The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Immunohistochemical evaluation of E-cadherin cell adhesion molecules expression in human gastric cancer and breast cancer tissues
Author(s)	岡, 博史
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38605
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【100】

氏　　名	岡（おか）　博（ひろ）　史（し）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　11055　号
学位授与年月日	平成6年2月1日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Immunohistochemical evaluation of E-cadherin cell adhesion molecules expression in human gastric cancer and breast cancer tissues （ヒト胃癌及び乳癌組織おけるE-cadherinの発現性の検討）
論文審査委員	（主査） 教授　森　武貞 （副査） 教授　北村　幸彦　　教授　青笹　克之

論文内容の要旨

【目　的】

複雑な転移のメカニズムにおいて，原発巣からの癌細胞の遊離，離脱はその最初のステップと言える。それには，様々な要素が関与するが，癌細胞間接着機能を分子レベルで臨床材料より検討した研究は少ない。

Cadherinは細胞膜貫通性の糖蛋白であり，Ca^{++}存在下で強い選択的な結合を成す。その接着能は他の接着因子（インテグリン，IgGスーパーファミリー他）よりはるかに強く，組織構築に最も重要な役割をなすと考えられる。そのサブクラスの一つ，E型（以下E-cad）は上皮組織に特異的に発現し，上皮の形態形成に深く関与している。

本研究では，胃癌，乳癌組織におけるE-cadに発現性を免疫組織染色にて評価し，E-cadと癌の組織型，浸潤及び転移との関連性を検討した。

【方　法】

乳癌120例，胃癌103例の新鮮切除標本を凍結保存し，4 μmの連続切片を作製，抗ヒトE-cadherinモノクロナール抗体を用いたABC法による免疫組織染色を行なった。癌巣でのE-cadの染色性は，正常上皮をコントロールとして分類した。癌巣全体（90%以上）に正常上皮同様に染色性が保たれているものと，癌巣の10%以上に発現の減弱消失を認めるものとに分類し，各病理組織因子との関連を検討した。又，免疫組織染色性と，E-cadの発現量との対応を確認するためにWestern blottingを各sampleに対して行った。乳癌ではepidermal grwoth facter receptor（EGF-R），DNA ploidy，hormon receptorも測定し，E-cadの発現性と比較検討した。

【結　果】

正常胃腺窩上皮，固有腺，乳腺，乳管上皮ではE-cadは細胞膜に一致して常に強く発現していた。一方，癌巣では種々の発現異常を認めた。全体の約40～50%ではE-cadは正常と同様に発現していたが，乳癌の43%，胃癌の37%では不均一は発現を示し，又乳癌の11%，胃癌の21%では癌巣全体にE-cadの減弱消失を認めた。

胃癌，乳癌共にE-cadの発現性は組織型，分化度と有意な関連を示した。高分化型ではE-cadの発現性はよく保たれており，一方，低分化型では高率に減弱消失を認めた。腺管構造や胞巣を形成するのはE-cadが発現し，癌細

胞間の接着が保持されているためと考えられ，癌の分化度における形態形式の背景には，E-cad による細胞間接着機能が強く関与していると思われた。

E-cad の発現性と細胞の接着能とはほとんどの症例で相関しており，進展形式との関連においても，E-cad の発現例では高率に膨張性な増殖を示し，逆に E-cad の減弱消失例では浸潤性が強かった。個々の癌細胞が遊離，浸潤していく誘因の一つとして E-cad の発現障害が示唆された。

一方，胃癌では E-cad を発現しつつ遊離的に浸潤する低分化型腺癌の例も一部（15％：8／54）に見られた。これらは E-cad を発現しながらも機能し得ない状態にあり，E-cad の機能的なメカニズムを考える上で興味のある現象と思われた。

胃癌では深達度の浅い例では E-cad の発現例が多く，逆に漿膜にまで進展した例では減弱例が有意に多かった。乳癌においても腫瘍径と，E-cad の減弱とに有意な傾向がみられ，癌の進展度と E-cad の減弱とに相関がみられた。

胃癌の腹膜播種転移との関係では，高度転移例では全例が減弱例であり，E-cad の減弱消失は，漿膜露出面からの腹膜播種を容易にする可能性が推察された。

リンパ節転移との関連性においては，乳癌の低転移群では E-cad の発現例（57％：46／81）が多く，一方，高度リンパ節転移群では E-CD 減弱消失例（74％：29／39）が有意に多かった。胃癌においても同様に高度リンパ節転移例では減弱例（85％：34／40）が有意に高率であった。この傾向は胃癌の深達度や乳癌の腫瘍径（＜5㎝）でそろえた場合にも有意であり，リンパ節転移におよぼす E-cad の関与が示唆された。

遠隔移転を認めた乳癌22例中19例（86％）は E-cad 減弱例であり，非転移群に対して有意に減弱例が多く，転移と細胞間接着能との関連が推察された。しかしながら，胃癌の肝転移例では E-cad との関連性は認められなかった。

乳癌の DNA ploidy, hormon receptor と E-cad とは関連はなかったが，EGF-R 陽性例では高率(71％）に E-cad も陽性であった。

【総　括】

胃癌，乳癌における E-cad の発現性を免疫組織染色にて検討した。癌では E-cad の種々の発現障害から認められ，癌の細胞接着機能の異常が cadherin により，評価された。さらに E-cad の減弱消失と，癌の低分化，浸潤性，リンパ節転移，血行転移（乳癌において）とに有意な相関を認め，E-cad による細胞間接着機能が癌の転移，浸潤に関与していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は，胃癌，乳癌組織における上皮細胞間接着因子 E-cadherin の発現性をモノクロナール抗体を用いた免疫組織染色にて評価し，癌細胞の接着機能と転移，浸潤の関連を明らかにしようとしたものである。

E-cadherin の発現は癌の組織型，分化度と有意な相関を示し，約半数の症例において E-cadherin の発現障害が認められた。特に，浸潤性の強い症例では E-cadherin の減弱消失が有意に多くみられ，リンパ節転移例や，血行転移陽性例では高頻度に E-cadherin の減弱を認めた。

この研究によって，E-cadherin による細胞間接着機能が癌の転移，浸潤に関与していることが示され，学位に値する業績と考える。