

令和3年5月17日
国立大学法人 浜松医科大学
地方独立行政法人 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院

たかが毛、されど毛 <一次繊毛が生えている唾液腺腫瘍の発見>

<研究成果のポイント>

- ヒト唾液腺腫瘍のうち腺様嚢胞癌など筋上皮・基底細胞への分化を示す病理組織型では、一次繊毛が生えていることを世界で初めて発見しました。
- この一次繊毛は微小な構造のため、通常の病理組織標本では見えません。我々は、免疫組織化学的解析や、浜松医科大学で開発されたナノスーツ法を用いた電子顕微鏡解析を行いその描出に成功しました。
- 唾液腺腫瘍の一次繊毛には様々な特徴があることを明らかにしました。
- 今後、一次繊毛と関連する増殖シグナル経路を標的とした研究が進むことによって唾液腺腫瘍の効果的な治療法の開発が進むことが期待されます。

※本研究成果は、英国誌「ジャーナル・オブ・パソロジー」に日本時間4月30日にオンライン公表されました。

<概要>

浜松医科大学腫瘍病理学講座(新村和也准教授、梶村春彦教授)、同光先端医学教育研究センター ナノスーツ開発研究部(河崎秀陽部長、針山孝彦特命研究教授)、静岡県立総合病院病理学部(草深公秀医長)らは、浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座、同外科学第一講座、同先進機器共用推進部と共同で、ヒト唾液腺腫瘍には一次繊毛を有するものがあることを、免疫組織化学的解析や、浜松医科大学で開発されたナノスーツ法を用いた電子顕微鏡解析により世界で初めて明らかにしました。そして、その一次繊毛に関わる様々な特徴を明らかにしました。一次繊毛と関連する増殖シグナル経路を標的とした治療法の確立への道が見えてきました。

この成果は、英国発行で、病理学分野における著名な雑誌の一つである「ジャーナル・オブ・パソロジー」に発表されました(4月30日から、internet上のPubMedに公開され始めました)。

<研究の背景>

繊毛は、ヒト細胞の小器官で、細胞表面から外部に伸展する鞭毛様構造物です。可動性のあるものとなないものがあり、後者は一次繊毛と呼ばれ、通常、細胞一つあたり一個の一次繊毛が存在します。ヒトの腫瘍では一般に一次繊毛が見られませんが、皮膚の基底細胞癌など極一部の腫瘍では一次繊毛が存在し、ソニックヘッジホッグ(Shh)シグナル経路が活性化し増殖に関わっていることが報告されています。

ヒトの唾液腺腫瘍には、腺様嚢胞癌など再発・転移を伴いやすいものがあり治療法の向上が求められています。我々は、唾液腺腫瘍ではこれまでその有無が不明であった一次繊毛に着目し、今回、その有無や特徴について詳細に検討しました。

＜研究の成果＞

＜一次繊毛を有する唾液腺腫瘍の発見＞

8種類の病理組織型で構成される計100例の唾液腺腫瘍に対して、繊毛マーカーであるARL13Bに対する一次抗体を用いた免疫組織化学的解析を行いました。その結果、多形腺腫、基底細胞腺腫、腺様嚢胞癌、基底細胞腺癌では、解析した全ての症例で一次繊毛を有していること、また、ワルチン腫瘍、唾液腺導管癌、粘表皮癌、腺房細胞癌では全ての症例で一次繊毛陰性であることが世界で初めて示されました。我々は、この一次繊毛の有無の病理組織型の区分は、筋上皮・基底細胞への分化の成分を含むか否かに対応することに気づきました。さらに、浜松医科大学で近年開発されたナノスーツ法を用いて免疫染色標本を電子顕微鏡（電界放出型走査電子顕微鏡）観察することにより、細胞から突き出る一次繊毛の立体構造写真を得ることに成功しました。また、ナノスーツ・correlative light electron microscopy (CLEM)法による電子顕微鏡観察にて、免疫染色標本上の一次繊毛と同一部位に立体的な一次繊毛像を得ることに成功しました。また、他の一次抗体を用いた免疫組織化学的解析や一次繊毛関連遺伝子のmRNA発現パターンの解析も行い、一次繊毛を有する唾液腺腫瘍の存在の更なる確証を得ました。

＜一次繊毛を有する唾液腺腫瘍の様々な特徴＞

この唾液腺腫瘍における一次繊毛は正常組織における一次繊毛と比べ、長さが有意に長いという特徴を示しました。また、4種の病理組織型の一次繊毛陽性唾液腺腫瘍は、筋上皮・基底系細胞と導管系細胞を種々の割合で含む腫瘍であり、それらの成分毎の一次繊毛率を見ると、前者はいずれも高頻度に一次繊毛を有していますが、後者では組織型により異なることが示されました。また、4種の一次繊毛陽性唾液腺腫瘍の内、腺様嚢胞癌、基底細胞腺癌は癌ですので、他臓器への直接浸潤、局所再発、遠隔転移を示した癌(n=12)での一次繊毛状態を調べると、いずれでも一次繊毛が保持されていることが示されました。さらに興味深いことに、一次繊毛陽性唾液腺腫瘍では、Shhシグナル経路が活性化していることが示されました。最後に、初期繊毛形成に関わる遺伝子の内、一次繊毛陽性である腺様嚢胞癌と、一次繊毛陰性である3種の固形癌の間でmRNA発現状態が異なるものをスクリーニングし、一次繊毛陽性腫瘍で有意に発現が高く、かつ、一次繊毛陰性腫瘍で有意に発現が低いものとしてTTBK2という候補遺伝子を見つけました。このTTBK2は、唾液腺腫瘍で免疫組織化学的解析を行うと、予想通り一次繊毛陰性腫瘍に比べ陽性腫瘍で有意に発現が高いという結果を示しました。また、一次繊毛陰性腫瘍である肺腺癌の細胞株に由来するTTBK2高発現株を作り、血清飢餓を利用した繊毛形成アッセイを行うと、TTBK2高発現株で対照株と比べて有意に高い一次繊毛形成率が認められ、TTBK2の一次繊毛形成への関与が示唆されました。

＜結語＞

以上より、筋上皮・基底細胞への分化を示す4種類の唾液腺腫瘍（多形腺腫、基底細胞腺腫、腺様嚢胞癌、基底細胞腺癌）は一次繊毛陽性であり、その一次繊毛は腫瘍特異的な特徴を示し、Shhシグナル経路を活性化させ、TTBK2発現上昇と関与することが示されました。これらは唾液腺腫瘍の腫瘍化と一次繊毛の間の重要なリンクを示すものと言えます。

＜今後の展開＞

本研究により唾液腺腫瘍の一部の病理組織型では一次繊毛という小器官が見られ、様々な特徴を示していることが分かりました。この組織型には腺様嚢胞癌など再発・転移を伴いやすいものも含まれていますので、そうした腫瘍に対し、一次繊毛を標的とした治療法が有効である可能性が考えられ、今後の展開が期待されます。

<発表雑誌>

The Journal of Pathology (ジャーナル・オブ・パソロジー)
英国の英国病理学会 (Pathological Society of Great Britain and Ireland) の長い歴史のあるジャーナルです。
(DOI: 10.1002/path.5688)

<論文タイトル>

Identification and characterization of primary cilia-positive salivary gland tumours exhibiting basaloid/myoepithelial differentiation

<著者>

新村和也 (連絡・責任著者)、草深公秀、河崎秀陽、加藤寿美、針山孝彦、土屋一夫、川西祐一、船井和仁、三澤清、峯田周幸、梶村春彦

<研究グループ>

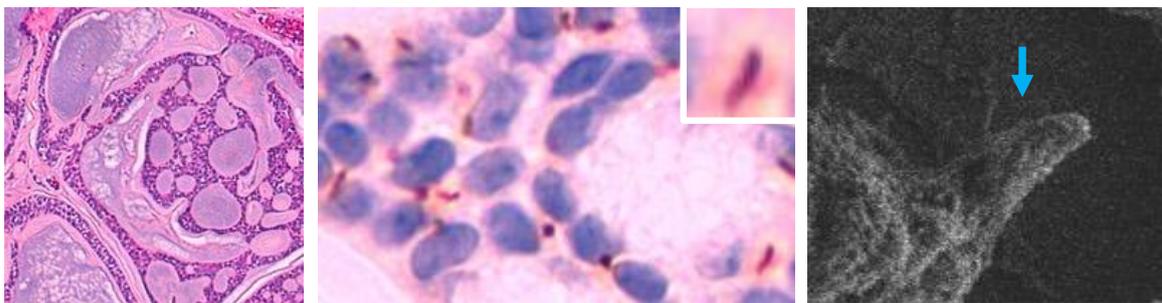
本研究は、浜松医科大学の腫瘍病理学講座／光先端医学教育研究センター ナノスーツ開発研究部／外科学第一講座／耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座／先進機器共用推進部と、静岡県立総合病院の病理学部との共同研究で行われたものです。

日本学術振興会、喫煙科学財団からの研究費を受けてまとめられた成果です。

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 腫瘍病理学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)
准教授 新村和也
Tel: 053-435-2220 / Fax: 053-435-2225
E-mail: kzshinmu@hama-med.ac.jp

<参考図>



図： 唾液腺腫瘍（腺様嚢胞癌）における一次繊毛の同定

左：H&E 標本像（腺様嚢胞癌の病理組織像）

中央：繊毛マーカー抗体を用いた免疫組織化学的解析による一次繊毛の描出（右上は図中の一部の拡大）

右：ナノスーツ法を用いた電界放出型走査電子顕微鏡観察による一次繊毛の検出（矢印）