

【要約】

Expression of cell polarity protein Scribble differently affects prognosis in primary tumor and lymph node metastasis of breast cancer patients

(乳癌における細胞極性蛋白 Scribble の発現と予後に関する研究)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻 臓器制御外科学
(主任：宮崎 勝 教授)
榊原 淳太

【目的】乳癌は、低悪性度の DCIS から炎症性乳癌まで、その悪性度は極めて広域であり、さらに転移形態に多彩性がある。これらが相まって多様な病態を形成する。今日、マイクロアレイおよび免疫組織学的なサブタイプ分類は、乳癌に対する治療の個別化を進めた。これらのサブタイプ分類は分化度の概念により乳癌の悪性度の多様性を説明したが、多彩な転移形式を説明していない。近年、転移発生のメカニズムとして Epithelial-to-mesenchymal transition(EMT)が注目されてきた。転移形態の多様性を説明するためには EMT と共に Mesenchymal-to-Epithelial transition (MET)の他因子による相乗性を説明する必要がある。本研究は、乳癌の転移形態の多様性の形成における細胞極性による相乗性の検証を目的として、EMT と悪性度の異なる環境下で、乳癌の原発巣と転移巣での細胞極性蛋白 Scribble 発現の臨床的意義を解析した。

【方法】2000 年から 2010 年までに当院で手術を行ったリンパ節転移陽性の原発性乳癌患者 225 例を対象とした。すべての症例は腋窩細胞診にてリンパ節転移が証明されている。225 例は全例に化学療法が施行されており、その内訳は術前化学療法群 138 例と術後化学療法群 87 例である。観察期間中央値は 80 ヶ月(11-140 ヶ月)であった。主病巣およびリンパ節転移巣の検体を用いて Scribble の膜発現、EMT、悪性度を免疫染色で評価した。Scribble は強度(0-3)と染色比率(0-4)により 7 段階でスコア化し、スコア 3 以上を高発現とした。EMT は Vimentin の染色比率 10%以上を陽性とした。悪性度はエストロゲン受容体 (ER) 陽性を低悪性、陰性を高悪性とした。予後は無転移生存率 (MFS) を用いて統計学的に評価した。

【結果】225 例において、免疫染色にて Scribble の膜発現を評価した。Scribble 陽性は 138 例 (61.3%)、陰性は 87 例 (38.7%) であった。この 2 群間において臨床病理学的因子である年齢、腫瘍径、リンパ節転移数、組織学グレード、ER 発現、PgR 発現、Her2 発現、Ki67 に差を認めなかった。全例において、Scribble 高発現群と Scribble 低発現群の MFS には差を認めなかった($p=0.2805$)。これに対して ER 陽性下では、Scribble 低発現群が Scribble 高発現群に比して有意に MFS が短縮した($p=0.0225$)。ER 陰性下では、Scribble 低発現群と高発現群の間には MFS に差を認めなかった($p=0.0572$)。ER 陽性下では、Scribble 低発現群が不良な予後に相関した。次に Scribble 発現と EMT 関連蛋白である Vimentin との関係

評価した。Scribble 高発現群と低発現群の 2 群間において Vimentin の陽性率 (23.9%vs25.5%) には差を認めなかった ($p=0.8298$)。Vimentin 陰性下では、Scribble 低発現群が Scribble 高発現群に比して有意に MFS が短縮した ($p=0.0463$)。これに対して Vimentin 陽性下では、Scribble 高発現群が Scribble 低発現群に比して MFS が短縮した ($p=0.0343$)。Vimentin 陰性下では、Scribble 低発現群が不良な予後に相関し、一方 Vimentin 陽性下で Scribble 高発現群が不良な予後に相関した。

Scribble と MET との関係性を評価するために主病巣とリンパ節転移巣の双方を評価できる、術後化学療法症例 87 例のみに限定して解析を行った。原発巣と同様に ER の陽性と陰性を区別して、リンパ節転移巣における Scribble 発現と予後との関係を解析したところ ER 陽性下では、Scribble 高発現群と低発現群の間には MFS に差を認めなかった ($p=0.2533$)。これに対して ER 陰性下では、Scribble 高発現群が Scribble 低発現群に比して MFS が短縮した ($p=0.0064$)。

【考察】乳癌にはこれまで形態学的な分化度分類は存在せず、ER による分化度分類が一般的であった。Molecular Subtype 分類においても ER は最も重要な役割を果たしている。消化器癌において、細胞極性が分化度に相関することが示されている。分化度は消化器癌の転移形態と密接に関係することから、本研究では乳癌における応用を試みた。極めて興味深いことに細胞極性は予後への関与について、二面性を示した。乳癌は他の癌腫に比して ER 陽性のような比較的予後良好な患者群を多く含み、これらの低悪性度の患者では EMT が抑制されている。このような環境下では Scribble の増加は、EMT をさらに抑制し転移進展が弱くなるものと考えられる。ただし Scribble が低下すると EMT が促進され乳癌の悪性度は増すと考えられた。これに対して悪性度の高い乳癌患者においては、もともと EMT が促進されており、微小転移などが頻回に生じていることが予測される。このような状況下では、Scribble の増加はより強い MET を促進し、遠隔転移の形成を増強するものと考えられる。リンパ節転移巣の Scribble 発現の増加の診断は、不均一性のある原発巣に比して、MET の増強を明確に診断しているため強い予後への相関や、遠隔転移との関係が示されたと考えられた。リンパ節転移巣における MET 増加のマーカーとして Scribble 増加の観察は臨床的に有効と考えられた。

【結論】原発巣および転移巣における細胞極性蛋白 Scribble 発現の低

下や増強は、EMT・悪性度と相乗し、乳癌の転移形態の多様性に関与することが示唆された。Scribble を用いた細胞極性の診断による乳癌治療の個別化に期待がかかる。