

令和 2 年 6 月 21 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16071

研究課題名(和文)皮膚悪性腫瘍における予後予測因子としてのCADM1/TSLC1の役割

研究課題名(英文)Cell adhesion molecule 1 (CADM1) is an independent prognostic factor in patients with cutaneous squamous cell carcinoma

研究代表者

佐々木 奈津子 (Saito-Sasaki, Natsuko)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：70745405

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：細胞接着因子の一つであるCADM1(Cell adhesion molecular 1)は様々な固形癌において転移や浸潤などをおこすとその発現が低下していることが報告されている。

皮膚有棘細胞癌は、頻度が高く同所のみであれば、切除のみで根治がみこめる。しかし、浸潤・転移をきたすと予後不良となり、有効とされる全身療法はない。そこで、我々は皮膚有棘細胞癌88例におけるCADM-1の発現と予後に関連性があるかどうかに着目し、当院で切除をおこなった症例の免疫染色をおこない、その染色を強発現、弱発現と分類し、予後について解析・検討し、CADM-1の発現の強弱は独立した予後規定因子であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CADM-1は細胞接着因子として注目されており、固形がんでは浸潤・転移をきたすさいにその発現が減弱することが知られている。そこで、当院にて治療をおこない、切除された88症例の皮膚有棘細胞癌の組織検体を持ちいて、免疫染色をおこないCADM-1の発現をくらべ、その発現度合いで「強発現」と「弱発現」に二分した。その結果、弱発現では、優位に強発現と比べて予後不良であり、PFSやOSも短い事がわかった。このことは、今後、皮膚有棘細胞がんにおいて、CADM-1を弱発現とするような分子を阻害することで、癌の進行を食い止められる可能性があり、今後、有効な全身治療開発に役立つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cell adhesion molecular 1 (CADM1) is a multifunctional cell adhesion molecule belonging to the immunoglobulin superfamily, that suppresses malignant solid tumor development. In a retrospective analysis of 88 patients diagnosed with cutaneous squamous cell carcinoma at our institution between January 2006 and December 2016, the degree of CADM1 expression in tumor cells was evaluated by immunostaining. Fifty-five and 33 patients had tumors with high and low CADM1 expression, respectively. Low CADM1 expression on the tumor was associated with poor differentiation, whereas Kaplan-Meier curve and log-rank test indicated a favorable prognosis with high CADM1 expression. Multivariate analysis excluding the effect of degree of differentiation and clinical stages showed that the hazard ratio of survival was significantly increased with high CADM1 expression. Thus, CADM1 expression is an independent prognostic factor of cutaneous squamous cell carcinoma patients.

研究分野：皮膚悪性腫瘍、免疫、アレルギー

キーワード：皮膚有棘細胞癌 接着因子 皮膚悪性腫瘍 皮膚免疫

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

皮膚に発生する癌には、悪性黒色腫や有棘細胞癌、基底細胞癌といったものの他に、メルケル細胞癌、血管肉腫、乳房外 Paget 病、汗孔癌、粘液癌など多彩な種類があります。悪性黒色腫は手術以外の全身療法として、近年、ニボルマブやヤーボイ、ペムブロリズマブといった免疫チェックポイント阻害薬のほか、分子標的薬である BRAF 阻害薬など徐々に選択枝が増え、血管肉腫でもパクリタキセルの有効性が示された他、エリブリンやヴォトリエントといった薬物療法と放射線の組み合わせが予後を改善させることが報告されてきておりますが、その他の癌では手術療法以外に使える治療が少なく、再発や転移をきたすとその予後があまりよくないことが問題点であり、皮膚がんの領域はまだ十分な薬物療法が検討されている分野とはいえないと考えられます。

とくに、有棘細胞癌は、紫外線や熱傷などに関連しておこる癌腫であり、人口 10 万人あたり年間約 2.5 人が発症していると推定され、その数は徐々に増加してきていると考えられています。早期発見、早期治療ができれば、切除により根治可能なことが多いですが、Ⅲ期では所属リンパ節転移のない場合で 5 年生存率は 65%、所属リンパ節転移のある場合は 55% となり、Ⅳ期では、治療を行っても 5 年生存率は 30% 以下と予後不良となります。現在、保険適応となる薬物治療はなく、新規治療方法の開発がまたれています。

### 2. 研究の目的

我々は、CADM1(Cell adhesion molecule 1)/ TSLC1(tumor suppressor in lung cancer 1)という、免疫グロブリンスーパーファミリー細胞接着分子に着目しました。この細胞接着因子は、ほぼ全ての上皮、神経細胞、マスト細胞で発現していることが知られています。(文献 1)。その発現低下により腫瘍間の接着低下がおこり、局所浸潤ならびに遠隔転移につながると報告されています(図 1)。皮膚腫瘍においても、悪性黒色腫(文献 2)、メルケル細胞癌(文献 3)、皮膚有棘細胞癌(文献 4)において発現が低下していることが報告されてきました。しかし、CADM1/TSLC1 発現と生命予後との関連性は解明されておらず、ヒトのサンプルを用いて評価することで、皮膚悪性腫瘍の他臓器転移メカニズムならびに生命予後に与える影響の解明につなげ、今後 CADM1/TSLC1 をターゲットとした治療を行う上で、今後さらに治療への展開の礎になると考えました。

(図 1) CADM-1 の発現と生命予後の関わりについて



(1) Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis. *Cancer Sci.* 2005;96(9):543-52.

(2) You Y, et al. TSLC1 gene silencing in cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20(3):179-83.

(3) Iwasaki T, et al. Lower expression of CADM1 and higher expression of MAL in Merkel cell carcinomas are associated with Merkel cell polyomavirus infection and better prognosis. *Hum Pathol.* 2016;48:1-8.

(4) Liu D, et al. Tumor suppressor in lung cancer 1 (TSLC1), a novel tumor suppressor gene, is implicated in the regulation of proliferation, invasion, cell cycle, apoptosis, and tumorigenicity in cutaneous squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2013;34(6):3773-83.

### 3. 研究の方法

2006年1月から2016年12月までの11年間に産業医科大学 皮膚科にて治療を行った全 88 症例の患者さんのから手術や生検などで採取した組織検体を用いて検討しました。CADM-1 の免疫染色を行い、デジタル画像としたあとに、画像解析ソフトなどを用いて、55 症例を強発現 (high-expression)、33 症例を弱発現 (low-expression) と定義しました。また、CADM-1 の免疫染色での発現の程度が関連しているかを確認するため、21 症例で PCR 法でも CADM-1 の発現を確認しました。

#### 4. 研究成果

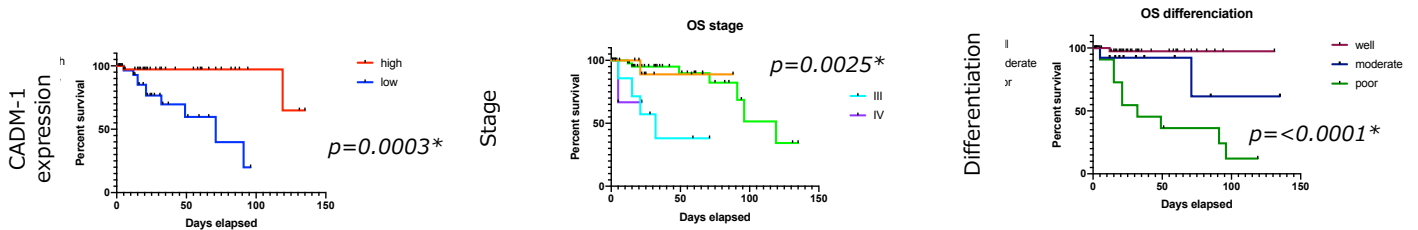
88 症例の CADM-1 の強発現群と弱発現群について年齢・性別・日光暴露・分化度・TNM stage で検討したところ、分化度との間に優位な相関性がありました (表 1)。また、生命予後について Kaplan-Meier 法で生存を確認したところ、強発現患者での生命予後が有意差を持って良いことがわかりました (図 2)。また、PCR でおこなった CADM-1 の発現についての解析でも、CADM-1 は浸潤癌での発現が弱く、非浸潤癌では高くなっている傾向にあることがわかりました。CADM-1 は独立した予後予測因子であり、この発現を阻害する因子をみつけだして、治療標的とすれば、今後、皮膚有棘細胞がんの治療は前進することが予想されます。

(表 1) CADM-1 の発現と、母集団の傾向

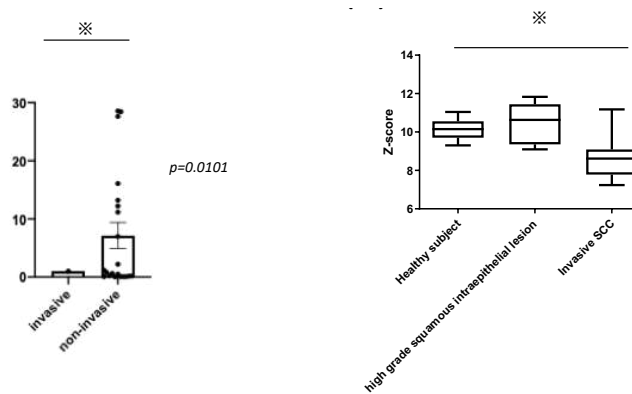
	CADM1 expression		<i>p value</i>
	High (n = 53)	Low (n = 35)	
年齢 (歳)			
< 75	14 (26.4%)	11 (31.4%)	<i>0.636</i>
≥ 75	39 (73.6%)	24 (68.6%)	
性別			
男	30 (56.6%)	23 (65.7%)	<i>0.505</i>
女	23 (43.4%)	12 (34.3%)	
日光暴露			
少ない	21 (39.6%)	21 (60.0%)	<i>0.082</i>
多い	32 (60.4%)	14 (40.0%)	
分化度			
高分化	42 (79.2%)	17 (48.6%)	< <i>0.01</i>
中分化	10 (18.2%)	10 (28.6%)	
低分化	1 (1.8%)	8 (22.9%)	
TNM stage			
I	15 (28.3%)	4 (11.4%)	<i>0.060</i>
II	34 (64.2%)	24 (68.6%)	
III	2 (3.8%)	6 (17.1%)	
VI	2 (3.8%)	1 (2.9%)	

P-value was evaluated by Fisher's test.

(図 2) Kaplan-Meier 法での全生存率の比較



(図 3) CADM-1 の PCR による解析結果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----