

# 論文内容要旨

論文題目

ZEB-1 発現は浸潤性乳管癌の再発予測因子であるとともに、E-cadherin 減弱が加わることで、より強力な再発予測因子となり得る

責任講座： 外科学第一 講座  
氏 名： 柴田健一

## 【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景】 上皮間葉移行は上皮細胞が間質細胞に変化する現象であり、腫瘍の進行、転移に重要な役割を果たすとされる。E-cadherin はヒトの上皮細胞に存在する膜貫通型糖タンパクであり、細胞間接着を保持し、上皮細胞の特徴を維持することから、上皮細胞の代表的な接着分子のひとつとされている。現在、E-cadherin の消失は上皮間葉移行のもっとも重要な要因の1つとされている。Zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB-1) は、E-cadherin のプロモーターに結合し、その転写を抑制する分子である。ZEB-1 は、E-cadherin の発現を抑制し、上皮細胞の特徴を失わせることにより、上皮間葉移行に関与する分子のひとつとされている。乳癌において、上皮間葉移行に関与する分子である ZEB-1 および E-cadherin の発現と予後との関連を評価した報告は少ない。それらの分子が、乳癌術後の再発予測因子となり得るかを検討することを目的とした。

【方法と対象】 2007 年より 2010 年までに、当院で根治切除が施行された Stage I、II、III の浸潤性乳管癌 141 例のうち、免疫組織化学染色が可能であった 116 例 (平均年齢 58.5 歳、男:女=0:116) を対象とした。癌の浸潤部を含む代表的な切片を用いて、免疫組織化学的に検討した。ZEB-1 は腫瘍の周囲の間質の紡錘型細胞が 5% 以上染色されているものを陽性とした。E-cadherin は、腫瘍全体の染色が 25% 以下もの、全体的に弱いもの、および、腫瘍の中心部位と比較し、辺縁部位で染色が弱いものを減弱とした。それぞれの結果と、腫瘍の臨床病理学的特徴および術後再発との関連を検討した。

【結果】 対象症例の Stage は、I が 51 例 (44%)、II が 58 例 (50%)、III が 7 例 (6%) であった。リンパ節転移陽性例は 37 例 (32%)、陰性例は 79 例 (68%) であった。観察期間中 (中央値 59.5 ヶ月、8-89) に、12 例が術後再発をきたした。ZEB-1 陽性は 66/116 例 (57%) であった。ZEB-1 発現と Stage、リンパ節転移の有無、ER、HER2 には有意な関連は見られなかったが、ZEB-1 陽性例では、術後再発が多く見られた ( $p = 0.04$ )。E-cadherin 減弱は 38/116 例 (29%) であった。E-cadherin 減弱例では、ER 陰性例が多く見られた。また、E-cadherin 減弱例では、術後再発が多く見られた ( $p = 0.004$ )。Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定で検討したところ、ZEB-1 陽性例は、陰性例に比較して無再発生存率が低下していた (5 年 83.2 vs. 95.8%,  $p = 0.036$ )。また、E-cadherin 減弱例は陽性例に比較して無再発生存率が低下していた (5 年 74.5 vs. 94.7%,  $p = 0.002$ )。E-cadherin 減弱例の群において、ZEB-1 陽性例は陰性例に比較して無再発生存率が低下している傾向があった。 (5 年 68.2 vs 88.9%,  $p = 0.196$ )。

【結論】 ZEB-1 発現は浸潤性乳管癌の再発予測因子であるとともに、E-cadherin 減弱が加わることで、より強力な再発予測因子となり得ると考えられた。

平成 28 年 1 月 8 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書


申請者氏名： 柴田 健一

論文題目： ZEB-1 および E-cadherin 発現は浸潤性乳管癌の再発予測因子となり得る

審査委員：主審査委員

吉岡 為志 

副審査委員

木村 理 

副審査委員

北中 千史 

審査終了日：平成 28 年 1 月 4 日

### 【 論文 審査 結果 要 旨 】

上皮間葉移行は上皮細胞が間質細胞に変化する現象であり、腫瘍の進行、転移に重要な役割を果たすとされる。E-cadherin はヒトの上皮細胞に存在する膜貫通型糖タンパクであり、上皮細胞の代表的な接着分子のひとつで、E-cadherin の消失は上皮間葉移行のもっとも重要な要因のひとつとされている。Zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB-1) は、E-cadherin のプロモーターに結合し、その転写を抑制する分子で、E-cadherin の発現を抑制し上皮細胞の特徴を失わせることで、上皮間葉移行に関与するとされている。E-cadherin は乳癌における予後因子との報告はあるが、ZEB-1 についての報告はなく、E-cadherin と ZEB-1 を組み合わせの意義の検討もない。

柴田氏は、2007 年より 2010 年までに、当院で根治切除が施行された Stage I、II、III の浸潤性乳管癌 116 例を対象として、ZEB-1 が乳癌の予後因子となるか、E-cadherin に ZEB-1 を組み合わせることにより正確な予後因子となりうるか、腫瘍の臨床病理学的特徴と術後再発の関連を調べることで検討した。

対象症例の Stage は、I が 51 例 (44%)、II が 58 例 (50%)、III が 7 例 (6%) で、リンパ節転移陽性例は 37 例 (32%)、陰性例は 79 例 (68%) であった。観察期間中 (中央値 59.5 ヶ月、8-89) に、12 例が術後再発をきたした。ZEB-1 陽性は 66/116 例 (57%) であった。ZEB-1 発現と Stage、リンパ節転移の有無、ER、HER2 には有意な関連は見られなかったが、ZEB-1 陽性例では、術後再発が多く見られた ( $p = 0.04$ )。E-cadherin 減弱は 38/116 例 (29%) であった。E-cadherin 減弱例では、ER 陰性例が多く見られた。また、E-cadherin 減弱例では、術後再発が多く見られた ( $p = 0.004$ )。Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定で検討したところ、ZEB-1 陽性および E-cadherin 減弱例は、ZEB-1 陰性および E-cadherin 減弱例に比較し無再発生存率の低下がみられた。

本研究は、ZEB-1 発現が浸潤性乳管癌症例における術後再発予測因子であることを初めて示したものである。また、E-cadherin 減弱に加えて ZEB-1 発現を見めることで、より正確な術後再発予測因子となり得る可能性があることも示唆しており、新規性もあり学位論文としてふさわしいものと考えられた。

その上でタイトルが更に内容を直接示すのにふさわしいように変更すること、新規の研究結果を強調するように文言並び図の訂正をすること、提出論文を審査過程で指摘された事項を含めて訂正・書き直しを行うことを条件として、学位論文審査は合格とした。

(1, 200字以内)