

氏 名 (本籍) 吉 田 龍 一

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 3 2 5 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 13 年 9 月 12 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 63 年 3 月  
東海大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 乳癌における E-カドヘリン,  $\alpha$ -,  $\beta$ -カテニンの  
発現減弱・喪失が転移・予後に及ぼす影響に関する研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 大 内 憲 明 教授 松 野 正 紀

教授 八重樫 伸 生

# 論文内容要旨

## 背景

E-カドヘリンは接着分子の一種で、 $\alpha$ -カテニンや $\beta$ -カテニンとともに複合体を形成し、強固な細胞-細胞間接着を担っている。E-カドヘリンやカテニンの発現減弱・喪失は、細胞の浸潤や転移に関係するとされ、種々の癌において予後不良につながるという報告もある。本研究では乳癌におけるE-カドヘリン、 $\alpha$ 、 $\beta$ -カテニンの発現を調べ、その発現と転移や予後との関係を検討した。

## 対象と方法

手術された乳癌患者171例を対象とし、得られた乳癌組織のパラフィン包埋切片を用い、E-カドヘリン、 $\alpha$ ・ $\beta$ -カテニンの発現を免疫組織化学的に陽性と陰性に分類評価し、既知の臨床病理学的因子と比較した。

## 結果

97例の乳癌がE-カドヘリン陽性であった。陽性例に比し陰性例に遠隔転移が多くみられたが、両群間に予後の差は認められなかった。陽性例でも遠隔転移が認められたことから、E-カドヘリン陽性乳癌を発現パターンによって3群に分類し、このうち、中心部に比し浸潤部で著しく発現減弱している「高度減弱群」と、浸潤部でも発現が中心部と同等の「不変群」を比較した。その結果、高度減弱群は不変群より診断時の遠隔転移率は低かったにも関わらず術後遠隔転移率が高く、また、生存率、健存率ともに有意に予後不良であった。多変量解析では有意な危険因子とはいえなかったが、高度減弱群は予後因子となりうることが示唆された。次に、 $\alpha$ ・ $\beta$ -カテニンの発現を検討したところ、E-カドヘリン陰性例のうち、 $\alpha$ -または $\beta$ -カテニンのいずれかが陰性の乳癌は、いずれも遠隔転移率が高く、さらに、 $\alpha$ ・ $\beta$ -カテニン両方とも陰性の場合、遠隔転移率はさらに高かった。このことから、 $\alpha$ ・ $\beta$ -カテニンも遠隔転移に関わっていることが示唆され、E-カドヘリン-カテニン複合体が不完全であれば遠隔転移につながると考えられた。また、E-カドヘリンの発現減弱とリンパ節転移の間に関連性は認められなかったが、20例の転移リンパ節におけるE-カドヘリンの発現を、その原発巣における発現と比較したところ、原発巣より減弱あるいは喪失している傾向が認められた。どのような機序により、リンパ節においてE-カドヘリンの発現が減弱するのか明らかではないが、このことは、E-カドヘリンがリンパ節転移に何らかの関与をしていることを示唆している。

## 結 論

乳癌において、E-カドヘリン、 $\alpha$ ・ $\beta$ -カテニンの発現の減弱・喪失は遠隔転移やリンパ節転移に関係すると考えられ、また、E-カドヘリン陽性であっても、高度減弱群は転移をきたしやすく予後不良であり、予後因子としての可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

E-カドヘリンは接着分子の一種で、 $\alpha$ -カテニンや $\beta$ -カテニンとともに複合体を形成し、強固な細胞-細胞間接着を担っている。E-カドヘリンやカテニンの発現減弱・喪失は、細胞の浸潤や転移に関係するとされ、種々の癌において予後不良につながるという報告があるが、乳癌ではその意義が明らかではない。

本研究は、171例の乳癌症例を対象とし、得られた乳癌組織を用いて、E-カドヘリン、 $\alpha \cdot \beta$ -カテニンの発現を免疫組織化学的に評価するとともに、既知の臨床病理学的因子と比較することにより、乳癌におけるE-カドヘリン、 $\alpha \cdot \beta$ -カテニンの発現減弱・喪失が転移や予後に影響を及ぼしているかを検討したものである。その結果、E-カドヘリン陽性例に比し陰性例に遠隔転移が多くみられたが、予後に差は認められなかったことから、単にE-カドヘリン陰性であることは予後に反映しないことを示唆した。しかし、E-カドヘリン陽性乳癌を発現パターンによって3群に分類し、このうち、中心部に比し浸潤部で著しく発現減弱している「高度減弱群」と、浸潤部でも発現が中心部と同等の「不変群」を比較したところ、高度減弱群は生存率、健存率ともに有意に予後不良であったことを示した。多変量解析では有意な危険因子とはいえなかったが、高度減弱群は予後因子となりうることを示唆した。

また、E-カドヘリン陰性例のうち、 $\alpha$ -または $\beta$ -カテニンのいずれかが陰性の乳癌は、いずれも遠隔転移率が高く、さらに、 $\alpha \cdot \beta$ -カテニン両方とも陰性の場合、遠隔転移率はさらに高かったことから、 $\alpha \cdot \beta$ -カテニンも遠隔転移に関わっていることも示唆した。さらに、E-カドヘリンの発現減弱とリンパ節転移の関連について検討したが、転移リンパ節におけるE-カドヘリンの発現が、その原発巣における発現より減弱あるいは喪失している傾向を示し、E-カドヘリンがリンパ節転移に何らかの関与をしていることが示唆された。

このように、本研究は、乳癌におけるE-カドヘリン、 $\alpha \cdot \beta$ -カテニンの発現の減弱・喪失は遠隔転移に関係することを示唆するとともに、転移リンパ節におけるE-カドヘリンの発現の比較検討という、他に報告をみない方法でE-カドヘリンの減弱とリンパ節転移との関連性も示した。また、E-カドヘリン陽性のうち、高度減弱群は転移をきたしやすく予後不良であり、予後因子としての可能性も示したことは興味深い結果であり、その臨床的意義は大きいものと推察された。

以上より、本論文は学位に値するものと判定する。