

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌切除標本を用いた肺癌の悪性度に関する免疫組織化学的研究

研究分担者 前田 元 国立病院機構刀根山病院呼吸器外科部長

研究要旨

小細胞肺癌(SCLC)における接着分子の発現状態について検討し、pure SCLC と他の非小細胞癌成分を含む combined SCLC の相違点について検討した。pure SCLC は combined SCLC と比較して接着分子の発現が低く、発現パターンにも異常を多く認めた。

病理病期 IA 期の腺癌を対象に survivin の発現を喫煙者と非喫煙者で比較し、喫煙の影響について検討した。喫煙者では核 survivin の発現が高かった。

A. 研究目的

肺癌は死因の第1位を占める悪性腫瘍であり、その治療においては癌の進行度や悪性度に応じて適切な選択がなされなければならない。E-cadherin を中心とする接着分子は癌の浸潤や転移に関連しており、また survivin はアポトーシスを阻害する物質で、癌の増殖を促すことが知られている。肺癌においてこれらの物質が癌の悪性度にどのように関わっているかを明らかにすることは意義深いと考える。

B. 研究方法

昨年の研究では肺癌の中で、pleomorphic carcinoma と large cell neuroendocrine carcinoma を対象に接着分子の研究を行った。今回は小細胞肺癌 small cell lung cancer (SCLC) の 16 切除例を対象にして、pure SCLC と他の非小細胞癌成分を含む combined SCLC の相違点について検討した。臨床背景の比較とともに、E-cadherin、 β -catenin を免疫染色し、その発現パターンと labeling index について解析した。

病理病期 IA 期の腺癌 82 切除例を対象に、survivin の発現を喫煙者と非喫煙者で比較し、喫煙の影響について検討した。免疫染色を行い、核と細胞質における survivin の labeling index を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は施設内倫理委員会の承認を受けて実施した。「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守している。

C. 研究結果

pure SCLC が 11 例、combined SCLC が 5 例で、混合成分は腺癌が 3 例、扁平上皮癌が 1 例、LCNEC が 1 例であった。接着分子の発現パターンでは、機能の減弱・消失を示唆する disrupted pattern を呈するものの割合が、E-cadherin では pure で 100%、combined の SCLC 部分で 40%、NSCLC 部分で 20%であった。 β -catenin においても 73%、80%、20%と同様な結果であった。labeling index で見ると、E-cadherin、 β -catenin とともに pure では combined よりも陽性率が低値であった。

喫煙者 44 例と非喫煙者 38 例において、核 survivin の labeling index は喫煙者で 5.6 ± 0.5 、非喫煙者で 1.1 ± 0.5 と、喫煙者で有意に高かった。3%以上の発現をみたものは喫煙者では 43.2%に対し、非喫煙者では 2.6%であった。核 survivin の発現量は、現在喫煙者と過去喫煙者との間で差はなかった。また細胞質 survivin の labeling index は喫煙者と非喫煙者の間で有意な差はなかった。また、腫瘍近傍の正常な細気管支上

皮細胞での核 survivin 発現は喫煙者で有意に高かった。

D. 考察

pure SCLC は combined SCLC と比較して細胞接着分子の発現が低く、発現パターンにも異常を多く認めた。これらの所見から、pure SCLC の方が浸潤・転移を起こしやすく、病理学的に悪性度が高い可能性が示唆された。

病理病期 IA 期の腺癌において、喫煙者では核 survivin の発現が高いことから、喫煙は早期の腺癌の発生段階において核 survivin の発現を促進し、発癌に関与している可能性が示唆された。今後、他の組織型や進行度の違う症例についても検討し、予後との関係を明らかにする予定である。

E. 結論

肺小細胞癌(SCLC)において、pure SCLC は combined SCLC と比較して病理学的に悪性度が高い可能性が示唆された。

病理病期 IA 期の腺癌において、喫煙は早期の腺癌の発生段階において核 survivin の発現を促進し、発癌に関与している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Nakazawa Y. Association of cigarette smoking with the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinomas. *Med Mol Morphol* 2013; DOI 10.1007/s00795-013-0061-9.

Nojiri T, Inoue M, Maeda H, Takeuchi Y, Sawabata N, Shintani Y, Yamamoto K, Okumura M. Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of post-operative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44:98-103.

Funakoshi Y, Takeuchi Y, Maeda H,

Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013; 21:482-4.

2. 学会発表

林 明男、竹内幸康、大瀬尚子、桃實 徹、小林良司、前田 元、平野博嗣. 非小細胞癌成分を含む肺小細胞癌の検討. 第30回日本呼吸器外科学会総会、2013年5月9-10日、名古屋.

平野博嗣、竹内幸康、前田 元、小林良司、林 明男、大瀬尚子、須崎剛行、山口俊彦、森 雅秀、横田総一郎. 肺癌150例の接着分子およびサイバインの免疫組織学的検討. 第45回分子形態学会総会・学術集会、2013年9月13-14日、福岡.

平野博嗣 Influence of cigarette smoking on the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinoma. 第72回日本癌学会2013年10月3-5日、横浜.

平野博嗣、木村 明、山田 寛、横田総一郎、山口俊彦、森 雅秀、大瀬尚子、林明男、小林良司、須崎剛行、竹内幸康、前田 元. 低分化成分を含む p-stage IA 期肺腺癌の臨床病理学的検討. 第67回国立病院総合医学会、2013年11月8日、金沢.

大瀬尚子、前田 元、竹内幸康、林 明男、須崎剛行、小林良司、平野博嗣. 原発性肺腺癌の組織垂型に Micropapillary component が存在すると再発率が高くなる. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会、2013年10月17-19日、仙台.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし