

## 論 文 要 旨

### Clinical significance of altering epithelial-mesenchymal transition (EMT) in metastatic lymph nodes of gastric cancer

〔胃癌の転移リンパ節における、上皮間葉性転換が与える臨床的意義〕

大久保 啓史

#### 【序論および目的】

癌によるリンパ節転移は、様々な癌種で予後と相関していることが明らかとなっており、リンパ節転移を手術、化学療法などによりコントロールすることが、予後の改善を目指すうえで重要である。これまで上皮間葉転換(Epithelial Mesenchymal Transition:EMT)が、癌の浸潤、転移に関連しているという報告がみられるが、多くは原発巣のみの検討であり、リンパ節転移巣での EMT の発現や、その臨床病理学的意義については不明である。本研究では、胃癌患者の原発巣と転移リンパ節での EMT と間葉上皮転換 (Mesenchymal-Epithelial transition : MET)について解析し、リンパ節転移との関連および臨床病理学的な意義を検討した。

#### 【材料および方法】

胃癌の診断で 2005 年から 2012 年の間に胃切除術とリンパ節郭清が施行された 196 例中、リンパ節転移を認めた 89 例を対象とした。全例の原発巣とすべての転移リンパ節 511 個の E-cadherin、N-cadherin、および代表的な EMT 誘導因子である Snail の発現を免疫染色により評価し、臨床病理学的因子の関係について検討した。更に原発巣とリンパ節転移巣での E-cadherin、N-cadherin、Snail 発現を比較し、EMT および MET がリンパ節転移への着床および転移巣形成に関するメカニズムについて検討した。

#### 【結 果】

1. 原発巣で E-cadherin の発現が低下している症例では、有意に転移リンパ節の個数が多く(P=0.027)みられた。また、転移リンパ節での E-cadherin の発現が低下している症例では、有意にリンパ節転移個数が多かった(P=0.003)。しかし、原発巣および転移リンパ節ともに E-cadherin の発現は予後に有意な関連が認められなかった。
2. 原発巣の N-cadherin の発現は、臨床病理学的因子との関連を認めなかったが、転移リンパ節の評価では、N-cadherin 発現の高い症例は、転移リンパ節の個数が多く(P=0.004)、リンパ管侵襲、血管侵襲の陽性率が有意に高く(P=0.004,P=0.013)、Stage にも相関していた(P=0.015)。原発巣、転移リンパ節ともに N-cadherin の発現は、高発現例で有意に予後不良であった。

3. E-cadherin と N-cadherin の発現を原発巣と転移リンパ節で比較すると、転移リンパ節の E-cadherin が高発現の症例は N-cadherin が低発現であった。また、転移リンパ節の E-cadherin が低発現の症例は N-cadherin が高発現という逆相関が認められた(P=0.012)。
4. 原発巣の Snail 発現は、リンパ節転移個数および予後に有意差を認めなかったが、リンパ節転移巣では、低発現例で転移リンパ節個数は多く(P=0.002)、Stage も進行していた (P=0.048)。転移リンパ節個数の多い症例では、Snail 発現が原発巣で高く、転移リンパ節では低下していた(Snail switch)。Snail switch は 19 例(21.3%)で認められ、リンパ節転移が多く(P=0.0009)、リンパ管侵襲が陽性で(P=0.002)、Stage も進行しており(P=0.038)、有意に予後不良であった(P=0.0002)。

#### 【結論及び考察】

胃癌の EMT に関する研究の多くは原発巣のみで検討されており、悪性度や臨床病理学的因子との関連について報告されている。一方、リンパ節転移巣での EMT に関する報告は少ないため、臨床病理学的な意義は不明である。リンパ節転移巣での EMT の発現状況を解析することは、リンパ節への癌細胞の着床から転移巣形成のメカニズムの解明に有用であり、延いては、手術で郭清されたリンパ節より更に遠位の非郭清リンパ節への転移予測につながる可能性がある。今回の検討では、転移個数が多い症例に、リンパ節転移巣での E-cadherin 発現の低下、N-cadherin 発現の上昇がみられたことから、リンパ節転移巣でも原発巣と同様に EMT が発生し、予後に影響している可能性が示唆された。

Snail の発現が原発巣で上昇し、リンパ節転移巣で低下している Snail switch の状態にある症例では、リンパ節転移個数が多く、予後不良であることが確認された。この現象は転移巣で癌細胞が接着する MET の過程で発現が低下し、転移を形成するプロセスに関わっている可能性が示唆された。

本研究の結果から、リンパ節での転移形成と新たなリンパ節転移の過程で、癌細胞の EMT および MET が組織学的に起こっている事象は確認できたが、何をきっかけに Snail switch という現象が起こるのかは明らかではなく、今後更なる検討が必要と考えられる。