

乳癌における CADM1 遺伝子発現とその機能的役割の検討

福島県立医科大学 器官制御外科 斎藤 元伸

【背景】

日本人の乳癌の罹患率は増加傾向にあり、近年女性の癌では第1位の罹患率を示すようになった。その生存期間は近年の診断方法や治療方法の進歩により延長はみられるものの、いまだ癌死の主要な原因のひとつである。予後因子として、年齢、腫瘍径、リンパ節転移の有無、脈管侵襲の有無、エストロゲン/プロゲステロンレセプターや HER2レセプター発現の有無などがある。これらに加えて、術後早期の再発などを予測し得る因子を見いだすことは、早期に補助療法を施行でき生存期間の延長をもたらすメリットが得られる。

CADM1/TSLC1遺伝子は、村上らによって肺癌の新規癌抑制遺伝子として同定され、その生理的、病的意義の解明が進められている遺伝子である。CADM1蛋白は免疫グロブリン・スーパーファミリー分子に属してヒト上皮における細胞接着に関与しており、原発性非小細胞性肺癌においては、遺伝子プロモーター領域のメチル化により、その発現が低下していることが報告されている。さらに、CADM1は肺癌、前立腺癌、肝臓癌、膵臓癌といった他の多くの癌においてもその発現が低下していることが報告され、特にリンパ節転移や遠隔転移例においては著しく発現が低下していることが報告されている。乳癌細胞株においてはCADM1の発現の低下が認められ、CADM1が乳癌の発癌に関与していることが示唆されている。乳癌におけるCADM1発現とその意義についての報告はあるものの、少数例での検討であり、その関連性についてはいまだ検討の余地があると考えられる。

【方法】

2002年から2005年にかけて乳癌にて乳房切除術を福島県立医科大学で受けた症例のうち208例を対象とし

た。対象例は、年齢・性別、リンパ節転移個数、リンパ節浸潤・脈管浸潤の有無、ER・PgR・HER2発現の有無、腫瘍径、病理的ステージ分類、局所再発の有無、遠隔再発の有無、さらには予後という臨床病理学的因子を得られたものとした。

CADM1の発現は摘出標本のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた免疫染色法にて調べた。CADM1抗体は東京大学医科学研究所・村上善則教授から提供されたものを用いた。細胞膜に染色されているものを陽性像として、(-)：5%未満の陽性像、(+):5%以上の陽性像、と判定した。

【結果】

①乳癌症例の臨床病理学的因子

今回対象とした乳癌症例208例の臨床病理学因子を検討した。年齢については50歳以上が126例(61%)、50歳以下が82例(39%)であった。転移リンパ節個数は、0個が128例(62%)、1~3個が56例(27%)、4個以上が24例(11%)であった。リンパ節・脈管浸潤は84例(40%)に認められず、124例(60%)に認められた。ホルモンレセプターの発現状態はエストロゲンレセプターもしくはプロゲステロンレセプター発現陽性が157例(75%)、いずれのレセプターの発現も認められなかったのは51例(25%)であった。HER2レセプターは16例(8%)で発現陽性であり、192例(92%)で発現陰性であった。あわせてみると、トリプルネガティブ乳癌は33例(16%)であった。TNMステージ分類にて分けた腫瘍径は、T1が116例(56%)、T2が83例(40%)、T3が3例(1%)、そしてT4が6例(3%)であった。TNM分類による病理ステージは、Iが82例(39%)、IIが120例(58%)、IIIが6例(3%)であった。局所再発例は6例(3%)、遠隔再



平成23年度奨励研究報告

発は16例（8％）に認められた。

②乳癌における CADM1の発現

CADM1蛋白の発現程度を免疫染色法にて調べたところ、CADM1は208例中160例（76.9％）で発現が低下していた。

③ CADM1発現と臨床病理学的因子との検討

CADM1の発現低下は統計学的有意差をもって腫瘍径と相関していた（ $P=0.041$ ）。また、CADM1の発現低下は病理学的 Stage 分類とも統計学的に有意な相関を示した（ $P=0.038$ ）。一方、CADM1の発現は年齢、リンパ節転移の個数、リンパ節脈管浸潤の有無、ホルモンレセプター発現の有無、局所再発の有無、遠隔再発の有無と相関は認められなかった。

④ CADM1発現と予後との検討

CADM1の発現と予後との相関を全生存率と癌特異的生存率にて検討した。CADM1低発現群は高発現群に比べて予後が悪化する傾向を示したが、全生存率（ $P=0.27$ ）と癌特異的生存率（ $P=0.17$ ）ともに統計学的に有意な相関は得られなかった。

【考察】

癌の進展機序においては癌遺伝子や癌抑制遺伝子が複雑に関与していることが多くの報告から明らかとな

ってきている。中でも今回われわれは癌の浸潤や転移の過程において重要な役割を果たす細胞接着因子に注目して研究を進めた。CADM1はさまざまな癌において発現が低下していることが報告されており、特にリンパ節転移や遠隔転移例においては著しく発現が低下していることが報告されている。これは細胞接着因子が低下することによって、癌のリンパ節転移もしくは遠隔転移が促進されると考えられるためである。乳癌においては、乳癌細胞株や実際の乳癌例においてCADM1の発現が低下していることが報告されている。本研究では、208例という多数の乳癌症例を用いてCADM1の発現を検討し、その発現と臨床病理学的因子との相関、さらには予後との相関を検討した。

以前の報告同様に、CADM1は多くの乳癌症例においてその発現が低下していた（76.9％）。その発現の低下は、腫瘍径が大きくなるにつれて、また、病理学的ステージが進むにつれて有意に低下することが明らかとなり、CADM1が癌の進展に関与していることが示唆された。CADM1低発現群が高発現群と比べて予後の悪化を示したことは、CADM1の働きと矛盾しない結果だと思われる。今回対象とした群はステージⅠもしくはⅡの症例が多く、全体的に生存率が良いために統計学的有意差が得られなかったと考えられる。今後の経過を見ていくことにより興味深い結果が得られていくことと思われる。