

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 村上哲平

---

生 年 月 日 昭和 55年 4月 2日

本 籍 (国籍) 大阪府

---

学位の種類 博 士 (医 学)

学位記番号 医 第 1171 号

学位授与の条件 学位規程第5条該当  
(博士の学位)

論 文 題 目

---

上皮悪性腫瘍の肉腫様変化は骨芽細胞分化の側面を有する

---

: 骨分化マーカーを用いた検討と解析

---

審 査 委 員

(主 査) 赤木将男 

---

(副主査) 梶 博史 

---

(副主査) 磯貝典存 

---

(副 査) 

---

(副 査) 

---

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

上皮悪性腫瘍の肉腫様変化に CADM1 も含めた骨分化マーカーの発現の有無を検討し、その間葉系組織において骨形成性の変化を伴う一群の存在を確認することで、分類が可能であるか検証を行うことである。

### 【方法】

近畿大学附属病院と泉大津市民病院において、病理診断の結果、上皮悪性腫瘍内に肉腫様変化を認めた手術摘出標本を使用し、HE 染色・免疫学的染色(CADM1、ALP、Osterix、CD151)を行い、病理学的観察を行った。その結果をスコアリングすることにより、各骨分化マーカーと細胞形態変化の結果を統計学的に検証した。

### 【結果】

肉腫様変化における間葉系細胞の骨芽細胞分化のマーカーとして、今回使用した骨分化マーカーの中で CADM1 が統計学的に最も優れていた。一方で組織学的な形態変化による骨芽細胞分化に対する関連性は認められなかった。これらの結果より、上皮悪性腫瘍の肉腫様変化による間葉系細胞組織の一部は骨芽細胞分化の側面を有しており、その分化マーカーとして CADM1 の有用性が示唆された。

### 【考察】

肉腫様変化の組織内に複数の骨分化マーカーを発現する一群が認められ、分子マーカーとして CADM1 を使用し分類が可能である。CADM1 は癌抑制分子としての一面も持ち合わせており、この分類化が上皮悪性腫瘍の肉腫様変化における予後判定基準の一つとなる可能性が考察される。

### 【結論】

上皮悪性腫瘍の肉腫様変化による間葉系組織の一部は骨芽細胞様の特性を有し、その分化マーカーとして CADM1 が有効である。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類および名称
	平成 27 年 6 月末公表予定	博士学位論文
	公 表 内 容	出版物名 近畿大学医学雑誌
	全 文 と 要 約	第 40 卷 1.2 号 平成 27 年 6 月末発行予定

## 論文審査結果の要旨

### 【背景】

上皮悪性腫瘍では腫瘍組織内の一部で間葉系由来の細胞増生を認める肉腫様変化をきたすことがある。肉腫様変化は症例ごとに方形様と紡錘様の2種類の細胞形態を認める。方形様細胞は骨芽細胞様の形態を有しており、骨芽細胞様の性質を有している可能性が想定された。

### 【目的】

上皮悪性腫瘍の肉腫様変化に伴う組織学的特徴や骨芽細胞マーカーの発現を調べ、肉腫様変化の新たな分類が可能であるか検討することを目的とした。

### 【方法】

上皮悪性腫瘍内に肉腫様変化を認めた11症例を使用した。各症例に対しHE染色・免疫学的染色を行い、病理学的検討を行った。使用したマーカーは骨芽細胞で発現を認めるCADM1、ALP、Osterix、CD151の4種類である。免疫学的染色の結果をスコアリングすることにより数値化し、その合計値と各マーカーの免疫染色の結果と関連性の検定を行った。また、2種類の細胞形態変化と各マーカーの発現との結果も同様に検討を行った。

### 【結果】

肉腫様変化の形態変化の一つである方形細胞は、従来の骨芽細胞マーカーの発現との間に有意な関連性を認めなかったことから、骨芽細胞様の性質を有していると言えなかった。紡錘形細胞においても同様であった。しかし、細胞形態に関わらず肉腫様変化はCADM1陽性の組織と骨芽細胞マーカーとの間に関連性を認め、CADM1陽性の肉腫様変化は骨芽細胞様の性質を有している可能性がある。

### 【考察】

上皮悪性腫瘍の肉腫様変化の一部は骨芽細胞様の性質を有しており、そのマーカーとしてCADM1の有用性が示唆された。そのことより肉腫様変化はCADM1を用いて新たな分類が可能であると考えられる。また、CADM1は一部の癌種では予後の増悪因子となることが知られている。そのため、この分類は上皮悪性腫瘍の肉腫様変化における予後判定基準の一つとなる可能性が考察される。

### 【結論】

上皮悪性腫瘍の肉腫様変化の一部は骨芽細胞様の性質を有し、そのマーカーとしてCADM1が有効である。

現在のところ、上皮悪性腫瘍の肉腫様変の分類は報告されていない。肉腫様変化は上皮間葉転換(EMT)により引き起こされることが報告されている。本研究の結果により、EMTが生じた間葉組織には上皮性細胞接着因子であるCADM1が陽性のものがあり、この場合、CADM1発現はEMTに関与することが示唆された。今後、肉腫様変化がCADM1により分類され、それらの腫瘍の性状やEMTの過程が研究されることは、新たな治療法の開発や予後予測に役立つ可能性がある。

また、本研究においてCADM1陽性となる肉腫様変化は骨芽細胞様の性質を有することが示されたことより、整形外科的疾患として骨肉腫との類似性が考えられ、骨肉腫とCADM1の発現に関する追加研究を行なった。骨肉腫症例でCADM1の免疫学的染色を施行した結果、14/17例でCADM1の発現を認めた。コントロールとして使用した平滑筋肉腫では0/10例と発現を認めなかった。また骨肉腫におけるCADM1の発現と骨肉腫の予後不良因子とされる血清ALP値の上昇との間には関連性が認められた。一方で、CADM1には4種類のアイソフォームの存在が示されており、中でもCADM1cの発現する悪性中皮腫やATLでは予後不良であることが報告されている。今回PCR法により検討が可能であった骨肉腫13/14例でCADM1cの発現を認めた。以上より、CADM1の免疫染色、CADM1c PCRは骨肉腫の病理診断に有用な可能性がある。しかしながら、今回使用した多くの症例は発症後3年以内で追跡期間が短く、CADM1が予後判定に有用であるかどうかの結論を得ることは出来なかった。

本研究結果はCADM1を用いた上皮悪性腫瘍の肉腫様変化における新たな分類が可能であることを示した。今後研究を進めていくことにより予後予測や治療法の選択などに利用できる可能性がある。骨肉腫においてもCADM1は病理学的な診断に有用となる可能性が示された。また、今後症例数を増やし各種間葉系腫瘍や他のマーカーとの比較検討を行うことで、CADM1が骨肉腫診断の新たなマーカーとして利用でき得る可能性がある。以上より本研究は臨床的に重要な意義を持ち、学位論文に相当する研究であると判断される。

# 博士学位論文最終試験結果の報告書

平成 27年 2月 10日

審査委員	主査	赤木将男	
	副主査	梶博史	
	副主査	磯貝典厚	
	副査		
学位申請者氏名	村上哲平		
論文題目	上皮悪性腫瘍の肉腫様変化は骨芽細胞分化の側面を有する： 骨分化マーカーを用いた検討と解析		

## 要旨

上皮悪性腫瘍では腫瘍組織内の一部に間葉系由来の細胞増生を認める肉腫様変化をきたすことがある。肉腫様変化は症例ごとに方形様と紡錘様の2種類の細胞形態がある。方形様細胞は骨芽細胞様の形態を有しており、骨芽細胞様の性質を有している可能性が想定された。そこで我々は上皮悪性腫瘍の肉腫様変化に伴う組織学的特徴や骨芽細胞マーカーの発現を調べ、肉腫様変化の新たな分類が可能であるかを検討した。上皮悪性腫瘍内に肉腫様変化を認める11症例を使用し、HE染色・免疫学的染色を行い、病理学的検討を行った。免疫学的染色では骨芽細胞で発現を認めるCADM1、ALP、Osterix、CD151の4種類のマーカーを使用した。スコアリングにより染色結果を数値化し、その合計値と各マーカーの免疫染色の結果との関連性を検討した。また、2種類の細胞形態変化と各マーカーの発現との関連性も同様に検討を行った。方形様の形態変化は、従来の骨芽細胞マーカーの発現との間に有意な関連性を認めず、骨芽細胞様の性質を有しているとは言えなかった。しかし、肉腫様変化では細胞形態に関わらずCADM1と骨芽細胞性マーカーとの間に関連性を認め、CADM1陽性の肉腫様変化は骨芽細胞様の性質を有している可能性が示された。一方、肉腫様変化を生じていない部分では骨芽細胞マーカーは陰性であった。以上より、CADM1を用いて新たな肉腫様変化の分類が可能であると考えられた。また、一部癌種ではCADM1は予後増悪因子として知られている。そのため、この分類が上皮悪性腫瘍の肉腫様変化における予後判定基準の一つとなる可能性が考察された。結論として、上皮悪性腫瘍の肉腫様変化の一部は骨芽細胞様の性質を有し、そのマーカーとしてCADM1が有用であることが示された。

本研究においてCADM1陽性となる肉腫様変化は骨芽細胞様の性質を有することが示されたことより、整形外科的疾患として骨肉腫との類似性が考えられ、骨肉腫とCADM1の発現に関する追加研究を行なった。骨肉腫症例でCADM1の免疫学的染色を施行した結果、14/17例でCADM1の発現を認めた。コントロールとして使用した平滑筋肉腫では0/10例と発現を認めなかった。また骨肉腫におけるCADM1の発現と骨肉腫の予後不良因子とされる血清ALP値の上昇との間には関連性が認められた。一方で、CADM1には4種類のアイソフォームの存在が示されており、中でもCADM1cの発現する悪性中皮腫やATLでは予後不良であることが報告されている。今回PCR法により検討が可能であった骨肉腫13/14例でCADM1cの発現を認めた。以上より、CADM1の免疫染色、CADM1c PCRは骨肉腫の病理診断に有用な可能性がある。しかし、今回使用した多くの症例は発症後3年以内と追跡期間が短く、CADM1が予後判定に有用であるかどうかの結論を得ることは出来なかった。

公聴会および口頭試問では、(1)4種類の骨芽細胞マーカーの選択理由(2)免疫染色陽性の判断基準(3)上皮性細胞接着因子であるCADM1の特徴と骨芽細胞における機能(4)ウェスタンブロット法における組織サンプリングの方法(5)上皮性腫瘍と比較した肉腫様変化の組織学的な特徴(6)骨肉腫の初期診断が困難であった症例の特徴(7)骨肉腫と骨芽細胞におけるCADM1発現の違い(8)CADM1陽性腫瘍における転移・再発の検討について質問があった。これらの質問に対し学位申請者は適切な回答を行い、専門領域に対する十分な学識が確認された。よって、最終試験に合格したものと判断した。