

論 文 要 旨

**Expression of gremlin1 in gastric cancer
and its clinical significance**

胃癌における Gremlin1 の発現と、
臨床病理学的意義

山崎洋一

【序論及び目的】

Gremlin1 は骨誘導を引き起こすタンパク質として同定された Bone morphogenetic protein (BMP) 2.4.7 の antagonist とされ、骨形成、細胞増殖、アポトーシスにおける調節因子に関与するとされる。近年 Gremlin1 は肺癌、腎癌、精巣癌など様々な癌種での発現が報告されている。以前申請者らは、胃癌で BMP - 7 の発現が、独立した予後予測因子となることを報告した。本研究では BMP の antagonist とされる Gremlin1 に着目し、胃癌での Gremlin1 の発現と臨床病理学的意義について検討した。

【材料及び方法】

当科にて胃癌と診断され、根治切除を行った 232 例（男性 160 例、女性 72 例、平均年齢 66 歳）について、免疫染色で Gremlin1 発現と臨床病理学的因子の関係について検討した。Gremlin1 の発現は腫瘍を含めたパラフィン包埋切除標本を薄切して用いて、抗 Gremlin1 抗体を一次抗体として ABC 法による免疫組織化学染色を行い、腫瘍部での Gremlin1 の発現と胃癌の臨床病理学的因子との関連を検討した。また 5 種類の胃癌細胞株 (MKN7, MKN45, MKN74, KATO-III, NUGC4) での Gremlin1 の発現の有無を、免疫組織化学染色と western blot 法を用いて検討した。

【結 果】

1. 胃癌切除標本を用いた免疫組織化学染色では、胃癌細胞の細胞質と核のそれぞれに Gremlin1 の発現を認めた。同様に 5 種類の胃癌細胞株 (MKN7, MKN45, MKN74, KATO-III, NUGC4) のすべてにおいても、細胞質と核のそれぞれに Gremlin1 の発現を認めた。Western blot 法においても 5 種類の胃癌細胞株すべてで Gremlin1 の発現を認めた。
2. 胃癌細胞における Gremlin1 の発現強度と臨床因子（年齢、性別、腫瘍径、壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、組織型）との比較を行った。Gremlin1 の低発現群は、高発現例に比較して、腫瘍径の大きい症例 ($p<0.01$)、壁深達度の深い症例 ($p<0.01$)、リンパ節転移陽性例 ($p<0.01$)、リンパ管侵襲陽性例 ($p<0.01$) および静脈侵襲陽性例 ($p<0.01$) が有意に増加していた。
3. 生存曲線においては有意差をもって、Gremlin1 の高発現群が低発現群に比べて予後良好な結果であった ($p<0.01$)。

4. 単変量解析では Gremlin1 の発現が予後因子の一つであった ($p<0.01$). しかし, 多変量解析では Gremlin1 の発現は独立した予後因子とはならなかった($p=0.076$).

【結論及び考察】

Gremlin1 の発現は様々な正常組織細胞や癌種で報告されているが、これまで胃癌での発現を検討した報告はみられなかった。腎細胞癌では、Gremlin1 の低発現が癌の悪性度と相関したと報告され、一方、非小細胞肺癌では、Gremlin1 の高発現が悪性度と相関したと報告されている。これらの異なる結果は Gremlin1 に臓器特異的な作用が存在する可能性が考えられる。本研究の検討では、Gremlin1 の低発現群で、壁深達度の深い症例、リンパ節転移陽性例、リンパ管侵襲陽性例および静脈侵襲陽性例が増加し、腎細胞癌での報告に類似していた。またこれらの臨床因子は胃癌の予後不良因子であり、Gremlin1 の発現が上記因子と相関したため、Gremlin1 の高発現群が低発現群に比べ良好な生存曲線を示したと考えられた。

以前申請者らは、胃癌における BMP - 7 の過剰発現は独立した予後不良因子であることを報告した。今回検討した Gremlin1 の臨床病理学的特徴は BMP - 7 発現のそれと相反する結果となり、BMP - 7 の antagonist であることの裏付けであると考えられた。胃癌の増殖浸潤、転移形成に BMP - 7 / Gremlin1 発現がかかわっている可能性が考えられ、胃癌の Gremlin1 発現は予後因子の一つとなる可能性が示唆された。

(Medical Oncology Vol 35, No.3 2018年 掲載)