

論文内容の要旨

報告番号		氏名	西和田 敏
Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer			
ヒト膵癌におけるNectin-4発現の腫瘍増殖、血管新生に対する効果と臨床的意義			

論文内容の要旨

膵癌は最も悪性度の高い癌の一つであり、その患者数は年々増加している。最近の癌治療の進歩はめざましく、新規化学療法や分子標的治療等により、多くの癌腫において治療成績は徐々に向上している。しかし、特に膵癌における成績は未だ満足できるものではなく、更なる大幅な予後改善のためには新たな観点からの治療戦略の導入や新規治療標的分子の発見が必須である。

Nectin-4は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜貫通型糖タンパクであり、細胞間接着や細胞増殖、遊走、生存などに関与するとされている。近年、各種癌細胞で高発現していることが報告され、強発現患者が低発現群に比べ予後不良であり、さらに患者血清中の腫瘍マーカーとなり得る可能性も示唆されている。しかし、腫瘍進展に関するメカニズムや、膵癌における腫瘍発現の意義は不明である。そこで我々はヒト膵癌におけるNectin-4発現の臨床的意義およびそのメカニズムについて調査し、新規治療標的分子としての可能性を検討した。

まず術前未治療膵癌123例の切除標本を用いて、抗ヒトNectin-4抗体にて免疫組織染色を行い、Nectin-4腫瘍発現と臨床病理学的因子、予後との関連について検討した。さらに種々の手法を用いて機序の解析を行った。(1)**臨床的意義**: 発現強度によりNectin-4高発現群69例と低発現群54例の2群に分類したところ、高発現群では有意に予後良好であることが判明した。さらに、多変量解析ではNectin-4高発現は有意な独立予後因子として選択された。(2)**腫瘍増殖能との関連**: Ki67抗体を用いた免疫染色では、Nectin-4高発現群において有意にKi67陽性細胞の割合が高く、腫瘍増殖との関連が示唆された。(3)**膵癌細胞における機能解析**: さらに膵癌における直接的作用を検討するため、Capan-2, BxPc-3細胞を用いて、siRNA法による検討を行った。その結果、Nectin-4のknockdownにより増殖能が阻害されることが判明した。(4)**血管新生との関連**: Nectin-4腫瘍発現とVEGF mRNA発現およびCD31陽性腫瘍内微小血管には有意な正の相関がみられ、腫瘍血管新生が機序の一端と示唆された。以上より、従来のTNM分類とは非依存性にNectin-4発現が予後に関連していること、機序として、Nectin-4腫瘍発現による腫瘍血管新生の促進や腫瘍増殖能との関連が示唆された。

本研究により、膵癌においてNectin-4は腫瘍進展および予後に影響を及ぼすことが初めて明らかとなり、同時に新規治療標的分子となり得る可能性が示唆された。本研究成果は新たな治療の道をひらく可能性があり、その意義は極めて高いと思われる。膵癌に留まらず既存治療に抵抗性を示す多くの癌腫に対して、癌治療のブレイクスルーとなり得るものと十分に期待し得る。