K. and Birchmeier, W.: E-cadherin expression in squamous cell carcinoma of head and neck : Inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res.* 51 : 6328-6337 1991.
  - 18) Mattijssen, V., Peters, H.M., Schalwijk, L., Manni, J. J., Hof-Grootenboer, B.V., DeMulder, P.H.M., Ruiter, D.J.: E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J. Cancer* 55 : 580-585 1993.
  - 19) 井上雅智, 塩崎 均, 田村茂行, 門脇隆敏, 松井成生, 辻仲利政, 村田厚夫, 西嶋準一, 森 武貞: 食道癌および胃癌におけるEカドヘリン,  $\alpha$ カテニンの発現性とリンパ節転移との関連. *日消外会誌* 27 : 974-978 1994.
  - 20) Oka, H., Shiozaki, H., Kobayashi, K., Tahara, H., Tamura, S., Miyata, M., Doki, Y., Iihara, K., Matsuyoshi, N., Hirano, S., Takeichi, M., Mori, T.: Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 421 : 149-156 1992.
  - 21) Shiozaki, H., Tahara, H., Oka, H., Miyata, M., Kobayashi, K., Doki, Y., Hirano, S., Takeichi, M., Mori, T.: Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 139 : 17-23 1991.
  - 22) 寺島 毅, 水谷澄夫, 岡川和弘, 神前五郎: 食道癌-分化度別に見た電顕学的観察. *細胞* 13 : 252-261 1981.
  - 23) 塩崎 均, 宮田幹世, 岡 博史, 森 武貞: 癌転移とカドヘリン. *実験医学* 10 : 1452-1456 1992.
  - 24) Oka, H., Shiozaki, H., Kobayashi, K., Inoue, M., Tahara, H., Kobayashi, T., Takatsuka, Y., Matsuyoshi, N., Hirano, S., Takeichi, M., and Mori, T.: Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 53 : 1696-1701 1993.
  - 25) Shimoyama, Y., and Hirohashi, S.: Cadherin intercellular adhesion molecule in hepatocellular carcinomas : Loss of E-cadherin expression in an undifferentiated carcinoma. *Cancer Lett* 57 : 131-135 1991.
  - 26) 本田修司: 正常子宮頸部組織及び頸部扁平上皮癌における上皮型 cadherin の発現に関する免疫組織学的解析. *日産婦誌* 44 : 517-523 1992.
  - 27) Binguier, P.P., Umbas, R., Schaafsma, H.E., Karthaus, F.M.H., Debruyne, M.J. F., and Schalken, A.J.: Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors. *Cancer Res* 53 : 3241-3245 1993.
  - 28) Nagafuchi, A., Tsukita, S.: The loss of the expression of  $\alpha$  catenin, the 102kD cadherin associated protein, in central nervous tissues during development. *Develop. Growth and Diff.* 36 : 59-71 1994.
  - 29) 森川秀広, 森 士郎, 佐藤 敦: 口腔扁平上皮癌における $\alpha$ -カテニンの発現と所属リンパ節転移との関連. *頭頸部腫瘍* 23 : 51-56 1997.
  - 30) 松田耕策, 手島貞一: 頭頸部腺様嚢胞癌66例の臨床病理学的検討-予後因子について-. *日口外誌* 40 : 438-453 1994.
  - 31) 村上正文, 相川 通, 大谷 巖, 北條 洋, 若狭治毅: 頭頸部領域における腺様嚢胞癌-とくに病理組織像と予後との関連について-. *耳鼻臨床* 補10 : 124-132 1987.
  - 32) 野口高昭, 関谷 透, 兼定啓子, 松尾隆晶, 今手裕二, 山下裕司: 腺様嚢胞癌-病理組織像と予後-. *日耳鼻* 88 : 776-783 1985.
  - 33) Perzin, K. H. MD, Gullane, P. MD, Clair-

- mont, A. C. MD: Adenoid cystic carcinoma arising in salivary glands; a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 42 : 265-282 1978.
- 34) 山本祐三, 坂 哲郎, 高橋宏明 : 腺様嚢胞癌の基礎と臨床. *耳鼻臨床* 84 : 1153-1166 1991.
- 35) 加藤久幸 : 「口腔癌治療後の障害とその対策」 口腔扁平上皮癌にみられる細胞間の結合様式とその脱分化傾向について. *口科誌* 19 : 564-579 1970.
- 36) 田中信幸, 謝 號錚, 中野健介, 山田隆文, 雨笠光雄, 塩田重利, 宮本博泰 : ヒト舌扁平上皮癌の電子顕微鏡的研究—特に細胞間結合装置について— *J. Clin. Electron Microscopy* 23 : 321-331 1990.

Expression of E-cadherin and  $\alpha$ -catenin in the adenoid cystic carcinoma.  
-immunohistochemical studies by light and electron microscopy-

Shinshou RI  
Osamu TERANOBU

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University, School of Medicine  
(Chief : Prof. Keikichi SHIMADA)

ABSTRACT

Expression of E-cadherin and  $\alpha$ -catenin in the normal labial gland and adenoid cystic carcinoma (ACC) was immunohistochemically examined. Light microscopically, the labial gland exhibited immunoreactivity (IR) for E-cadherin and  $\alpha$ -catenin on the intercellular borders in the acinus and duct, but not on the luminal or basal borders. In the cribriform, tubular and trabecular types of ACC, the IR was detected on the borders between cells, but  $\alpha$ -catenin was decreased in the cribriform type. Electron microscopically, cells constituting the acinus and duct of the labial gland were closely in contact with each other, on the lateral sides with junctional complexes, desmosome and interdigitations, and on the basal side with myoepithelial cells with the interdigitations. The IR was uniformly distributed along the cell membranes where cell-cell contacts occurred. The cells in all types of ACC had a large irregular nucleus and a scant cytoplasm. In the tubular type, they made contacts with each other with the interdigitations and many desmosomes, while in the cribriform, only at the lip of the cytoplasmic processes, and in the trabecular type, with smooth surfaces and some desmosomes. These cells exhibited the IR along the cell membranes. It is said that they, especially in the latter two types easily invade and metastasize. It is also said that E-cadherin whose adhesive function can be achieved through the interaction with catenin and actin filaments plays critical roles to determine the potency of invasion and metastasis of cancer cells. The present study suggests that E-cadherin expressed on the cell membranes of the ACC cells can not enough function to make close contacts between these cells.

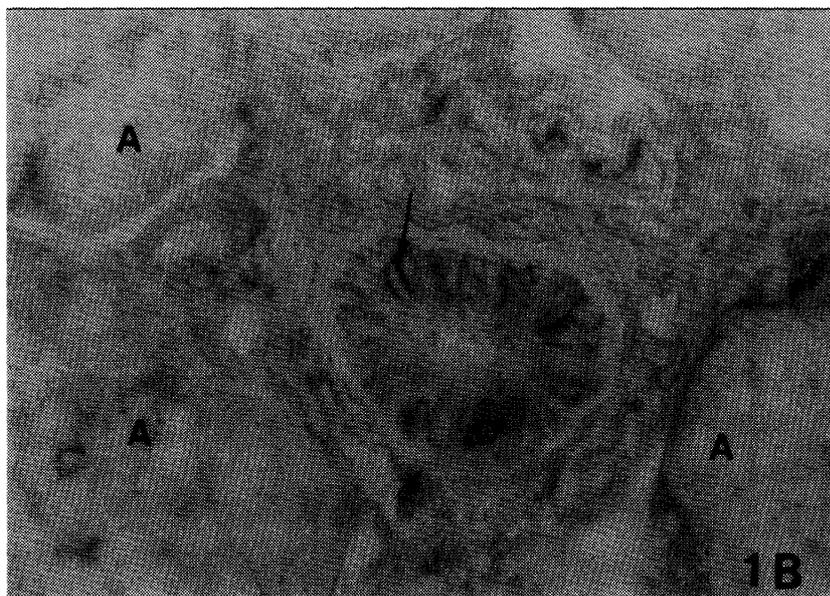
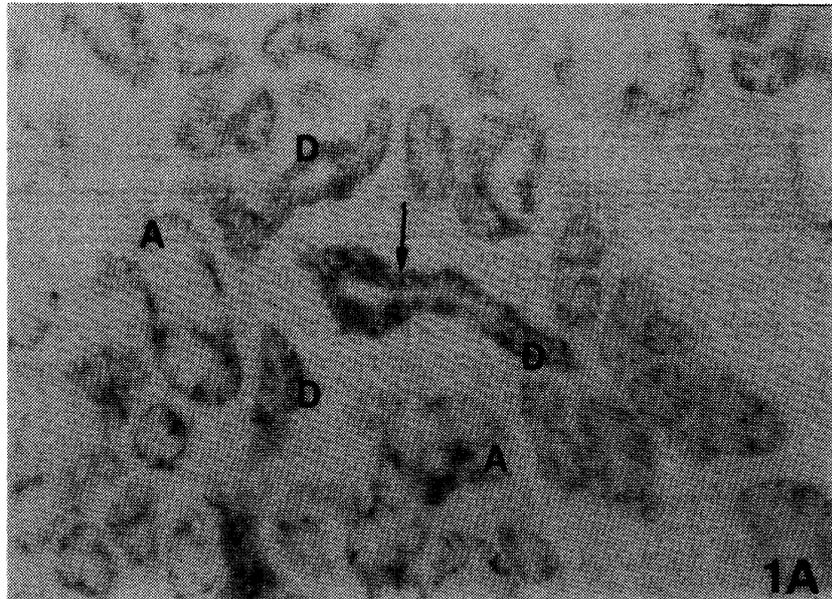


写真1 : (A) ヒト40歳女性の口唇腺におけるE-カドヘリンの免疫反応。導管(D)は腺房(A)よりもやや強い免疫反応を示している。導管や腺房では外側の細胞境界や基底部に線状の反応が認められる(矢印)。(B) ヒト8歳男児の口唇腺における $\alpha$ -カテニンの免疫反応。E-カドヘリンと同様に導管(D)は腺房(A)よりもやや強い免疫反応を示しており(矢印), 導管や腺房では外側の細胞境界や基底部に線状の反応が認められる。A :  $\times 520$ , B :  $\times 980$ 。

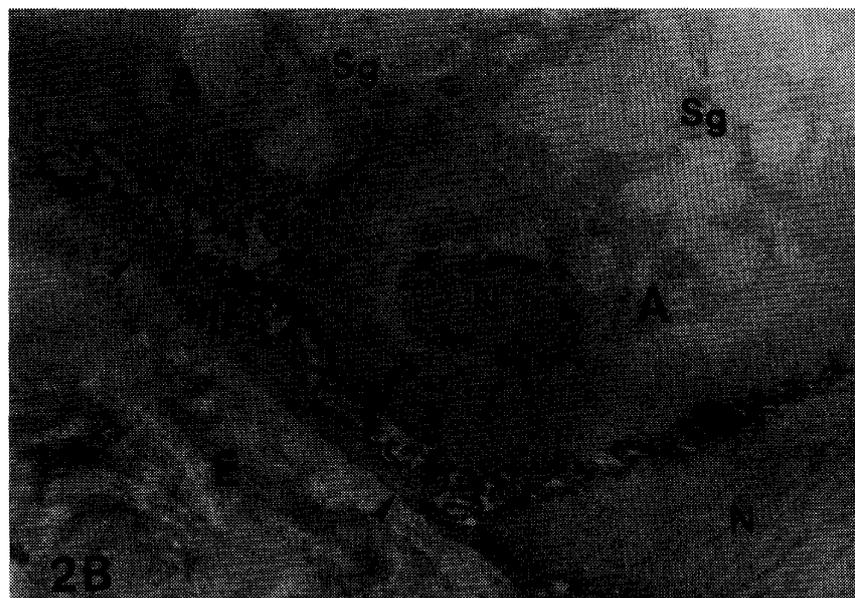


写真2 : (A) ヒト40歳女性の口唇腺におけるE-カドヘリンの免疫反応を示す電顕像。

腺房細胞の外側壁には指状突起嵌合がよく発達し、一様に強い免疫反応が認められる(矢印)。しかし腺房内管腔に面する細胞膜には免疫反応が認められない(矢頭)。(B) 腺房の基底部の電顕像。腺房細胞(A)の基底側面は指状突起嵌合(矢印)によって筋上皮細胞(ME)と接している。細胞同士が接する面には強い免疫反応が認められるが、基底膜(矢頭)に接する筋上皮細胞の膜には認められない。N:核, Sg:分泌顆粒, E:細胞外基質。A:×5,300, B:×10,000。

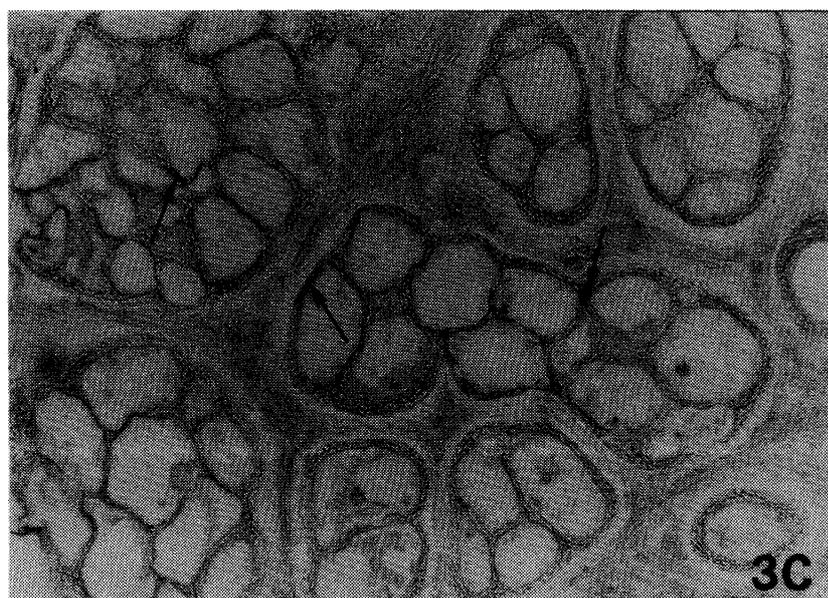
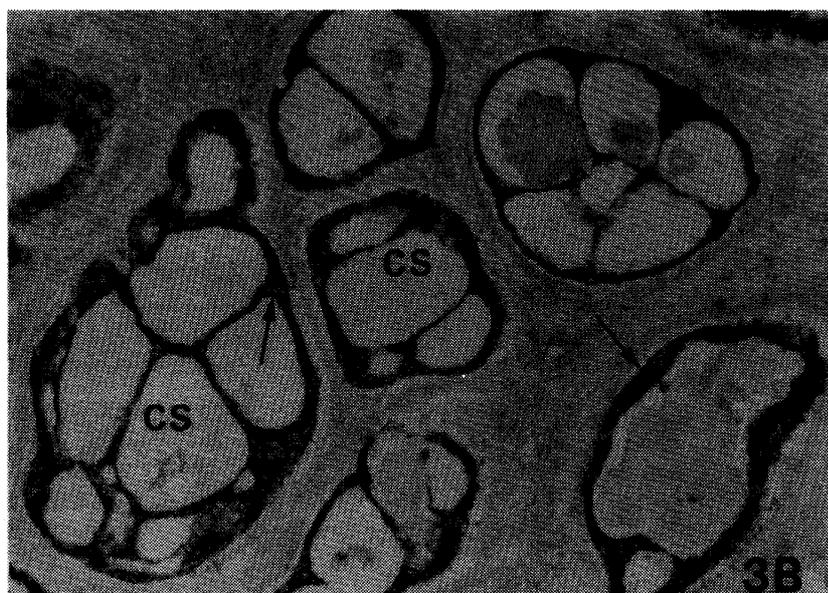
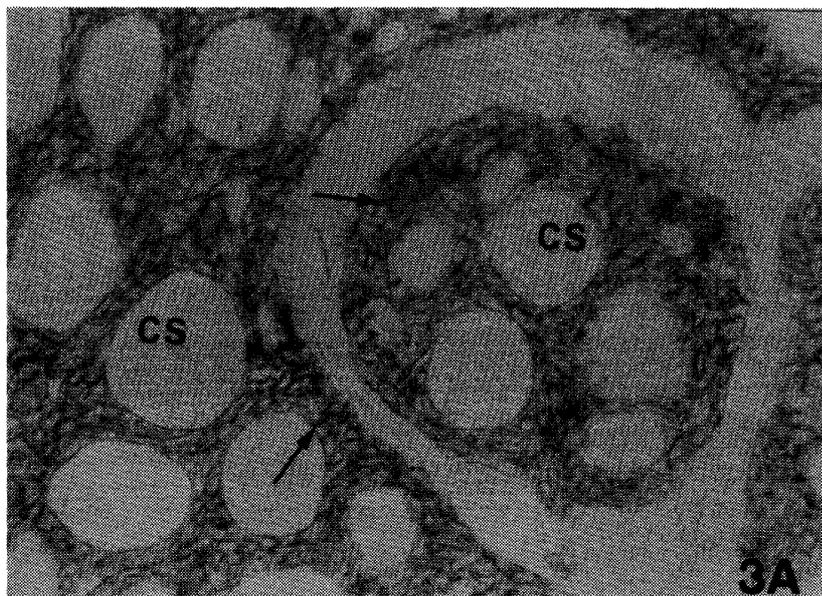


写真3：篩状型腺様嚢胞癌における免疫反応。E-カドヘリン：  
 (A)：症例A。(B)：症例B。癌細胞が嚢胞腔(CS)を囲んでいる。中等度～強い免疫反応が嚢胞壁を作る細胞間(矢印)に認められる。 $\alpha$ -カテニン：  
 (C)：症例B。免疫反応は認めないか。一部で反応が認められる(矢印)。A： $\times 980$ , B： $\times 490$ , C： $\times 325$ 。

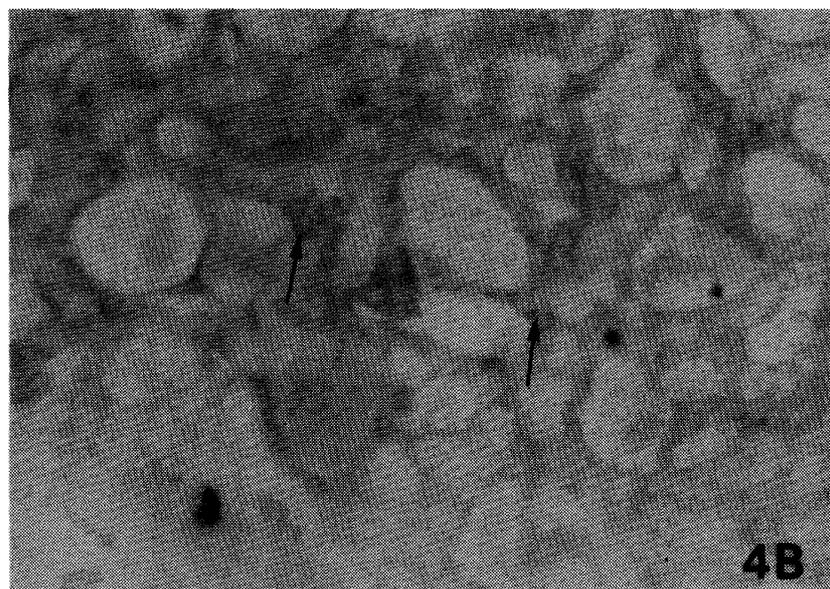
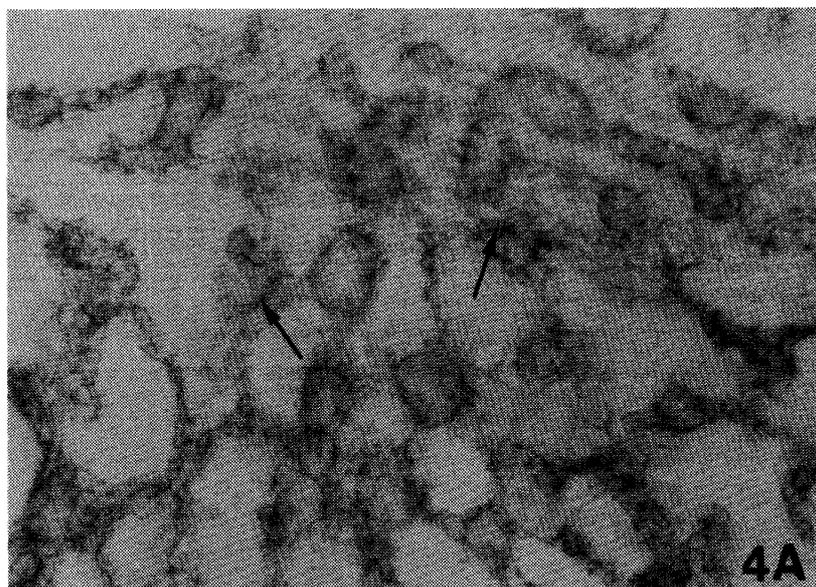


写真4：管腔型腺様嚢胞癌（症例C）における免疫反応。（A）E-カドヘリン：管腔壁を作る細胞間に線状の免疫反応（矢印）が認められる。（B） $\alpha$ -カテニン：E-カドヘリンと同様に管腔壁を作る細胞間に線状の免疫反応（矢印）が認められる。A： $\times 980$ ，B： $\times 980$ 。

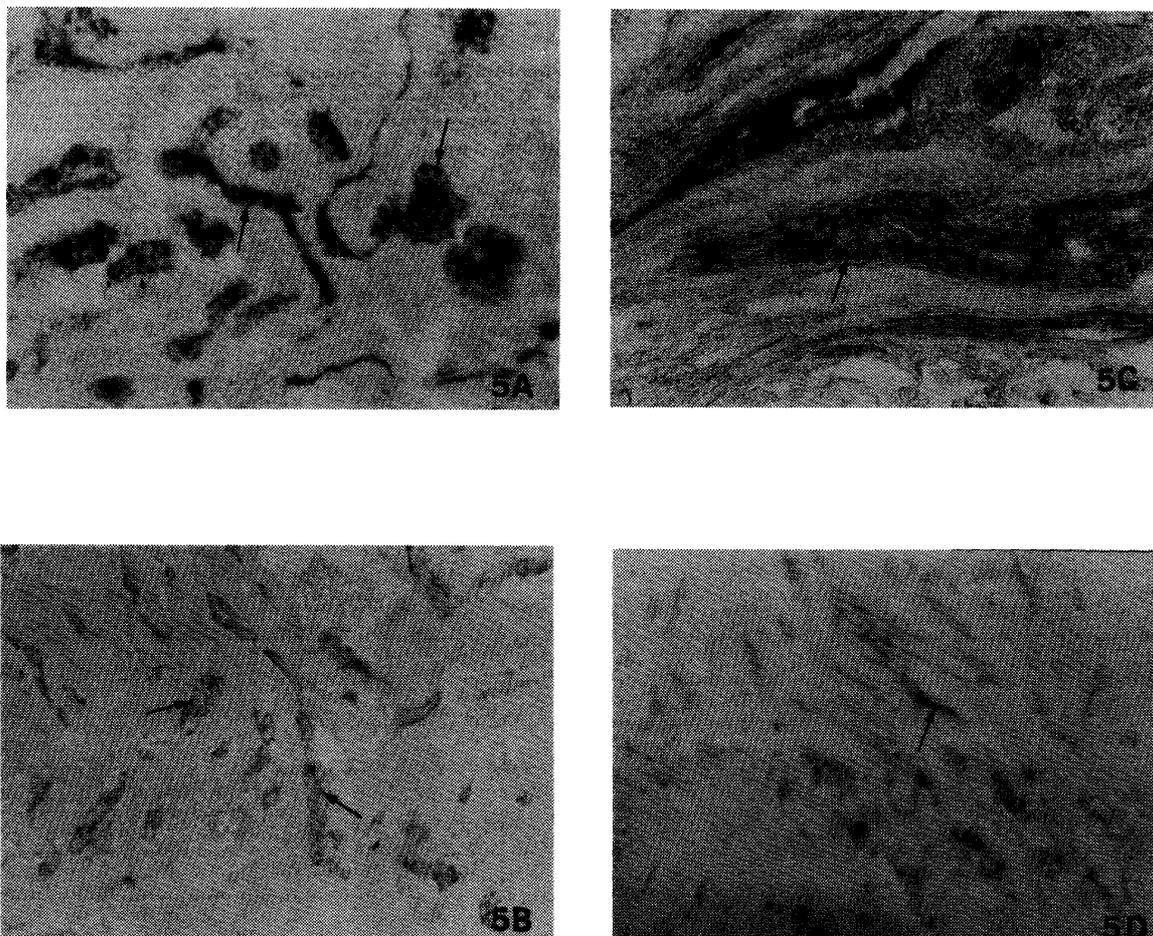


写真5：索状型腺様嚢胞癌における免疫反応。E-カドヘリン：(A)：症例D，(B)：症例E。癌細胞は索状に配列し，管腔の形成は見られない。中等度～強い免疫反応が細胞間（矢印）に認められる。 $\alpha$ -カテニン：(C)：症例D，(D)：症例E。癌細胞は索状に配列し，管腔形成は見られない。細胞間に免疫反応（矢印）が認められる。A： $\times 490$ ，B： $\times 980$ ，C： $\times 650$ ，D： $\times 980$ 。

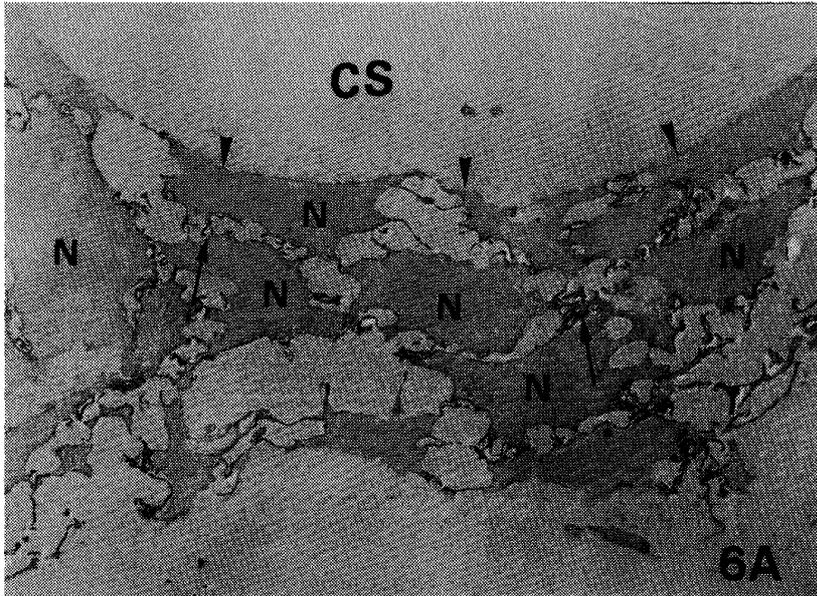


写真6 : (A) 篩状型腺様嚢胞癌におけるE-カドヘリンの免疫反応を示す電顕像。嚢胞壁を形成する細胞は細胞質突起を四方に伸ばし、細胞同士は突起の先端で接している。E-カドヘリンの免疫反応は細胞膜(矢印)に沿って認められるが、嚢胞腔(CS)に面する細胞膜(矢印)には認められない。(B) 強拡大像。癌細胞同士は突起の先端(矢印)で接しており、そこには特に強い免疫反応が認められる。N : 核。

A :  $\times 3,900$ , B :  $\times 26,000$ 。

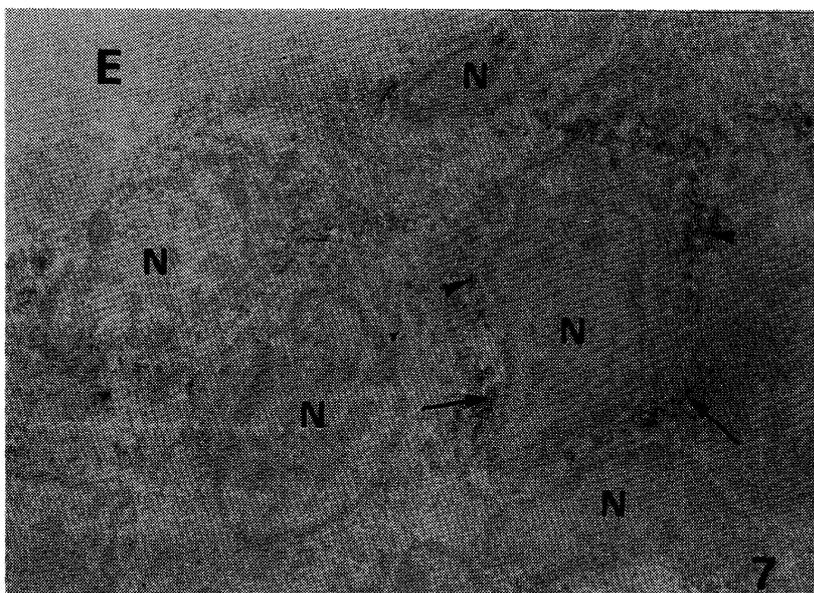
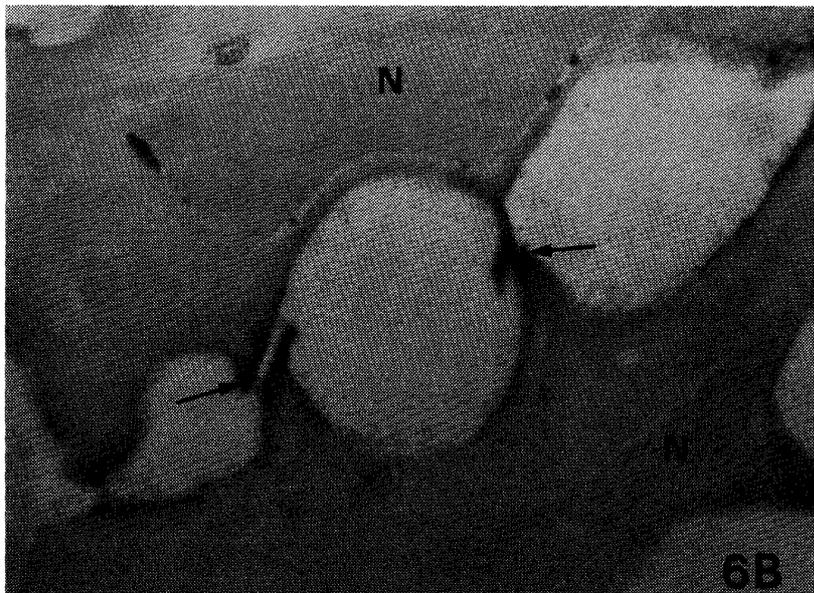


写真7 : 管腔型腺様嚢胞癌におけるE-カドヘリンの免疫反応を示す電顕像。細胞同士は多数のデスマゾーム(矢頭)で結合しており、免疫反応は細胞同士が接する膜(矢印)に沿って認められる。 $\times 15,000$ 。

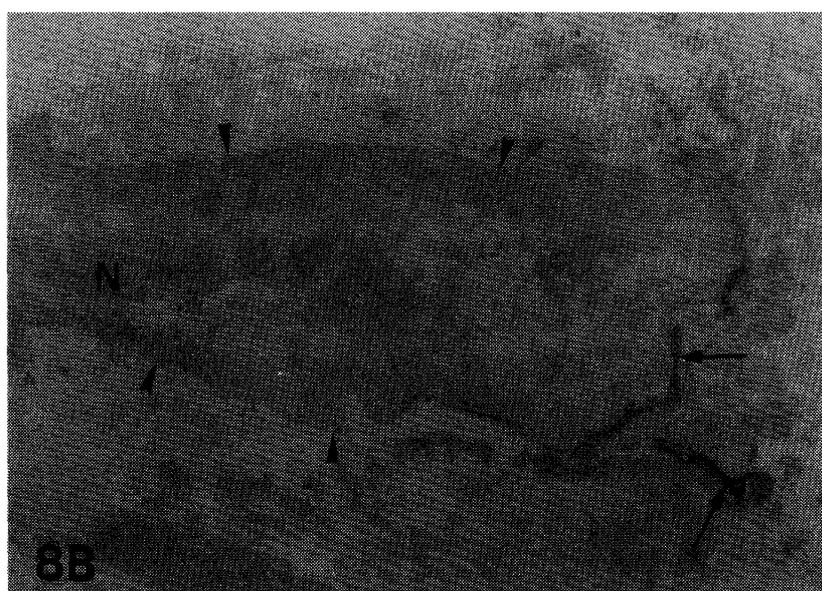
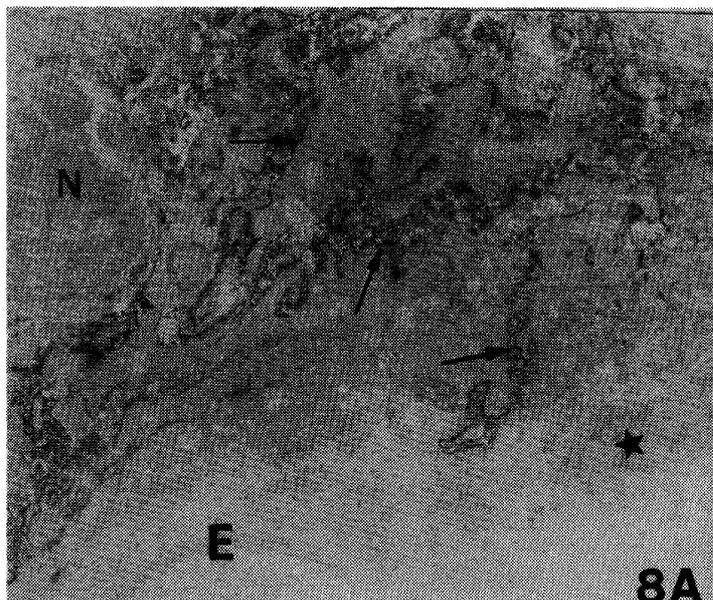


写真8：(A) 索状型腺様嚢胞癌におけるE-カドヘリンの免疫反応を示す電顕像。細胞素は不整形の細胞で構成されている。一部の細胞は膜に沿って中等度の免疫反応を示すが(矢印)、全く示さない細胞も見られる(星印)。(B)：強拡大像。細胞同士が接する面(矢印)には免疫反応が認められるが、それ以外の広い部分(矢頭)では、免疫反応が非常に弱い。N：核。E：細胞外基質。A： $\times 7,900$ ，B： $\times 21,000$