Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Overexpression of Necl-5 correlates with unfavorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma

中井, 玲子

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2010-03-29
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
乙3114
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003114

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

氏　　名	中井　玲子
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学　位　記　番　号	博ろ第 3114 号
学位授与の　要　件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の　日　付	平成 22 年 3 月 29 日

【 学位論文題目 】

Overexpression of Necl-5 correlates with unfavorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma(原発性肺腺癌における Necl-5 の発現と予後との相関に関する検討)

審　査　委　員

主　査　　教　授　石井　昇
　　准教授　西村　善博
　　教　授　伊藤　智雄

学位論文の内容要旨

Overexpression of Necl-5 correlates with unfavorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma

原発性肺腺癌における Necl-5 の発現と予後との相関に関する検討

（指導教員：神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻　吉村雅裕教授）

中井　玲子

背景

Necl-5 は、poliovirous receptor として同定された免疫グロブリン(Ig)様の分子で、種々の癌細胞での過剰発現が報告されている。

近年の報告で、Necl-5 は活性型 integrin $\alpha_v\beta_3$ と PDGF 受容体と三者複合体を形成して運動している細胞の先端に局在すること、integrin $\alpha_v\beta_3$ と複合体を形成して細胞の運動を促進すること、PDGF 受容体と協調して細胞周期の G1 期を短縮し細胞の増殖を促進すること等が実験的に示され、Necl-5 が、細胞の遊走、増殖の促進に関連することが明らかにされた。

また、Nec-5 が過剰発現している癌細胞の cell line を用いた実験で、細胞表面での Necl-5 の発現を抑えると、癌細胞の運動、増殖、転移が 抑制され、Necl-5 の発現を増加させると、転移が増加することも示された。

しかし、Necl-5 の癌細胞における発現の臨床的意義を検討した報告は認められない。

目的

今回我々は、外科的に切除された原発性肺腺癌における、Necl-5 の発現を観察し、その臨床的意義を検討した。

方法

病理学的に原発性肺腺癌と診断された 63 手術症例を対象とし、免疫染色にて切除標本における Necl-5 の発現を観察し、Necl-5 の発現と臨床データとの関連を分析した。

2002 年 1 月から 8 月及び 2004 年 1 月から 12 月に当院にて原発性肺癌の診断で手術を施行され、術後病理で原発性肺腺癌と診断された 63 症例（男性 39 例、女性 24 例）を対象とした。患者の年齢は 42 歳から 86 歳、平均 67.5 歳で、UICC による肺癌 TNM 分類第 7 版にもとづく病期は IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV 期が、それぞれ 23, 14, 4, 3, 15, 2 , 2 症例であった。リンパ節郭清を伴

う肺葉切除術、区域切除術、残存肺全摘術を受けた症例が、それぞれ 52，6，1 例、部分切除を受けた症例が 4 例であった。追跡期間は 1～80 カ月、平均 44 カ月であった。

63 例の原発性肺腺癌外科切除標本を、抗 Necl-5 抗体を用いて免疫染色を行い、光学顕微鏡により観察し、Necl-5 の発現を検査した。腫瘍中の癌細胞の 5%以上が強く染色された症例を Necl-5 陽性と判定した。間質細胞における Necl-5 の発現を確認するため抗 Necl-5 抗体で免疫染色を行った切片と連続した切片を、抗 vimentin 抗体を用いて免疫染色を行った。癌細胞浸潤部での Necl-5 と integrin $\alpha_v\beta_3$ の colocalization を確認するため、連続した切片を抗 Necl-5 抗体、抗 integrin $\alpha_v\beta_3$ 抗体を用いて免疫染色を行った。

症例の臨床病理学的特徴（年齢、性別、TNM 病期、T 因子、N 因子、P 因子、M 因子、脈管浸潤、BAC 率）と Necl-5 の発現との関連を χ^2 検定にて解析した。Necl-5 陽性群、陰性群の無再発生存期間を、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、log-rank test で検定した。Cox の回帰モデルを使用し、単変量解析、多変量解析をおこなった。 $p<0.05$ を統計的有意差有と判定した。

結果

正常肺組織では Necl-5 の発現は認められなかった。非浸潤癌である野口タイプ A の細気管支肺胞上皮癌 2 例では、腫瘍辺縁部の肺胞壁の間質で Necl-5 の発現が認められたが、癌細胞での Necl-5 の強発現は認められなかった。多くの浸潤癌の標本において腫瘍内の浸潤傾向を示す部位で癌細胞における Necl-5 の強発現が認められ、周囲の間質も強く染色されていた。Necl-5 を強発現している癌細胞はいくつかの標本では、散在性に観察されたが、多くの標本では腫瘍の一部でびまん性に観察された。抗 vimentin 抗体を用いた免疫染色で間質細胞でも Necl-5 が発現していることが確認された。抗 Necl-5 抗体、抗 integrin $\alpha_v\beta_3$ 抗体を用いて連続切片を免疫染色し、Necl-5.を発現している癌細胞で integrin $\alpha_v\beta_3$ が発現していることが確認できた。

腫瘍中の癌細胞の 5%以上で Necl-5 が強発現している症例を Necl-5 陽性と判定したところ、43 例が Necl-5 陽性、20 例が Necl-5 陰性と判定された。Necl-5 の発現はリンパ節転移(p=0.0398)、TNM 病期(p=0.0367)、腫瘍の BAC 率(p=0.0423)と有意差を持って関連していた。年齢(p=0.7774)、性(p=0.7301)、T 因子(p=0.2076)、M 因子(p=0.3270)、肺動脈浸潤(p=0.0528)、肺静脈浸潤(p=0.0508)、リンパ幹浸潤(p=0.1156)との有意な関連は示されなかった。

無再発 5 年生存率は Necl-5 陽性群で 33.7%、Necl-5 陰性群で 94.7%と、有意に陽性群が不良であった(p=0.0004)。単変量解析により、T 因子、リンパ節転移、Necl-5 の発現と予後との関連が示された。多変量解析によりリンパ節転移と Necl-5 の発現が予後に影響を与える独立した要因であることが示された。

TNM 病期 I 期 37 症例の解析では、20 例が Necl-5 陽性、17 例が Necl-5 陰性であった。TNM 病期 I 期における Necl-5 陽性群の無再発 5 年生存率は 46.9%、Necl-5 陰性群の無再発 5 年生存率は 100%で、有意に陽性群が不良であった(p=0.0192)。

考察

Necl-5 の過剰発現は、種々の癌細胞で報告されており、細胞表面での Necl-5 の過剰発現が細胞の遊走、増殖、および転移を促進することが実験的に示されているが、その臨床的意義を検討した報告は認められず、今回の我々の報告は、原発性肺腺癌組織標本における Necl-5 の発現と、患者の臨床病理的特徴及び予後との関係を示した初めての論文である。

Necl-5 の発現はリンパ節転移、TNM 病期、腫瘍の BAC 率と有意差を持って関連しており、Necl-5 陽性症例の無再発生存率は Necl-5 陰性症例より有意差を持って低く、Necl-5 の発現が予後に影響を与える独立した要因であることが示された。 また、TNM 病期 I 期のみの検討でも Necl-5 陽性症例の無再発生存率は、陰性群より有意に不良であり、今回の我々の症例では Necl-5 陽性症例でのみ再発が認められた。

今回の我々の結果より、Necl-5 は、原発性肺腺癌の浸潤において重要な役割を果たしていることが示唆され、Necl-5 の過剰発現は、原発性肺腺癌術後の再発 high risk 患者を選定する molecular marker となりうる可能性が示唆された。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2077 号	氏 名	中井 玲子
論文題目 Title of Dissertation	Overexpression of Necl-5correlates with unfavorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma 原発性肺腺癌における Necl-5 の発現と予後との相関に関する検討		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 石井 昇 副 査 Vice-examiner 西村 善博 副 査 Vice-examiner 伊藤 雅雄		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

Necl-5 は、poliovirous receptor として同定された免疫グロブリン(Ig)様の分子で、種々の癌細胞での過剰発現が報告されており、近年の報告で、細胞の遊走、増殖の促進に関連することが実験的に示されている。また、癌細胞表面での Necl-5 の発現を抑えると、癌細胞の運動、増殖、転移が 抑制され、Necl-5 の発現を増加させると、転移が増加することも実験的に示された。 しかし、Necl-5 の癌細胞における発現の臨床的意義を検討した報告は認められていない。

目的: 外科的に切除された原発性肺腺癌における、Necl-5 の発現を観察し、その臨床的意義を検討した。

方法： 病理学的に原発性肺腺癌と診断された 63 手術症例を対象とし、免疫染色にて切除標本における Necl-5 の発現を観察し、Necl-5 の発現と臨床データとの関連を分析した。

結果： 正常肺組織では Necl-5 の発現は認められなかった。非浸潤癌である野口タイプ A の細気管支肺胞上皮癌では、腫瘍辺縁部の肺胞壁の間質で Necl-5 の発現が認められたが、癌細胞での Necl-5 の強発現は認められなかった。多くの浸潤癌の標本において腫瘍内の浸潤傾向を示す部位で癌細胞および周囲の間質で Necl-5 が強発現していた。Necl-5 を強発現している癌細胞はいくつかの標本では、散在性に観察されたが、多くの標本では腫瘍の一部でびまん性に観察された。抗 vimentin 抗体を用いた免疫染色で間質細胞でも Necl-5 が発現していることが確認された。抗 Necl-5 抗体、抗 integrin $\alpha_v\beta_3$ 抗体を用いて連続切片を免疫染色し、Necl-5.を発現している癌細胞で integrin $\alpha_v\beta_3$ が発現していることが確認でき、浸潤先端部の癌細胞で Necl-5, integrin $\alpha_v\beta_3$ の複合体が形成されている可能性が示唆された。

腫瘍内の癌細胞の 5 パーセント以上で Necl-5 が強発現している症例を Necl-5 陽性と判定したところ、43 例が Necl-5 陽性、20 例が Necl-5 陰性と判定され、Necl-5 の発現はリンパ節転移(p=0.0398)、TNM 病期(p=0.0367)、腫瘍の BAC 率(p=0.0423)と有意差を持って関連していた。 年齢(p=0.7774)、性(p=0.7301)、T 因子(p=0.2076)、M 因子(p=0.3270)、肺動脈浸潤(p=0.0528)、肺静脈浸潤(p=0.0508)、リンパ幹浸潤(p=0.1156)との有意な関連は示されなかった。

無再発 5 年生存率は Necl-5 陽性群で 33.7%、Necl-5 陰性群で 94.7%と、有意に陽性群が不良であった(p=0.0004)。単変量解析により、T 因子、リンパ節転移、Necl-5 の発現と予後との関連が示された。多変量解析によりリンパ節転移と Necl-5 の発現が予後に影響を与える独立した要因であることが示された。

TNM 病期 I 期 37 症例の解析では、20 例が Necl-5 陽性、17 例が Necl-5 陰性で、Necl-5 陽性群の無再発 5 年生存率は 46.9%、Necl-5 陰性群の無再発 5 年生存率は 100%で、I 期のみの解析でも有意に陽性

群が不良であった(p=0.0192)。

結語：今回の報告は、原発性肺腺癌組織標本における Necl-5 の発現と、患者の臨床病理的特徴及び予後との関係を示した初めての論文である。

Necl-5 の発現はリンパ節転移、TNM 病期、腫瘍の BAC 率と有意差を持って関連しており、Necl-5 陽性症例の無再発生存率は Necl-5 陰性症例より有意差を持って低く、Necl-5 の発現が予後に影響を与える独立した要因であることが示された。 また、TNM 病期 I 期のみの検討でも Necl-5 陽性症例の無再発生存率は、陰性群より有意に不良であり、今回の症例では Necl-5 陽性症例でのみ再発が認められた。今回の結果より、Necl-5 は、原発性肺腺癌の浸潤において重要な役割を果たしていることが示唆され、Necl-5 の過剰発現は、原発性肺腺癌術後の再発 high risk 患者を選定する molecular marker となりうる可能性が示唆された。

本研究は、原発性肺腺癌における Necl-5 の発現について検討したものであるが、従来ほとんど行われなかった手術症例での Necl-5 の発現状況と予後との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。