

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008 年度～2009 年度
 課題番号：20790993
 研究課題名(和文) 癌性胸水の発症における中皮リンパ管小孔の病態と癌の足場非依存性増殖機構の解明
 研究課題名(英文) Pathophysiology of lymphatic stomata in the pathogenesis of cancerous pleural effusion and mechanisms of anchorage-independent growth of cancer
 研究代表者 大城 久 (OSHIRO, HISASHI)
 横浜市立大学・附属病院・助教
 研究者番号：60381513

研究成果の概要(和文)：ヒト癌性胸水の発症機序を明らかにするため、担癌患者の剖検例を解析した。単変量解析では、癌性胸水陽性例では陰性例に比べて、癌の胸膜播種/胸膜侵襲、肺門リンパ節転移、肺靱帯リンパ管小孔転移、静脈角リンパ節転移の頻度が有意に高かったが、多変量解析では、肺靱帯リンパ管小孔転移のみが癌性胸水を予測する独立した因子であった。未治療の癌性胸水陽性例では、癌の Ki-67 とアポトーシスのインデックスに関してリンパ管小孔転移巣と原発巣との間に有意差はなく、VEGF-C 発現率は原発巣よりもリンパ管小孔転移巣のほうが高く、E-カドヘリン発現率は原発巣よりもリンパ管小孔転移巣の方が低い傾向がみられた。リンパ管小孔への癌の転移は癌性胸水の発症に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Autopsy cases with carcinomas were analyzed in order to elucidate mechanisms of cancerous pleural effusion in humans. Chi-square test demonstrated that the frequencies of dissemination/invasion onto the pleura, pulmonary hilar lymph node metastasis, metastasis to the lymphatic stomata on the pulmonary ligament, and venous angle lymph node metastasis in cases with cancerous pleural effusion were all significantly higher than those in cases without cancerous pleural effusion; however, multiple logistic regression analysis demonstrated that among these variables, only the metastasis to the lymphatic stomata on the pulmonary ligament was a significantly independent predictive factor for cancerous pleural effusion. Among untreated cases with cancerous pleural effusion, Ki-67 and apoptosis indexes of cancer cells were not significantly different between primary lesions and metastatic lesions to the lymphatic stomata on the pulmonary ligament; however, VEGF-C immunohistochemistry demonstrated a potentially increased expression levels at the metastatic lesions to the lymphatic stomata compared with the primary lesions, and E-cadherin immunohistochemistry demonstrated a potentially decreased expression levels at the metastatic lesions to the lymphatic stomata compared with the primary lesions. These results raise a possibility that cancer metastasis to the lymphatic stomata plays a role in the pathogenesis of cancerous pleural effusion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科

キーワード：(1)肺靱帯 (2)リンパ管小孔 (3)癌性胸水 (4)胸膜播種 (5)リンパ行性転移 (6)胸管 (7)静脈角リンパ節 (8)Vascular endothelial growth factor (VEGF)

1. 研究開始当初の背景

癌性胸腹水貯留は癌の終末像であり、現在のところ有効な治療法がなく、医療従事者は苦しむ患者を前にして手をこまねいているのが現状である。有効な早期診断法や治療法を開発することが望まれている一方で、ヒトに関する限り、その病態や発症機序については未知な点を残している。

2. 研究の目的

癌性胸水の発症機序における癌のリンパ管小孔への転移の意義、癌の胸膜播種/胸膜侵襲、リンパ節・リンパ行性転移との関係、癌の足場非依存性増殖機構を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

研究対象は担がん患者(原発巣を問わない)の剖検例のうち、中皮腫と肉腫、リンパ腫、白血病を除き、胸水の細胞学的検査が可能であった51例をとした。剖検時、胸水を採取し、細胞診標本とセルブロック標本を作製して胸水中の癌細胞の有無を判定した。また、胸腹部骨盤内臓器や横隔膜、肺靱帯、臓側と壁側の胸膜、および胸管やリンパ節等を網羅的に観察し、癌の組織型や深達度、諸臓器への転移の有無、転移経路を調べ、病理組織学的、免疫組織化学的、超微形態学的検討を加えた。

4. 研究成果

- (1) 癌性胸水の有無にかかわらず、肺靱帯に多数のリンパ管小孔が観察された。また、癌性胸水陽性例では陰性例と比べて小孔は大きく、漿膜下リンパ管密度が高い傾向がみられた。
- (2) 単変量解析(カイ二乗検定)では、癌性胸水陽性例では左右いずれも陰性例に比べて、癌の胸膜播種/胸膜侵襲、肺門リンパ節転移、肺靱帯リンパ管小孔転移、静脈角リンパ節転移の頻度が有意に高かった。
- (3) 多変量解析(多重ロジスティック回帰)では、これらの因子のうち肺靱帯リンパ管小孔転移のみが癌性胸水を予測する独立した因子であっ

た($p < 0.01$)。

- (4) 未治療の癌性胸水陽性例の病理組織学的検討では、癌細胞の Ki-67 index, Apoptosis index, VEGF-A 発現率に関してリンパ管小孔転移巣と原発巣との間に有意差はみられず、VEGF-C 発現率については原発巣よりもリンパ管小孔転移巣のほうが高い傾向が、E-Cadherin 発現率については原発巣よりもリンパ管小孔転移巣の方が低い傾向がみられた。

癌の肺靱帯リンパ管小孔転移は癌性胸水の発症に寄与しており、リンパ管小孔は癌細胞が足場を失って胸腔へ出ていく場を提供している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件) (全て査読有)

- (1) Hitomi Tanaka, Takuma Fujii, Takashi Kusaura, Akiko Kobayashi, Hisashi Oshiro, Takeshi Sasaki, Yutaka Yamaguchi, Kiyotaka Nagahama.
Multiple lung nodules with kidney dysfunction. Am J Kid Dis. 2010 (in press).
- (2) Kawahara T, Ohshiro H, Sekiguchi Z, Furuya M, Namura K, Itoh H, Sano F, Kawaji K, Hayashi N, Makiyama K, Nakaigawa N, Ogawa T, Uemura H, Yao M, Kubota Y. Gallbladder Metastasis from Renal Cell Carcinoma. Case Rep Oncol.

2010;3:30-34.

- (3) Kawahara T, Yamanaka S, Oshiro H, Sekiguchi Z, Namura K, Itou H, Sano F, Kita K, Hayashi N, Makiyama K, Nakaigawa N, Ogawa T, Uemura H, Yao M, Kubota Y. Neuroendocrine Carcinoma of the Bladder. Case Rep Oncol. 2010;3:54-58.
- (4) Murakami A, Oshiro H, Kanzaki S, Yamaguchi A, Yamanaka S, Furuya M, Miura S, Kanno H, Nagashima Y, Aoki I, Nagahama K. A novel method for isolating podocytes using magnetic activated cell sorting. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jun 8. [Epub ahead of print]
- (5) Oshiro H, Gomi K, Nagahama K, Nagashima Y, Kanazawa M, Kato J, Hatano T, Inayama Y. Urinary cytologic features of primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. Acta Cytol. 2010 May-Jun;54(3):303-10.
- (6) Shimoyamada H, Yazawa T, Sato H, Okudela K, Ishii J, Sakaeda M, Kashiwagi K, Suzuki T, Mitsui H, Woo T, Tajiri M, Ohmori T, Ogura T, Masuda M, Oshiro H, Kitamura H. Early Growth Response-1 Induces and Enhances Vascular Endothelial Growth Factor-A Expression in Lung Cancer Cells. Am J Pathol. 2010 May 20. [Epub ahead of print]
- (7) Nozaki Y, Inamori M, Fujita K, Yoneda M, Kato S, Uchiyama T, Suzuki K, Watanabe S, Mawatari H, Iida H, Hosono K, Endo H, Sakamoto Y, Yoneda K, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Kobayashi N, Kirikoshi H, Shimamura T, Abe Y, Kubota K, Saito S, Oshiro H, Inayama Y, Nakajima A. Metastatic tumor in the colon from renal cell carcinoma. Intern Med. 2010;49(7):709.
- (8) Arai H, Rino Y, Nishii T, Yukawa N, Wada N, Oshiro H, Ishida T, Nakaigawa N, Masuda M. Well-differentiated extraskeletal osteosarcoma arising from the retroperitoneum that recurred as anaplastic spindle cell sarcoma. Case Report Med. 2010;2010:327591. Epub 2010 Mar 4.
- (9) Machida H, Ito S, Hirose T, Takeshita F, Oshiro H, Nakamura T, Mori M, Inayama Y, Yan K, Kobayashi N, Yokota S. Expression of Toll-like receptor 9 in renal podocytes in childhood-onset active and inactive lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2010 Feb 24. [Epub ahead of print]
- (10) Oshiro H, Nagashima Y, Kanazawa M, Sagawa H, Yamanaka S, Inayama Y. Imprint cytology of primary ethmoidal

lipid-rich carcinoma combined with adipophilin immunocytochemistry. *Cytopathology*. 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]

- (11) Nozaki Y, Oshiro H, Nakajima A. Langerhans Cell Histiocytosis of the Stomach Mimicking Early Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb 1. [Epub ahead of print]
- (12) Arai H, Oshiro H, Yamanaka S, Yukawa N, Wada N, Rino Y, Watanuki Y, Yamanaka S, Inayama Y, Lee J, Nakayama H, Masuda M. Grade I lymphomatoid granulomatosis with increased uptake of [18F] fluorodeoxyglucose in positron emission tomography: a case report. *J Clin Exp Hematop*. 2009 May;49(1):39-44.
- (13) Oshiro H, Nagao J, Nagashima Y, Taguchi T, Yamanaka S, Inayama Y. Ethmoidal lipid-rich carcinoma with focal glandular structures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 May;135(5):511-4.
- (14) Komeya M, Sano F, Kagota M, Murakami T, Makiyama K, Miyoshi Y, Nakaigawa N, Ogawa T, Uemura H, Yao M, Oshiro H, Nagashima Y, Kubota Y. Case of sarcomatoid renal cell carcinoma developed in the chalked kidney (putty kidney). *Hinyokika Kyo*. 2009 May;55(5):253-7.
- (15) Kato I, Inayama Y, Yamanaka S, Oshiro H, Gomi K, Shirai S, Aoki I, Uemura H, Miyoshi Y, Kubota Y, Yao M, Nagashima Y. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *Pathol Int*. 2009 Jan;59(1):38-43.
- (16) Oshiro H, Matsuo K, Mawatari H, Inayama Y, Yamanaka S, Nagahama K, Endo I, Shimada H, Nakajima A, Kubota K. Mucin-producing gallbladder adenocarcinoma with focal small cell and large cell neuroendocrine differentiation associated with pancreaticobiliary maljunction. *Pathol Int*. 2008 Dec;58(12):780-6.
- (17) Kubota K, Kato S, Akiyama T, Yoneda M, Fujita K, Ogawa M, Inamori M, Kobayashi N, Saito S, Kakuta Y, Oshiro H, Nakajima A. Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. *Gastrointest Endosc*. 2008 Dec;68(6):1204-8.
- (18) Arai H, Rino Y, Yamanaka S, Yukawa N, Wada N, Kato H, Yanagimachi M, Goto H, Oshiro H, Yamanaka S, Inayama Y, Lee J, Masuda M. Successful treatment of adrenocortical carcinoma with

pulmonary metastasis in a child:
report of a case. Surg Today.
2008;38(10):965-9.

(19) Arai H, Rino Y, Yamanaka S, Suganuma N, Yukawa N, Wada N, Hara S, Hirokado M, Oshiro H, Masuda M. Lung cancer associated with Sweet's syndrome: report of a case. Surg Today. 2008;38(7):639-43.

(20) Oshiro H, Miyagi Y, Kawaguchi Y, Rino Y, Arai H, Asai-Sato M, Nakayama H, Yamanaka S, Inayama Y, Fukushima N. Endometrial adenocarcinoma without myometrial invasion metastasizing to the pancreas and masquerading as primary pancreatic neoplasm. Pathol Int. 2008 Jul;58(7):456-61.

(21) Suzuki K, Kawabe T, Takahashi H, Nakao S, Suzuki A, Inamori M, Iida H, Endo H, Akiyama T, Fujita K, Yoneda M, Abe Y, Kobayashi N, Kubota K, Oshiro H, Nakajima A. Collagenous colitis in a Japanese woman: successful treatment with mesalazine. Digestion. 2008;77(3-4):155-6.

(22) 湯川寛夫, 利野靖, 菅野伸洋, 村上仁志, 松浦仁, 高田賢, 大城久, 影山裕, 益田宗孝. 化学療法が奏効した多発転移を有する2型S状結腸癌を合併した4型上行結腸癌の1例. 日本外科系連合学会誌, 2009;34:871-9.

(23) 湯川寛夫, 利野靖, 荒井宏雅, 山中澄隆, 大城久, 益田宗孝. 横隔膜上リンパ節転移で再発し胸腔鏡下に切除した胆管細胞癌の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌, 2009;14(2):211-5.

(24) 西尾由紀子, 佐川弘美, 本野紀夫, 三田和博, 石井みどり, 北村和久, 大城久, 稲山嘉明. 診断に難渋した甲状腺無色素性悪性黒色腫の1例. 日本臨床細胞学会神奈川県支部会誌, 2008;13(1):42-6.

[学会発表] (計7件)

(1) 大城久, 長嶋洋治, 金澤美千代, 佐川弘美, 西尾由紀子, 長濱清隆, 小野響子, 中山崇, 山中正二, 稲山嘉明. 副鼻腔原発lipid-rich carcinomaの細胞学的所見. 第48回日本臨床細胞学会秋期大会, 2009年10月30日, 福岡市.

(2) 西尾由紀子, 大城久, 山中正二, 北村和久, 三田和博, 本野紀夫, 佐川弘美, 金澤美千代, 中山崇, 稲山嘉明. 肝門部原発未分化癌の細胞学的所見. 第48回日本臨床細胞学会秋期大会, 2009年10月31日, 福岡市.

(3) 杉浦賢, 宮城悦子, 井畑穰, 平原史樹, 小林友紀, 稲山嘉明, 北村和久, 大城久, 山中正二, 古屋充子. 子宮頸部細胞診が有用であった卵管癌と子宮頸部腺癌の重複癌の1例. 第48回日本臨床細胞学会秋期大会, 2009年10月31日, 福岡市.

(4) 佐川弘美, 北村和久, 石井みどり, 三田

和博, 本野紀夫, 西尾由紀子, 金澤美千代, 大城久, 山中正二, 稲山嘉明. 腭管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMT)12例の腭液細胞診の検討. 第49回日本臨床細胞学会総会, 2008年6月6日, 東京.

(5) 長嶋洋治, 大城久, 山中正二, 稲山嘉明. 腎上皮性腫瘍の新組織分類 病理学と分子生物学的側面から. 第49回日本臨床細胞学会総会, 2008年6月6日, 東京.

(6) 長嶋洋治, 稲山嘉明, 佐々木毅, 大城久, 村上あゆみ, 山中正二, 河内香江, 野澤昭典, 青木一郎. 乳癌における α PKC λ/ι 状態は病理型と関連する (The status of the α PKC λ/ι in breast cancer correlates with the pathological types) (英語). 第97回日本病理学会総会, 2008年5月15日, 金沢市.

(7) 稲山嘉明, 山中正二, 大城久, 新井信隆. バーチャルスライドシステム 横浜市大病院での運用状況. 第97回日本病理学会総会, 2008年5月15日, 金沢市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大城 久 (横浜市立大学・附属病院・助教)
研究者番号: 60381513

(2) 研究協力者

大谷 修
(富山大学・大学院医学薬学研究部・教授)
研究者番号: 90127548

三浦 真弘
(大分大学・医学部・講師)
研究者番号: 50199957

青葉 孝昭
(日本歯科大学・歯学部・教授)

研究者番号: 30028807

島津 徳人
(日本歯科大学・歯学部・講師)
研究者番号: 10297947

工藤 朝雄
(日本歯科大学・歯学部)

海老原 善郎
(東京医科大学・医学部・名誉教授)

工藤 玄恵
(東京医科大学・医学部・教授)
研究者番号: 10130361

芹澤 博美
(東京医科大学・医学部・准教授)

吉濱 勲
(東京医科大学・医学部・講師)

千島 隆司
(横浜市立大学・医学部・准教授)
研究者番号: 70438141

前川 二郎
(横浜市立大学・医学部・准教授)

長濱 清隆
(横浜市立大学・医学部・助教)
研究者番号: 00336538

奥寺 康司
(横浜市立大学・医学部・助教)
研究者番号: 10326027

深澤 由里
(東邦大学・医学部・助教)
研究者番号: 90392331

Suami, Hiroo
(The University of Texas・MD Anderson Cancer Center・Assistant Professor)