

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月14日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791307

研究課題名（和文）ヒアルロン酸の代謝動態と CD44 の相互作用が肺癌の生物学的悪性度を規定する

研究課題名（英文）Relations between hyaluronan metabolism and CD44 in lung cancer.

研究代表者

前田 寿美子 (MAEDA SUMIKO)

東北大学・病院・助教

研究者番号：30344675

研究成果の概要（和文）：

肺癌組織における CD44 standard form (CD44std)、CD44 variant 6 (CD44v6)、および galectin-9 の発現と、組織型、分化度、病期、予後について検討を行った。組織型別には扁平上皮癌で CD44std、CD44v6 の陽性率が高く、腺癌で galectin-9 の陽性率が高かった。分化度別には、腺癌において低分化になるほど CD44v6 の陽性率が低下する傾向があり、扁平上皮癌において低分化になるほど galectin-9 の陽性率が低下する傾向が認められた。以上の結果は腺癌と扁平上皮癌でヒアルロン酸を中心とする細胞外マトリックスに対する生物学的態度が異なっている可能性とともに、肺癌組織において galectin-9 の発現により CD44 の機能に何らかの調節がなされている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We studied relations between immunoreactivities for CD44std, CD44v6, and galectin-9 in lung cancer tissues and their histological types, degree of differentiation, pathological staging, and prognosis. Majority of squamous cell carcinoma was immunoreactive of CD44std and CD44v6, while it was less immunoreactive for galectin-9. In contrast, adenocarcinoma was much less immunoreactive for CD44std and CD44v6 than squamous cell carcinoma. However, it was mostly immunoreactive for galectin-9. Our results suggested that squamous cell carcinoma had a different behavior to extracellular matrix such as hyaluronan from adenocarcinoma, and also indicated a possible negative regulation between CD44 and galectin-9 in lung cancer tissues.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：肺癌・ヒアルロン酸・CD44

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒアルロン酸受容体としての CD44

ヒアルロン酸は、ほぼすべての組織に存在する細胞外マトリックスであり、細胞の成長、

増殖および運動などに影響を与える重要な分子である。ヒアルロン酸受容体として細胞膜上に存在する CD44 は、リンパ球や好中球、樹状細胞、また血管内皮や腫瘍細胞にも広く発現している。

(2) CD44 陽性の腫瘍細胞は癌幹細胞としての性格を持つ

近年、乳癌や頭頸部癌、肺癌では、CD44 陽性の腫瘍細胞の一部が、癌幹細胞としての性格を備えていることを示唆する報告がなされている (Mylona et al. Hum Pathol 39: 1096-1102, 2008. Fasano et al. Cancer 80: 34-41, 1997. Boldrup et al. J Pathol 213: 384-391, 2007.)。したがって、ヒアルロン酸が CD44 を介して癌幹細胞の増殖や遊走、ひいては癌の再発に関与している可能性が想定される。

(3) ヒアルロン酸と CD44 の相互作用は肺癌の生物学的悪性度に関与する

肺癌培養細胞株での検討では、ヒアルロン酸と CD44 の相互作用が、腫瘍細胞のアポトーシスを抑制すること (Yasuda et al. Int Immunol 13: 1309-1319, 2001) や、MMP-2 の分泌を促進すること (Zhang et al. Cancer Res 62: 3962-3695, 2002)、また抗癌剤に対する抵抗性を高めること (Ohashi et al. Cancer Letters 252: 225-234, 2006) などが報告されている。したがって、CD44 とヒアルロン酸の相互作用が、肺癌の増殖、浸潤、転移などの生物学的悪性度に関与している可能性が想定される。

(4) ヒアルロン酸の分子量により CD44 を介する細胞の生物学的反応が異なる

ヒアルロン酸分子量の大小によって、CD44 を介する細胞の増殖、運動などが異なることが示されている。 (McKee et al. J Clin Invest 98: 2403-2413, 1996. Kothapalli et al. J Biol Chem 283: 31823-31829, 2008.)。したがって、腫瘍組織におけるヒアルロン酸の合成・分解のバランスによりもたらされるヒアルロン酸分子量の違いは、ヒアルロン酸と CD44 の相互作用を修飾し、腫瘍の増殖、浸潤を制御する重要な働きをしていると想定される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肺癌組織中のヒアルロン酸代謝動態と腫瘍細胞におけるヒアルロン酸受容体 CD44 の相互作用が、肺癌の生物学的悪性度を与える影響を解明することである。

3. 研究の方法

ホルマリン固定パラフィン包埋された肺癌組織を、 $3.5\mu\text{m}$ に薄切し、加熱による抗原賦

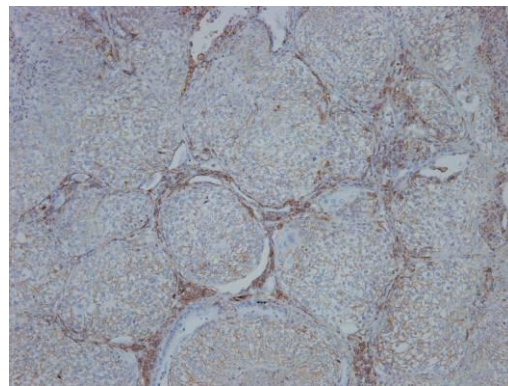
活処理を加えた後、CD44 standard form (CD44std)、CD44 variant 6 (CD44v6)、galectin-9 に対する一次抗体と反応させた。抗原抗体反応は、ストレプトアビジンビオチン法および DAB 発色により可視化した。肺癌組織における各種抗原の発現と、組織型、分化度、病期、予後について検討を行った。

4. 研究成果

腺癌 43 例、扁平上皮癌 31 例 (平成 14 年度切除例) を対象として、CD44 standard form (CD44std)、CD44 variant 6 (CD44v6)、および galectin-9 の発現と、組織型、分化度、病期、予後について検討を行った。

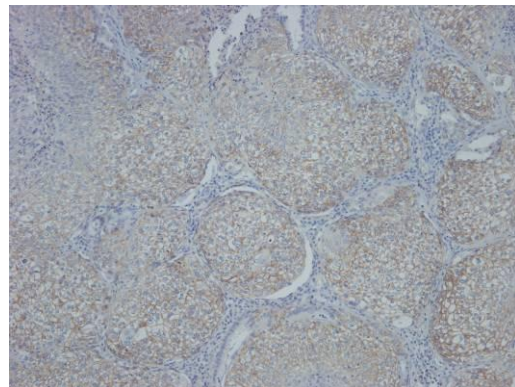
CD44std および CD44v6 の染色性は、細胞膜に陽性であり (図 1、2)、galectin-9 は細胞質に陽性 (図 3) であった。CD44std は、扁平上皮癌の 87.1%、腺癌の 44.2% に陽性、CD44v6 は扁平上皮癌の 80.6%、腺癌の 27.9% に陽性、galectin-9 は扁平上皮癌の 58.1%、腺癌の 95.3% に陽性であった (表 1、2、3)。

図 1 : CD44std に対する免疫組織化学



癌の胞巣を取り巻く結合組織と、扁平上皮癌の細胞膜に陽性所見を認める。

図 2 : CD44v6 に対する免疫組織化学



扁平上皮癌の細胞膜にのみ陽性所見を認める。

図 3 : Galectin-9 に対する免疫組織化学
腺癌の細胞質に陽性所見を認める。

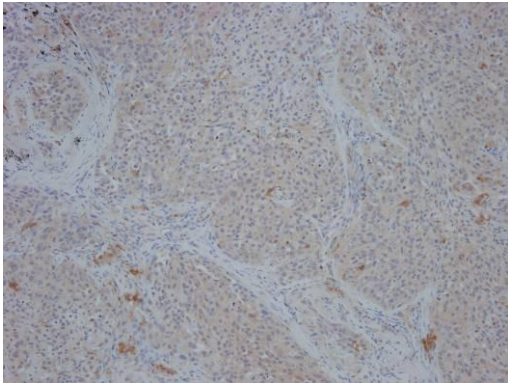


表 1 : CD44std の陽性率

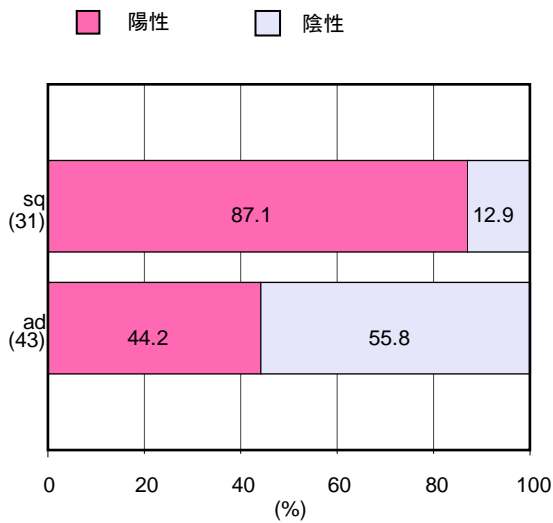


表 2 : CD44v6 の陽性率

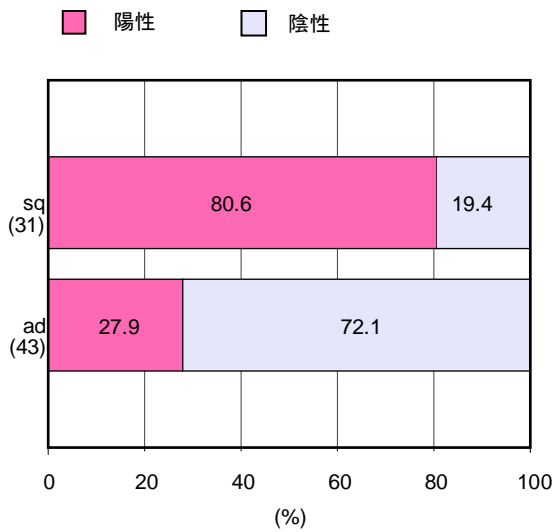
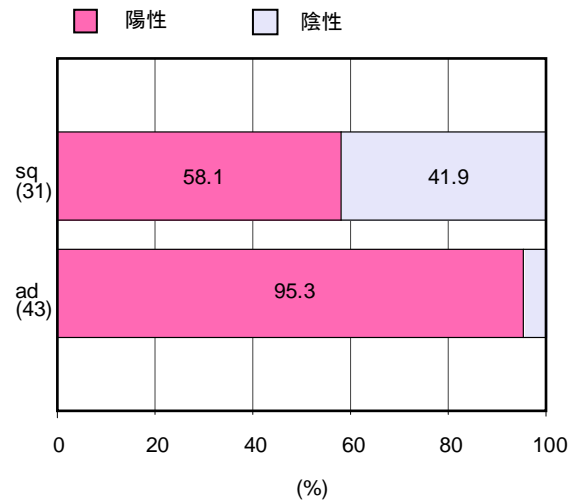


表 3 : Galectin-9 の陽性率



分化度別には、腺癌において低分化になるほど CD44v6 の陽性率が低下する傾向があり、扁平上皮癌において低分化になるほど galectin-9 の陽性率が低下する傾向が認められた。

病理病期別には、stage I から stage IV へと進行するにつれて、CD44std および CD44v6 の陽性率は漸減した (表 4, 5)。一方、galectin-9 は、stage の進行に伴って陽性率が増加した。

表 4 : 病理病期別の CD44std 陽性率

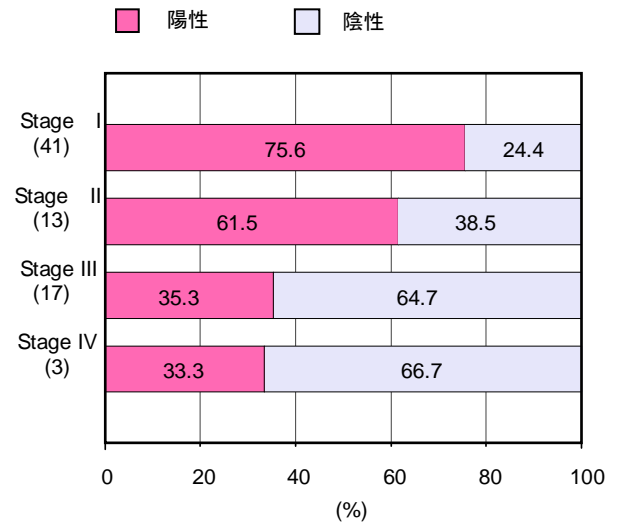
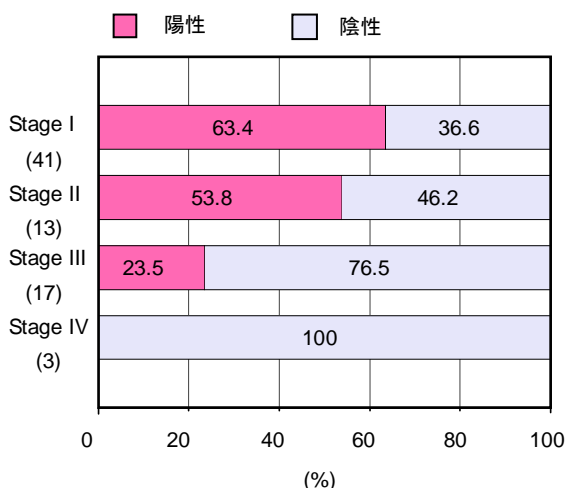


表 5 : 病理病期別の CD44v6 陽性率



全生存率に対する CD44std、CD44v6、galectin-9 の陽性所見が与える影響については、これまでの検討では有意な関係を示すことができなかった。

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 6 件)

- ① Sumiko Maeda, Tetsu Sado, Akira Sakurada, Yoshinori Okada, Takashi Kondo Successful closure of an open-window thoracostomy wound by negative-pressure wound therapy: report of a case Surg Today 42 (3) : 295-298, 2012 (査読あり)
- ② Sumiko Maeda, Yoshinori Okada, Akira Sakurada, Tetsu Sado, Hisashi Oishi, Yugo Ashino, Takashi Kondo Surgical treatment for locally advanced lung cancer in a human immunodeficiency virus-infected patient Gen Thoracic Cardiovasc Surg 59(12): 822-825, 2011 (査読あり)
- ③ Sumiko Maeda, Satomi Takahashi, Kaoru Koike, Masami Sato Primary Ependymoma in the Posterior Mediastinum Ann Thorac Cardiovasc Surg 17(5): 494-497, 2011 (査読あり)
- ④ Sumiko Maeda, Satomi Takahashi, Kaoru Koike, Masami Sato Preferred surgical approach for dumbbell-shaped tumors in the posterior mediastinum Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 17(4) : 394-396, 2011 (査読あり)

り)

- ⑤ Sumiko Maeda, Makoto Sugita, Motoyasu Sagawa, Yoshimichi Ueda, Tsutomu Sakuma Solitary fibrous tumor of the pleura suddenly induced hypoglycemia before surgical treatment Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 17(3) : 293-296, 2011 (査読あり)
- ⑥ 前田寿美子、高橋里美、松原信行、前門土任、佐藤雅美 気管支鏡下に高周波スネアにて切除した気管支軟骨脂肪腫の 1 例 気管支学 32(6) : 508-511, 2010 (査読あり)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 前田寿美子、大石 久、佐渡 哲、他 6 名 維持透析中の末期腎不全患者に対する呼吸器外科手術例の検討 第 28 回日本呼吸器外科学会総会 2011 年 5 月 13 日 大分
- ② 前田寿美子、松村輔二、佐渡哲、他 7 名 重症筋無力症に対する胸腔鏡下拡大胸腺摘出術の効果 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会 2010 年 10 月 27 日 大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 寿美子 (MAEDA SUMIKO)
 東北大学・病院・助教
 研究者番号 : 30344765

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者