

# 宇賀達也 論文内容の要旨

## 主 論 文

Clinicopathological Analysis of the Expression of CD44v6 in Primary Thyroid Cancer and Recurrent Regional Lymph Nodes

(甲状腺癌原発巣および局所リンパ節再発巣における CD44v6 発現の臨床病理学的解析)

(宇賀達也、前田茂人、岩田 亨、古井純一郎、兼松隆之)

Acta Medica Nagasakiensia (52 巻 2 号 ; 53-57, 2007 年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員 : 江口 晋 教授)

### 緒 言

甲状腺分化癌は予後のよい固形癌として知られている。しかしながら、患者の中には繰り返す局所再発や遠隔転移により不幸な転帰を辿るものがある。

CD44 は細胞表面の糖蛋白で、standard type あるいは variant type として細胞膜に発現し、腫瘍の増殖に関与しているとされている。CD44v6 は様々な腫瘍に発現しているが、発現と予後の関連については一貫した見解は得られていない。甲状腺腫瘍における CD44v6 の発現は、良悪性の鑑別に有用であることが示唆されている。本研究の目的は、CD44v6 発現と甲状腺分化癌の悪性度との関連を明らかにするために、CD44v6 の発現と、繰り返す局所リンパ節再発、遠隔転移、予後因子との関連を評価することである。

### 対象と方法

1980～1997 年に当科で手術を行った甲状腺分化癌 79 例 108 検体を対象とした。上記のパラフィン切片を用い、抗ヒト CD44v6 抗体で免疫組織化学染色を行い、甲状腺分化癌および転移リンパ節組織における CD44v6 の発現を調べた。その評価は CD44v6 の発現率と臨床病理学的因子との関連、特に遠隔転移について解析した。

### 結 果

#### 1) CD44v6 の発現

甲状腺癌原発巣において、CD44v6 は 73% (58/79) に発現していた。正常甲状腺組織には発現はみられなかった。初回手術時、79 例中 48 例に局所リンパ節転移を認め、うち 33 例が原発巣、転移巣ともに CD44v6 の発現を認めた。

## 2) CD44v6 発現と臨床病理学的因子の関連

年齢：発現率は 50 歳以下 82.0% (41/50)、50 歳以上 58.6% (17/29) で前者が有意に高かった。

性別、腫瘍径、遠隔転移、甲状腺被膜外浸潤、所属リンパ節転移、臨床病期、腫瘍死との間に関連は認めなかった。

## 3) CD44v6 発現と異時性遠隔転移

・初回手術後の経過観察中、14 例が局所リンパ節再発を繰り返し、うち 6 例に肺あるいは骨に異時性の遠隔転移を認めた。

・局所リンパ節再発症例における、遠隔転移出現と臨床病理学的因子（年齢、性別、腫瘍径、組織型、甲状腺被膜外浸潤、初回手術時局所リンパ節転移）との間に明らかな関連はみられなかった。

・原発巣の CD44v6 発現と異時性遠隔転移との間には相関はみられなかった。しかしながら有意な相関はないものの再発巣の CD44v6 発現陽性の症例で、異時性遠隔転移を有している傾向にあった。再発巣の CD44v6 の発現状況を見ると、CD44v6 発現を維持しているか、あるいは途中で発現がみられた症例に異時性遠隔転移が多い傾向にあった。

## 考 察

甲状腺癌では局所リンパ節再発を繰り返すうちに、肺や骨に転移が出現してくることがある。再発を繰り返すうちに、癌細胞が浸潤能を獲得するからかもしれない。

CD44 は細胞表面糖蛋白で、細胞-細胞間および細胞-細胞外マトリックス間の接着、リンパ球の活性、腫瘍の成長・増大に関与している。CD44 は細胞外ドメインに組み込まれる 10 個の variant exon を持つ複合構造物である。exon 6 を含む CD44v6 は悪性リンパ腫、結腸癌、膵癌、乳癌などの悪性腫瘍に発現が認められている。

本研究では CD44v6 の発現は若年者に有意にみられた。CD44v6 発現と他の臨床病理学的因子との間には関連は認めなかった。従来、AMES、AGES、MACIS、癌研究会病院危険度分類では年齢は重要な予後因子として用いられている。今回、原発巣における CD44v6 の発現は若年者に多くみられた。

また本研究では局所リンパ節再発巣での CD44v6 発現と異時性遠隔転移との間に統計学的に有意な相関は認めなかった。しかし、遠隔再発をきたした 6 例中 5 例に局所再発巣での CD44v6 は陽性であった。また、5 例中 2 例は再発巣での CD44v6 は陰性となったが、複数回の再発時に陽性に転じその後遠隔転移が確認された。

転移能を有さないラットの膵癌細胞株において CD44v6 を発現させると、悪性度を増すことが示唆された。今回の結果から、癌進行の過程で CD44v6 発現が過剰になれば、遠隔転移への進展を促進するかもしれない。

結論;CD44v6 は分化型甲状腺癌のより悪性度の高い型への進化において重要な役割を持ち、局所再発を繰り返すことが遠隔転移形成に関与する可能性が示唆された。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。