論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	望　月　靖　弘
論文審査担当者	主　査　　中 山 淳 副　査　　宮 川 眞 一・奥 山 隆 平

論 文 題 目

Expression of Polypeptide N-acetylgalactosaminyl Transferase-3 and Its association with Clinicopathological Factors in Thyroid Carcinomas

（甲状腺癌における Polypeptide N-acetylgalactosaminyl Transferase-3 の発現と臨床病理学的因子の関連の検討）

（論文の内容の要旨）

【目的】甲状腺癌は組織型により臨床像が大きく異なり、また、緩徐に進行する分化癌（乳頭癌および濾胞癌）から極めて悪性度の高い未分化癌が生じてくるが、この未分化転化の機序も解明されていない。細胞の癌化にともなう膜蛋白の構造や分布の変化が、癌の浸潤・転移に関与していることが報告されている。この膜蛋白の多くが糖蛋白であり、癌の種類により糖鎖構造に特異性があることが明らかとなっている。N-アセチルガラクトサミン転移酵素（GalNAc-T）は細胞質のゴルジ装置に存在しムチン型糖蛋白の glycosylation に最初に作用する糖転移酵素である。特に GalNAc-T3 の発現は組織特異性が高く、正常組織では膵臓、卵巣等に著明に発現し、胃癌、大腸癌、肺癌などの腺癌においては、その発現が分化度や浸潤・転移等との相関が報告されてきた。そこで、本研究では、甲状腺癌における GalNAc-T3 発現と臨床病理学的因子との相関について検討した。

【対象と方法】1997 年から 2005 年に当科で切除した甲状腺癌 169 例（乳頭癌 135 例、濾胞癌 12 例、髄様癌 7 例、未分化癌 15 例）の手術検体を用いた。パラフィン包埋切片を、抗ヒト GalNAc-T3 ポリクローナル抗体と抗ヒト thyroglobulin モノクローナル抗体を用いて免疫組織染色を行い、光学顕微鏡にて細胞質内に GalNAc-T3、thyroglobulin の発現を認めた場合をそれぞれ陽性とし、各症例の臨床病理学的因子と免疫組織染色との結果を解析した。

【結果】正常甲状腺の GalNAc-T3 陽性率は 85.8％であった。年齢、性別による統計学的な有意差は認めなかった。甲状腺癌における GalNAc-T3 陽性率は、乳頭癌 73.7%、濾胞癌 45.5%、未分化癌 13.3%、髄様癌 0％ であり、分化癌（乳頭癌、濾胞癌）において有意に高発現していた（$p < 0.001$）。乳頭癌における臨床病理学的因子との検討では、高分化型に分類される乳頭状構造、濾胞状構造では GalNAc-T3 陽性率は 70.7％であり、低分化型に分類される索状・充実性構造は 14.6％であり、高分化の構造において有意に GalNAc-T3 発現の増加を認めた（$p < 0.01$）。そのほかの臨床病理学的因子に関しては、GalNAc-T3 の発現と組織学的腺外浸潤との間に有意な相関を認めた（$p < 0.05$）。濾胞癌においては濾胞状構造の陽性率が 40.0%、索状・充実性構造が 20.0％であり、高分化の構造において発現が増加する傾向が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。未分化癌においては 15 例中 13 例が GalNAc-T3 の発現を認めなかった。未分化癌の検体で、同一検体内に乳頭癌部を含む検体が 7 例あり、6 例は乳頭癌部では GalNAc-T3 および thyroglobulin（Tg）がともに陽性であったが、未分化癌部では両者の発現ともに陰性であった。

【考察】甲状腺癌における GalNAc-T3 の発現は、乳頭癌においては高分化型の構造でより高率に発現しており、未分化癌においてはほとんど発現が認められなかった。甲状腺癌においては、浸潤傾向が強いほど GalNAc-T3 の発現が増加していた。胃癌および食道癌での検討では GalNAc-T3 の発現は腫瘍の浸潤と相関することが、一方、膵臓癌、胆嚢癌では進行癌ほど GalNAc-T3 の発現が低下していることが報告されている。さらに胆嚢癌と肝外胆管癌では、GalNAc-T3 現は非浸潤癌や微小浸潤癌で高く、進行癌の浸潤部において発現が低下していることが報告されている。今回の結果と合わせて考察すると、GalNAc-T3 の発現は内・外分泌腺組織と他の臓器では異なると考えられた。髄様癌では GalNAc-T3 の発現が認められず、髄様癌が濾胞上皮細胞で

はなく C 細胞由来であることによると考えられる。

今回の未分化癌における検討で、GalNAc-T3 の発現と Tg の間に正の相関が認められた。Tg は甲状腺分化癌の腫瘍マーカーとしての役割を持つが、甲状腺癌由来の Tg は糖鎖の heterogeniety を有することが示された。また、未分化癌での Tg の陽性率は 10%未満であり、甲状腺癌が低分化になり浸潤能が高まるにつれて Tg の産生能が失われていくものと考えられた。甲状腺組織における GalNAc-T3 と Tg の直接の関連は明らかではないが、今回のわれわれの結果から GalNAc-T3 の発現の低下には、分化型甲状腺癌の未分化転化に伴う、糖鎖の翻訳後修飾の変化が関与している可能性が考えられた。

【結論】本研究より、GalNAc-T3 の発現は、甲状腺癌の分化度の有用な指標となりうることが示唆された。