

Title	Prognosfic signficance of dysadherin expression in advanced colorectal carcinoma
Sub Title	進行大腸癌におけるdysadherin発現の検討
Author	青木, 成史
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.3-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060902-0003">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060902-0003</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Prognostic significance of dysadherin expression in advanced colorectal carcinoma

(進行大腸癌におけるdysadherin発現の検討)

青木 成史

## 内容の要旨

我が国での大腸がんの罹患率は過去20年間で急速に増加している。外科的治療の発達により、進行癌であっても根治術が可能となり、補助化学療法を組み合わせることで患者予後が改善されてきている。大腸癌の浸潤・転移の機構を解明することが患者予後のさらなる向上に寄与すると考えられる。

E-cadherinはカルシウム依存性の上皮細胞接着因子であり、正常上皮組織の発生あるいは極性の維持において重要な役割を果たしているが、癌細胞ではE-cadherinの機能低下により細胞間相互作用が破綻し、癌組織の浸潤・転移をもたらすと考えられている。新規膜タンパクdysadherinはE-cadherinによる細胞接着を抑制することで癌細胞の浸潤・転移に関与すると考えられている。Dysadherinの臨床病理学的意義を解明することを目的として、進行大腸癌におけるdysadherinおよびE-cadherinの発現を免疫組織化学的に検討した。1990年1月から1990年12月に国立がんセンター中央病院で切除された大腸癌のうち、Dukes B, Cに分類された進行大腸癌82例のホルマリン固定・パラフィン包埋切片を対象として用いた。臨床病理学的因子とdysadherinおよびE-cadherinの発現との関連の統計解析にはchi-square testまたはANOVA testを用いた。生存分析にはKaplan-Meier法を用い、long-rank testで評価した。P<0.05をもって統計学的有意差として扱った。多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

Dysadherinの発現はリンパ球、血管内皮細胞に認められ、これを内的正常対照とした。また正常大腸上皮細胞には発現が認められず、これを内的陰性対照とした。癌組織でのdysadherinの発現は癌細胞境界の細胞膜に認められたが、同一癌巣内でも不均一な傾向があり、一部の症例では浸潤部で優勢であった。Dysadherin陽性癌細胞が癌部の50%未満である症例(Dys(-))は61.0% (50/82)で、50%以上である症例(Dys(+))は39.0% (32/82)であった。Dys(+)症例は術後肺転移と有意に相関し(P=0.003)、予後が有意に不良で(全生存率; P=0.0099、無再発生存率; P=0.0036)、多変量解析で独立した予後因子であった。

E-cadherinの発現は正常大腸上皮細胞では細胞境界の細胞膜に認められ、これを内的正常対照とした。一切片に含まれる全癌細胞中80%以上の癌細胞でE-cadherinが正常上皮と同程度発現している症例をE-cadherin陽性(E-cad(+))とし、それ以外をE-cadherin陰性(E-cad(-))とした。E-cad(+)の症例は62.2% (51/82)で、E-cad(-)の症例は37.8% (31/82)であった。臨床病理学的因子の中ではリンパ管浸潤のみがE-cadherinの発現と有意に相関していた(P=0.046)。生存分析ではE-cad(-)の症例には有意に予後が不良であった(全生存率; P=0.0196、無再発生存率; P=0.0188)。

DysadherinとE-cadherinの発現を組み合わせると、Dys(+)でE-cad(-)の症例群が最も予後不良で、Dys(-)でE-cad(+)の症例群が最も予後良好であった。Dysadherinの発現が進行大腸癌患者の予後の指標となり、E-cadherinの発現と組み合わせると、より正確に予後を予測できると考えられた。また、Dys(+)細胞は必ずしもE-cadherin陰性とはならず、dysadherin発現の機能的意義はE-cadherinによる細胞接着を抑制するのみではないことが示唆された。

## 論文審査の要旨

Dysadherinは多くの癌細胞において高発現する一回膜貫通型の糖タンパクで、E-cadherinによる細胞接着を抑制することで癌細胞の浸潤・転移に関与する可能性が示唆されている。一方で、E-cadherinの発現低下は大腸癌細胞の浸潤能増加に関与し、大腸癌患者の予後不良因子となっている。本研究では進行大腸癌におけるdysadherinの発現の臨床病理学的意義とE-cadherinの発現との関係について検討を行った。

審査では、まずdysadherinの基礎的実験について質疑がなされた。Dysadherinを導入することでE-cadherinのタンパクレベルでの発現が低下する分子機構について質問があり、多くの検討がなされているが、未だ明確には説明されていないとの説明がなされた。DysadherinはE-cadherinの発現を低下させること以外の機能を有しているかとの質問があり、未だ不明な点が多いが、アクチンの再構成に関与する可能性を示唆する報告があると回答された。

さらに、dysadherinの癌部での発現形態について質疑がなされた。Single cell levelで検討した場合のdysadherinの発現とE-cadherinの発現との間の相関関係について質問があり、浸潤先進部ではdysadherinの高発現およびE-cadherinの発現減弱を認める傾向があったが、浸潤先進部でのdysadherin高発現症例と予後との間に、有意な相関関係は認めなかったと説明された。原発巣と転移巣とでのdysadherinの発現の相違点について質問があり、dysadherinの発現に相違は認めず、同一癌巣内でのheterogeneityをいずれでも認めたとの説明がなされた。Dysadherinの発現が肝転移とは相関せず、肺転移と相関したことについて質問があり、肺組織とdysadherin発現細胞との親和性が高い可能性が示唆されるものの、本研究では症例数が十分とはいえず、基礎的実験も含めて、さらなる検討が必要であるとの回答がなされた。

血中dysadherin濃度を測定することで腫瘍マーカーとして応用できる可能性があること、また、dysadherinの発現のheterogeneityに、cytokine等の周囲の環境因子が関与している可能性があることが指摘された。

以上のように本論文には今後検討すべき課題が残されているが、進行大腸癌におけるdysadherinの発現とE-cadherinの発現との関係、および予後との関係を明らかにした点で、意義のある研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹  
内科学 日比 紀文 病理学 岡田 保典  
先端医科学 河上 裕  
学力確認担当者: 池田 康夫、日比 紀文  
審査委員長: 日比 紀文

試問日: 平成18年5月10日