

論文要旨

Aldehyde Dehydrogenase 1 Expression is a predictor of Poor Prognosis in Node-Positive Breast Cancers : a long-term follow-up study

リンパ節転移陽性乳癌において
Aldehyde Dehydrogenase 1 発現は予後不良因子である

義岡 孝子

【序論および目的】

アセトアルデヒド脱水素酵素の一つである Aldehyde dehydrogenase 1 (以下 ALDH1) は癌幹細胞の新しいマーカーとして期待されている。ALDH1 が乳癌の癌幹細胞マーカーで、予後不良因子であることはすでに報告されているが、乳癌における ALDH1 発現の意義を詳細に検討した論文は少なく、ALDH1 が乳癌の予後因子であるというコンセンサスは得られていない。

本研究では、浸潤性乳管癌 (Invasive ductal carcinoma; IDC) の原発巣と転移巣における ALDH 1 発現と臨床病理学的因子および長期予後との関連を解析し、ALDH1 が新しい予後因子となり得るかを検討した。

【対象および方法】

1) 対象：博愛会相良病院で手術された女性の原発性乳癌症例のうち、以下の症例グループを対象とした。

① 1993年1月～1994年12月に手術され、IDCと診断された257例。平均年齢は52才で、平均観察期間は120ヶ月であった。112例が腋窩リンパ節転移陽性であった。

② 1990年12月～2003年3月に手術された非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ; DCIS) と診断された190例で、平均年齢53才であった。

2) 免疫組織化学的検索方法：腫瘍及び腋窩リンパ節組織は10%中性ホルマリンで固定後、パラフィンブロックとし、3 μ m厚の薄切切片を作成した。ALDH1、ホルモン療法の応答性を予測する Estrogen receptor (ER) 及び Progesterone receptor (PgR)、分子標的治療薬トランスツズマブの標的となる HER2 (human epidermal growth factor receptor type2) の4項目について検索した。一次抗体は ALDH1、ER、PgR に対するマウスモノクローナル抗体、HER2 については Hercep test (Dako 社) を使用した。抗 ALDH1 抗体は室温で60分間反応させ、LSAB法で発色した。ER、PgR、HER2 は自動染色装置を用いて染色した。

3) 免疫染色結果の評価：ALDH1 は細胞質に染色されている細胞を陽性細胞とし、数に関係なく陽性細胞を認めた場合に ALDH1 陽性と判定した。ER、PgR は全腫瘍細胞の10%以上の核に染色されていれば陽性と判定した。HER2 過剰発現の評価は Hercep test score 3+ を陽性とした。

4) 統計学的解析方法：ALDH1 と臨床病理学的因子 (患者の年齢、腫瘍径、組織学的異型度、ER 発現、PgR 発現、HER2 過剰発現) との相関については χ^2 -二乗検定で解析し、

無再発生存期間、全生存期間は Kaplan - Meier 法で計算した。多変量解析は Cox 比例ハザード分析を用いた。

【結 果】

1) IDC 257 例のうち、26% (68 例) が ALDH1 陽性であり、腫瘍径、組織学的異型度、HER2 過剰発現との間に正相関を、ER、PgR 発現とは逆相関を認めた。

2) DCIS 190 例のうち、14% (27 例) が ALDH1 陽性で、腫瘍径、組織学的異型度、ER、PgR 発現などの臨床病理学的因子との間に有意な相関は認めなかった。

3) IDC 全症例の ALDH1 陽性群 (5 年生存率 : 80.9%、10 年生存率 : 68.4%) の全生存期間は ALDH1 陰性群 (5 年生存率 : 93.1%、10 年生存率 : 86.9%) と比較して有意に短縮した ($p=0.0005$)。単変量解析では ALDH1 発現、腫瘍径、組織学的異型度、リンパ節転移の有無が有意な危険因子であった。多変量解析ではリンパ節転移の有無が最も強い危険因子であった。ALDH1 は全生存率に影響する弱い危険因子であった ($p=0.047$)。

4) IDC のうちリンパ節転移陽性群 112 例に限定すると、ALDH1 陽性群 (5 年生存率 : 63.6%、10 年生存率 : 39.2%) の全生存期間は ALDH1 陰性群 (5 年生存率 : 87.3%、10 年生存率 : 76.1%) と比較して有意に短縮した ($p=0.0001$)。多変量解析では、ALDH1 発現は全生存率に影響する独立した危険因子であった ($p=0.013$)。

5) IDC リンパ節転移陽性群 112 例のうち 109 例のリンパ節転移巣で ALDH1 発現の有無を検索したところ、原発巣で陽性を示す 33 例のうち 20 例がリンパ節転移巣においても陽性で、原発巣で陰性を示す 76 例のうち 23 例がリンパ節転移巣で陽性であった。リンパ節転移巣での ALDH1 発現は全生存率に有意な影響を与えなかった。

【考 察】

乳癌は術後長期間を経ってから再発や癌死するにもかかわらず、ALDH1 発現と長期予後との関連は確定されていなかったが、本研究では、長期の経過観察をした IDC において ALDH1 発現は全生存率に影響する弱い危険因子で、リンパ節陽性群に限定すると独立した危険因子であることが判明した。

また、DCIS における分析では、高度異型 DCIS は ALDH1 陽性を示すものが多い傾向にあり、ALDH1 陽性癌細胞は高度異型 DCIS に悪性度の高い性質を与えている可能性が示唆された。

原発巣とリンパ節転移巣両方での ALDH1 発現の分析では、原発巣とリンパ節転移巣の間に有意な正相関がみられたが、リンパ節転移巣での ALDH1 発現は全生存率で有意差はみられなかった。

以上より、乳癌原発巣における ALDH1 発現は、腫瘍径が小さくとも高悪性度の腫瘍を選別するマーカーとなる可能性が示唆され、的確な治療法を早期に選択する際の有用な情報が得られると期待できる。

【結 論】

リンパ節転移陽性乳癌患者では、原発巣での ALDH1 発現は独立した予後不良因子であり、ホルマリン固定、パラフィン切片を用いた免疫組織化学的検索による ALDH1 発現の検索は日常的に評価が可能で、治療法決定などの指標として利用されると期待できる。

(Histopathology 2010 年掲載予定)