

Overexpression of lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 and concomitant lipid alterations in gastric cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-11-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上原, 隆志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3049

博士(医学) 上原 隆志

論文題目

Overexpression of lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 and concomitant lipid alterations in gastric cancer

(胃癌におけるリゾホスファチジルコリンアシルトランスフェラーゼ 1 の過剰発現とこれに伴う脂質の変化)

論文の内容の要旨

[背景]

癌の発生と発達過程に脂質が関与していることはいくつかの悪性腫瘍について報告されているが、胃癌における脂質の役割は更なる分析が待たれている。我々は質量顕微鏡を用いて胃癌組織とそれに隣接する非腫瘍粘膜の脂質組成を比較した。

[材料ならびに方法]

胃癌症例の検体は浜松医科大学病理部と外科学第二講座により提供された。術前化学療法が行われていない症例の検体を使用した。浜松医科大学倫理委員会のガイドラインに則って本研究は行われた。質量顕微鏡による分析はマトリクス支援レーザー脱離イオン化タンデム飛行時間型質量分析装置を用いて陽イオンモードで行った。FlexImaging 2.1 を用いて質量スペクトルからイオン画像を再構成した。隣接する切片のヘマトキシリンエオジン染色と比較した。

MS/MS 分析は四重極飛行時間型質量分析計の陽イオンモードを用いて行った。脂質データベースを用いて質量スペクトルの分析を行い脂質分子の構造を特定した。免疫染色では、抗リゾホスファチジルコリンアシルトランスフェラーゼ 1 (LPCAT1) ポリクローナル抗体を第 1 抗体として免疫染色を行った。LPCAT1 の染色強度を 4 段階(0, 1+, 2+, 3+)にスコア化した。スコア 0 と 1+は LPCAT1-low、スコア 2+と 3+は LPCAT1-high として 2 群に分け、臨床病理学的検討を行った。

[結果]

癌部と非癌部における脂質分布の差異を評価するために 12 症例の胃癌症例の切片を用いた。癌部と非癌部それぞれのスペクトルを比較すると、癌部では m/z 798.5 のスペクトルを多く検出し、非癌部では少ないことが明らかであった。また m/z 496.3 のスペクトルは逆に癌部に少なく非癌部では多く検出された。この 2 種のスペクトルの構造を特定するため MS/MS 分析を行うと m/z 798.5 はホスファチジルコリン(PC) (16:0/18:1)+K であり、また m/z 496.3 はリゾホスファチジルコリン(LPC) (16:0)+H であることが同定できた。解析を行った胃癌 12 症例は分化型 6 例、未分化型 6 例であったが双方における PC (16:0/18:1) と LPC (16:0) の比率を比較すると、分化型において PC (16:0/18:1)を示すシグナルが癌部で多く非癌部で少ない、LPC (16:0)を示すシグナルが癌部で少なく非癌部で多い傾向がより顕著であった。

次いで我々は LPC (16:0) + H と PC (16:0/18:1) + K の比率が、胃癌の臨床病理学的特徴と関連しているか否かを検討するため、LPC に脂肪酸を結合させ PC に転換する酵素である LPCAT1 に着目し、182 例の胃癌症例について LPCAT1 を抗原とした免疫染色を行った。組織型に関わらず LPCAT1 は癌部において非癌部より強く発現して

いたが、さらに分化型癌部において未分化型癌部より強く発現していた。

癌部における LPCAT1 の発現の強さによって低発現群(score0-1)と高発現群(score2-3)に分け、臨床病理学的特徴と比較したが、LPCAT1 の発現と無病生存期間(DFS)・全生存期間(OS)との間に相関は認められなかった。

[考察]

質量顕微鏡法を用いることによって我々は胃癌組織における脂質の局在性を可視化することができた。脂質組成の変化は癌組織の膜の流動性やシグナル伝達に影響を与えている可能性があり、そのため胃癌の腫瘍形成や進展に重要な役割を果たしていると考えられる。

我々は癌組織より多く検出された m/z 798.5 と少なく検出された m/z 496.3 に着目した。それぞれが PC (16:0/18:1) + K と LPC (16:0) + H によるスペクトルであることを同定した。LPCAT1 は大腸癌、肝細胞癌、肺癌、前立腺癌において過剰発現している。我々は胃癌においても癌部にて非癌粘膜よりも LPCAT1 が高発現していることを明らかにした。興味深いことに LPCAT1 は分化型癌において未分化型癌よりも過剰に発現しており、これは未分化型癌よりも分化型癌の腫瘍発生に重要な役割を演じていることを示唆している。LPCAT1 が分化型癌においてより過剰に発現していることは膜の構造に変化を与えることによって分化型癌と未分化型癌の特徴的な差を生み出しているとも考え得る。

今回の研究によって LPCAT1 が胃癌細胞の増殖・移動・浸潤に与える影響は指摘し得なかった。LPCAT1 は胃癌の悪性化に影響を与えないか、または陰性の影響を及ぼしている可能性もある。実際 LPCAT1 の発現は DFS や OS に影響を及ぼしておらず、LPCAT1 は胃癌の進展よりも発達段階の早期により重要な役割があると考えられた。