

香川県立保健医療大学リポジトリ

大腸癌における接着関連分子 Claudin-1,4, β -catenin の発現

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平川, 栄一郎, 森西, 起也, 池内, 瞳, 橋本, 真侑, 三木, 友香理, 藤岡, 英里, 上村, 恵梨華, 松永, 徹, 河野, 幸治 メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/270

大腸癌における接着関連分子 Claudin-1, 4, β -catenin の発現

平川 栄一郎^{1)*}, 森西 起也¹⁾, 池内 瞳¹⁾, 橋本 真侑¹⁾, 三木 友香理¹⁾
藤岡 英里²⁾, 上村 恵梨華¹⁾, 松永 徹³⁾, 河野 幸治³⁾

¹⁾香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

²⁾社会保険栗林病院検査部

³⁾香川大学医学部附属病院病理診断科・病理部

Expression of Tight-junction-associated protein Claudin-1,
Claudin-4 and β -catenin in Colon Carcinoma

Eiichiro Hirakawa^{1)*}, Tatsuya Morinishi¹⁾, Hitomi Ikeuchi¹⁾, Mayu Hashimoto¹⁾
Yukari Miki¹⁾, Eri Fujioka²⁾, Erika Uemura¹⁾, Toru Matsunaga³⁾, Kouji Kouno³⁾

¹⁾Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

²⁾Department of Clinical Laboratory, Social Insurance Ritsurin Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, University Hospital, Faculty of Medicine, Kagawa University

要旨

細胞間のタイトジャンクションを構成する蛋白質であるclaudinおよび β -cateninは、上皮細胞の極性を維持し、細胞間の接着を決定している。claudinは様々な癌において発現の異常が報告されており、大腸癌においてはclaudin-1, 2, 3, 4, 7の発現の異常が報告されているが、一方では発現が増加したという報告があり、他方では低下したという報告があり、統一した見解は得られていない。また、 β -cateninにおいても大腸腺腫や大腸癌における発現とその発現部位の異常が報告されている。そこで、摘出大腸癌材料60例を用いてclaudin-1, claudin-4, β -cateninの免疫組織化学的染色を行い、その発現と臨床病理学的因子との相関について検討した。

大腸癌取り扱い規約（第7版）に沿った臨床病理学的因子との相関では、claudin-1は、低分化型腺癌・粘液癌で、分化型の腺癌と比較して発現が有意に低下した。また、リンパ節転移のある症例では、リンパ節転移のない症例と比較して、発現が有意に低下した。claudin-4は、臨床病理学的因子との相関は認めなかった。 β -cateninは、リンパ管侵襲のある症例では、リンパ管侵襲のない症例と比較して、発現が有意に低下した。

細胞接着分子であるclaudin-1および β -cateninの発現は、従来、予後不良因子と考えられている組織型やリンパ節転移、リンパ管侵襲と関連しており、これらの予後因子と負の相関を認めた。以上の結果より、claudin-1および β -cateninの発現を検討することは、大腸癌の予後の推定に有用と考える。

Key Words: 大腸癌 (colon cancer), クローディン 1 (claudin-1), クローディン 4 (claudin-4), β -カテニン (β -catenin), 免疫組織化学 (immunohistochemistry)

*連絡先: 〒761-0123 香川県高松市牟礼町原 281-1 香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科 平川 栄一郎

* Correspondence to: Eiichiro Hirakawa, Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Murecho-Hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123, Japan

はじめに

多くの大腸癌では、良性腫瘍である腺腫から、軽度異型腺腫、高度異型腺腫を経て早期癌、進行癌へと段階的に進行していくことが臨床的にも病理学的にも認められている。このように、発癌は突然起こるのではなく段階的に多くの遺伝子の異常が蓄積することにより起こるという考え方は多段階発癌説と呼ばれており、1990年にVogelsteinらによって提唱されたものである¹⁾。癌抑制遺伝子であるAPC遺伝子の変異が最も早期の段階で起こり、腺腫形成を引き起こし、引き続いて起こる癌遺伝子K-ras、癌抑制遺伝子p53、癌抑制遺伝子DCC遺伝子などの変異により癌化にいたると考えられている。

細胞接着関連分子である β -cateninは、cadherinの裏打ち蛋白として細胞間接着を安定させる機能に関与している場合には、細胞膜下を縁取るように存在しており、細胞質や核には発現しない。しかし、APC遺伝子に変異が生じると、APCと結合されなかった β -cateninが分解されずに、核内に蓄積傾向を示すようになる。また、 β -cateninの遺伝子そのものに変異がある場合やWntシグナルの活性化がある場合にも、 β -cateninは核内へ移行し集積を引き起こすと考えられている²⁾。核内へ移行した β -cateninは、TCF/LEF転写因子と結合して、cyclin D1やMYCなどの下流標的遺伝子の転写を活性化することで腫瘍発生や悪性化を促進する^{3,4)}。

β -catenin以外にも、細胞間接着に重要な働きをなす分子の1つにclaudinが挙げられる。claudinは細胞間接着装置の1つとしてタイト結合を構成する蛋白の一種である。タイト結合とは細胞、組織間のバリア機能や細胞極性の維持に関わっている⁵⁾、膜蛋白と裏打ち蛋白から構成される接着装置で、膜蛋白としてclaudin以外にはoccludinなどが知られている。claudinは4回細胞膜貫通蛋白であり、2つの細胞外ドメインを構成し、それらを通じて相対するclaudinと細胞間において接着している。これまで少なくとも24種類の遺伝子ファミリーが知られている⁶⁾。一般に、1つの上皮細胞で2種類以上のclaudin分子が発現しており、その形態や細胞間透過性はそれぞれ異なり、臓器特異性が見られる。claudinは、発癌の過程において、癌の浸潤や転移に関与していると考えられており、claudinの発現と各種癌との関連については様々な報告がある。乳癌ではclaudin-1の発現の低下がみられたという報告があり⁷⁻⁹⁾、特に浸潤性乳管癌では、claudin-7の発現の低下がみられ、悪性度や転移と関連があるという。また、甲状腺癌、膀胱癌ではclaudin-1の発現の増加がみられ^{12,13)}。claudin-3、4は卵巣癌、胃癌、乳癌、前立腺癌、膀胱癌で発現の増加がみられたという報告がある¹²⁾。正常大腸粘膜では、claudin-1, 2, 3, 4, 7, 12の発現が認められており、大腸癌では、claudin-1, 2, 3, 4, 7についての発現が変化すると報告がある¹³⁾。大腸癌ではclaudin-1についての報告

が最も多く、claudin-1発現の低下は、再発率の増加や生存率減少と関連があるという報告、あるいは低分化型や予後不良の症例で発現が低下するという報告がある^{10,11)}。一方で、大腸癌では、claudin-1の発現の増加が見られるとの報告もある^{12,13)}。このようにclaudin-1の発現の変化について統一した見解は示されていないのが現状である¹¹⁻¹⁴⁾。また、claudin-4においても、その発現と予後や組織学的分化度との関連は見られないという報告がある一方で、リンパ節転移がある症例では発現低下が見られたという報告があり、統一した見解は得られていない¹⁵⁾。

そこで本研究では、大腸癌における細胞接着関連分子claudin-1, 4と β -cateninの発現と大腸癌取り扱い規約(第7版)¹⁶⁾に沿った臨床病理学的因子との相関について検討した。

対象と方法

1. 対象

平成23年から平成25年までに香川大学医学部附属病院病理診断科・病理部で大腸癌と診断され、外科的に切除された摘出材料60例を用いた。

臨床病理学的事項は大腸癌取り扱い規約(第7版)に従い組織学的分化度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移、肝以外の遠隔転移、肝転移、腹膜転移の有無、深達度によって分類した。また、同規約に従い、深達度、リンパ節転移、肝以外の遠隔転移、肝転移、腹膜転移の5つの要素により進行度(Stage)を分類した¹⁶⁾。

2. 免疫組織化学

各症例のパラフィン包埋ブロックから4 μ mの薄切標本を作成し、脱パラフィン後、10mMクエン酸ナトリウム緩衝液(pH6.0)を用いて、オートクレーブ121℃で20分熱処理し抗原の賦活化を行った。その後、3%の過酸化水素水で内因性ペルオキシダーゼ処理をし、0.1%スキムミルクにて非特異的反応の除去を行った。1次抗体は、PBSでそれぞれ200倍に希釈した抗claudin-1抗体(abcam, Cambridge, UK)、抗claudin-4抗体(abcam, Cambridge, UK)、抗 β -catenin抗体(DAKO, Glostrup, Denmark)を用いた。claudin-1, 4および β -cateninは室温で30分間反応させ、2次抗体としてシンプルステインMAX-PO(ニチレイ, 東京)を反応させた。発色は、DAB(3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride)(Dako, Glostrup: Denmark)を用いた。核染は、ヘマトキシリンにて行った。

評価は、claudin-1, 4については細胞膜の陽性率で判定した。0%をスコア0、陽性率1~50%をスコア1+とし、スコア0と1+を陰性(-)とした。陽性率51~75%を2+、76%以上を3+とし、スコア2+と3+を陽性(+)とした¹⁴⁾(図1-1, 2, 3 図2-1, 2, 3)。

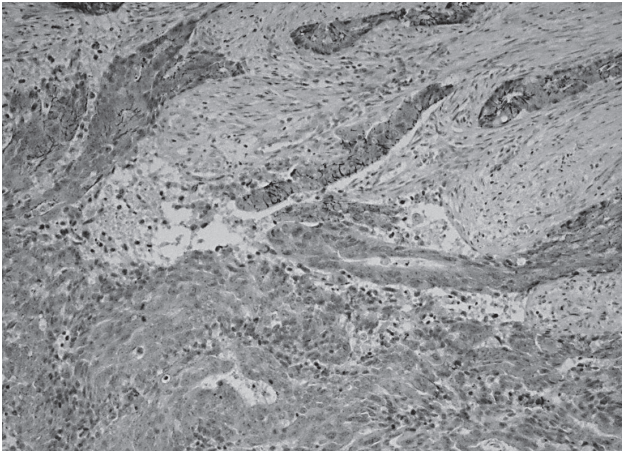


図1-1 claudin-1 スコア1+

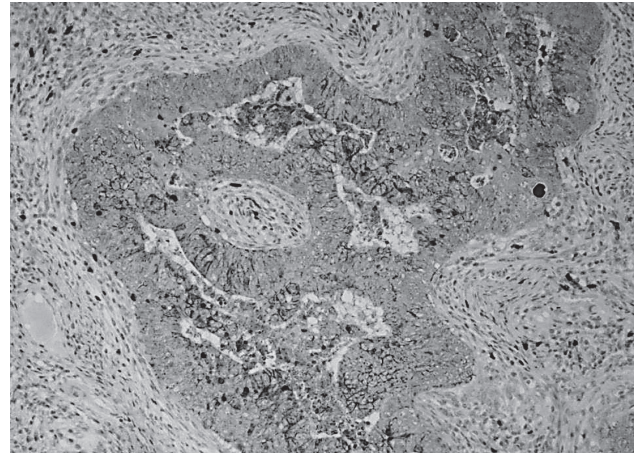


図1-2 claudin-1 スコア2+

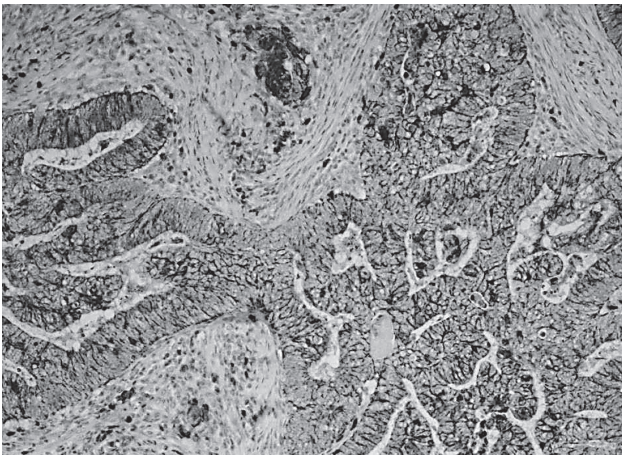


図1-3 claudin-1 スコア3+

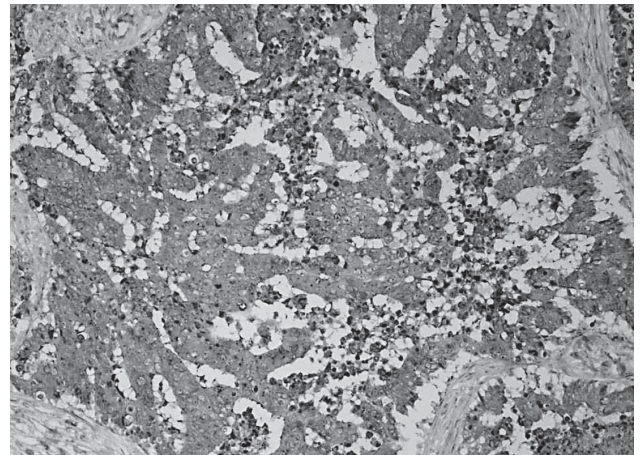


図2-1 claudin-4 スコア1+

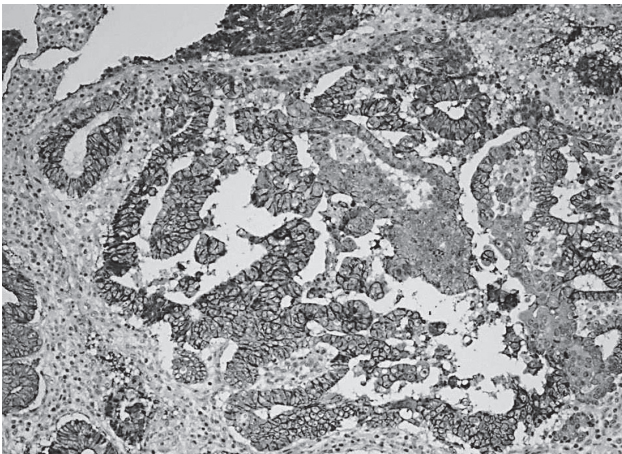


図2-2 claudin-4 スコア2+

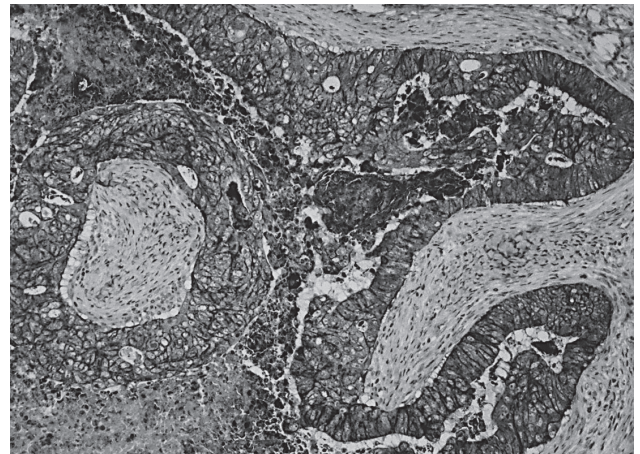


図2-3 claudin-4 スコア3+

β -cateninについては、腫瘍細胞の核が染色されているものを判定に用いた。陽性率が10%未満であるものを陰性（-）、10%以上であるものを陽性（+）とした¹⁷⁾（図3-1, 2）。

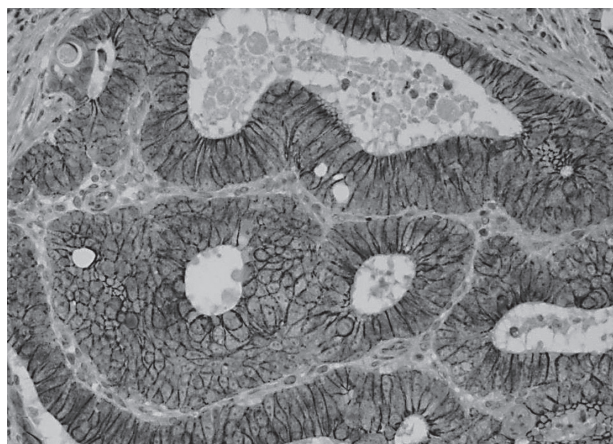


図3-1 β -cateninの核での発現 陰性（膜で発現）



図3-2 β -cateninの核での発現 陽性 矢印

3. 統計学的解析

有意差検定は χ^2 検定を用いて行い p 値（危険度）0.05未満を統計学的に有意差ありと判定した。

4. 倫理的配慮

本研究は香川県立保健医療大学研究等倫理委員会の審査を受け承認を得た（承認受付番号No.79）。

結 果

1. 臨床病理学的特徴

症例の平均年齢は68.95歳（39歳から89歳）で男性36人、女性24人の計60人であった。分化型腺癌の症例は52例、低分化型腺癌の症例は3例、粘液癌の症例は5例であった。リンパ管侵襲陰性例は20例、陽性例は40例であり、静脈侵襲陰性例は14例、陽性例は46例であった。リンパ節転移陰性例は37例、陽性例は23例であった。深達度については、Mは2例、SMは5例、MPは5例、

SS/Aは31例、SEは10例SI/AIは7例であった。進行度（Stage）分類では、Stage 0は2例、Stage Iは9例、Stage IIは26例、Stage IIIaは19例、Stage IIIbは4例、Stage IVは0例であった（表1）。

表1 症例の臨床病理学的特徴

項目	n	
年齢	平均	68.95
	範囲	39～89
性別	男	36
	女	24
組織学的分化度	分化型	52
	低分化型	3
	粘液癌	5
リンパ管侵襲	-	20
	+	40
静脈侵襲	-	14
	+	46
リンパ節転移	-	37
	+	23
深達度	M	2
	SM	5
	MP	5
	SS/A	31
	SE	10
	SI/AI	7
進行度（stage）	0	2
	I	9
	II	26
	IIIa	19
	IIIb	4
	IV	0

2. claudin-1 の発現と臨床病理学的因子の相関

claudin-1 の染色結果は陽性が60例中21例、陰性が39例、陽性率は35%であった。臨床病理学的因子との相関を検討したところ、組織型が粘液癌を含む低分化型腺癌では分化型腺癌と比較してclaudin-1 の発現が有意に低下した（ $p<0.05$ ）。

リンパ節転移の有無との比較では、リンパ節転移のある症例は、リンパ節転移のない症例に比べてclaudin-1 の発現は有意に低下した（ $p<0.05$ ）。リンパ管侵襲の有

無についての比較では、有意差を認めないものの、リンパ管侵襲のある症例でclaudin-1の発現が低下する傾向を認めた ($p=0.085$).

年齢や性別、静脈侵襲等の他の臨床病理学的な因子については、claudin-1の発現に有意差を認めなかった (表2).

表2 Claudin-1 と臨床病理学的因子の相関

項目	n	陰性	陽性	<i>P</i>
年齢				
69歳未満	30	22	8	0.279
69歳以上	30	17	13	
性別				
男	36	22	14	0.62
女	24	17	7	
組織学的分化度				
分化型	52	31	21	0.0416*
低分化型・粘液癌	8	8	0	
リンパ管侵襲				
－	20	10	10	0.085
＋	40	29	11	
静脈侵襲				
－	14	8	6	0.701
＋	46	31	15	
リンパ節転移				
－	37	20	17	0.0481*
＋	23	19	4	
深達度				
M	2	1	1	0.3481
SM	5	2	3	
MP	5	4	1	
SS／A	31	17	14	
SE	10	10	0	
SI／A	7	5	2	
進行度（Stage）				
0	2	1	1	0.4922
I	9	6	3	
II	26	13	13	
Ⅲa	19	16	3	
Ⅲb	4	3	1	
Ⅳ	0	0	0	

*: $p<0.05$

3. claudin-4 の発現と臨床病理学的因子の相関

claudin-4の染色結果は陽性が60例中28例、陰性が32例、陽性率は47%であった。claudin-4と臨床病理学的因子の相関では、発現と各因子との間に有意差を認めなかった。claudin-1で有意差が見られた組織型やリンパ管侵襲の項目についても、claudin-4では有意差を認めなかった (表3).

表3 Claudin-4 と臨床病理学的因子の相関

項目	n	陰性	陽性	<i>P</i>
年齢				
69歳未満	28	15	15	0.7958
69歳以上	32	17	13	
性別				
男	36	21	15	0.3417
女	24	11	13	
組織学的分化度				
分化型	52	29	23	0.6916
低分化型・粘液癌	8	4	4	
リンパ管侵襲				
－	20	11	9	0.9271
＋	40	21	19	
静脈侵襲				
－	7	8	6	0.9837
＋	46	24	22	
リンパ節転移				
－	37	20	17	0.8871
＋	23	12	11	
深達度				
M	2	1	1	0.9933
SM	5	2	3	
MP	5	2	3	
SS／A	31	17	14	
SE	10	6	4	
SI／A	7	4	3	
進行度 (Stage)				
0	2	1	1	0.9230
I	9	4	5	
II	26	15	11	
IIIa	19	11	8	
IIIb	4	1	3	
IV	0	0	0	

4. β -cateninの発現と臨床病理学的因子の相関

β -cateninの染色結果は陽性が60例中20例、陰性が40例、陽性率が33%であった。 β -cateninと臨床病理学的因子の相関を表6に示す。 β -cateninの核での発現は、リンパ管侵襲の項目において有意差が見られ、リンパ管侵襲のある症例では、発現が有意に低下した ($p<0.05$)。その他の項目については有意差を認めなかった (表4).

表4 β -cateninと臨床病理学的因子の相関

項目	n	陰性	陽性	<i>P</i>
年齢				
69歳未満	30	21	9	0.7842
69歳以上	30	19	11	
性別				
男	36	20	16	0.0501
女	24	20	4	
組織学的分化度				
分化型	52	34	18	0.7068
低分化型・粘液癌	8	6	2	
リンパ管侵襲				
－	20	8	12	0.005*
＋	40	32	8	
静脈侵襲				
－	14	8	6	0.5895
＋	46	32	14	
リンパ節転移				
－	37	23	14	0.5111
＋	23	17	6	
深達度				
M	2	0	2	0.8386
SM	5	3	2	
MP	5	4	1	
SS／A	31	20	11	
SE	10	7	3	
SI／A	7	6	1	
進行度 (Stage)				
0	2	0	2	0.7794
I	9	6	3	
II	26	17	9	
Ⅲa	19	13	6	
Ⅲb	4	4	0	
IV	0	0	0	

*: $p < 0.01$

考 察

claudinのような細胞間接着分子は、正常細胞では細胞極性や組織の構築と維持に重要な役割を果たしている。しかし、癌におけるclaudinの役割はまだ明らかにされていない部分が多い。

大腸癌では、免疫組織化学染色を用いたclaudinの発現についての報告がいくつかなされている。Miwaらは、検討した大腸癌16例全例において、正常粘膜と比較してclaudin-1の発現の増加を認めたと報告している¹³⁾。Dhawanらは、大腸癌原発巣25例を検討し、そのうち14例(56%)にclaudin-1の細胞膜での発現を認めている¹⁴⁾。一方、ResnickらはStage IIの大腸癌127例を検

討し、claudin-1の発現が正常粘膜と同等以上に増加したものは96例(75%)であり、組織型が低分化のものや再発をしたもの、あるいは予後不良のもので発現が低くなると報告している。また、その中でclaudin-1の発現の低下は、リンパ管侵襲や組織学的分化度よりも、より強く再発や予後不良の予測因子と成り得ると述べている¹¹⁾。

これまで大腸癌とclaudinについての研究ではDukes分類やTNM分類に沿って臨床病理学的因子と比較したものはあるが、大腸癌取扱い規約の項目に沿って比較したものはない。また、大腸癌取扱い規約に従ったリンパ管侵襲の有無あるいは静脈侵襲の有無とclaudinの発現についての検討は報告されていない。

今回我々は、大腸癌取扱い規約(第7版)に沿った臨床病理学的因子とclaudin-1、4および β -cateninの発現の関連について検討した。claudin-1の発現は60例中21例であり、陽性率は35%と従来の報告よりも低い値であった^{11, 14)}。これは、今回の症例には、脈管侵襲があるものやStageが進行した大腸癌が多く含まれており、従来の報告とは臨床病理学的な背景が異なっていたためと考える。またそれ以外にも、使用したclaudin-1抗体の違いや免疫組織化学による発現評価方法の違いによる可能性が考えられる。

今回の結果では、組織型が粘液癌を含む低分化型腺癌では、分化型腺癌と比較してclaudin-1の発現が有意に低下した。また、リンパ節転移のある症例ではリンパ節転移がない症例と比較して有意にclaudin-1の発現の低下を認めた。リンパ管侵襲の有無との相関では、有意差は認めなかったものの、リンパ管侵襲のある症例でclaudin-1の発現は低下する傾向が認められた。claudin-1の発現は、組織型やリンパ管侵襲、リンパ節転移といった従来から知られている再発や予後と良く相関する因子をもった例で低下することが明らかとなり、これらの結果は、claudin-1の発現の低下は再発や予後不良の予測因子と成り得るというResnickらの報告を支持するものである¹¹⁾。

大腸癌は胃癌と比べて組織型の変化が少なく、比較的分化度の高い癌が多い。今回、我々の検討でも、粘液癌を含む低分化型腺癌は少なかったが、8例中4例でclaudin-1の発現の有意な低下を認めた。粘液癌ではclaudin-1の発現が低下する傾向がみられるという報告や、低分化型が主体となるびまん性胃癌では、腸型の胃癌に比べてclaudin-1の発現の低下が見られたという報告があり^{15, 18)}、我々の結果はこれまでの報告を支持するものと考えられる。消化器の粘液癌は一般的に予後不良であることが知られており、claudin-1の発現の低下が関連している可能性がある。

claudin-4の発現の増加は卵巣癌や、前立腺癌、膀胱癌において報告されている。また、膀胱癌ではclaudin-4の発現の増加は浸潤や転移の可能性を低下させると報告が

あるが¹⁹⁾、大腸癌においてはclaudin-4の発現について統一した見解は得られていない。Resnickらは、大腸癌におけるclaudin-4の陽性率は58%であり、その発現は予後や分化度と関連がない¹¹⁾。Ersozらはリンパ節転移のある症例ではclaudin-4の発現は低下するという報告をしている¹⁵⁾。今回の結果は、claudin-4の発現と臨床病理学的因子との間に相関を認めず、これはResnickらの報告と一致するものであった。

β -cateninは、APC遺伝子に変異が生じた場合や、 β -cateninの遺伝子そのものに変異がある場合、Wntシグナルの活性化がある場合に核内で発現すると考えられている²⁻⁴⁾。今回の結果では、 β -cateninの核における陽性率は33%であったが、その発現とリンパ管侵襲の有無との間において有意差が見られ、リンパ管侵襲のない症例では β -cateninの核への有意な移行を認めた ($p < 0.05$)。腺腫内癌と腺腫において β -cateninの核での発現を検討した報告では、早期の癌である腺腫内癌は腺腫に比べて、高い陽性率を示している⁴⁾。APC遺伝子の変異が多段階発癌のごく初期に起こることから、 β -cateninの核内への蓄積も、癌の早期の段階で起こると考えられ、従ってリンパ管侵襲が見られない、比較的早期の場合が多いと考えられる。しかし、 β -cateninの遺伝子そのものに変異がある場合やWntシグナルの活性化がある場合も β -cateninの核内への移行が認められているので^{3, 4)}、 β -cateninの核内への蓄積の原因を考えるには、さらに遺伝子学的な解析が必要であると考えられる。

今回の大腸癌取り扱い規約（第7版）に沿った臨床病理学的因子との検討結果から、claudin-1は、予後不良因子と考えられている粘液癌を含む低分化型腺癌やリンパ節転移のある症例で発現の低下が見られた。 β -cateninではリンパ管侵襲のある症例で核での発現低下を認めた。以上より、claudin-1と β -cateninの発現は予後因子と負の相関を示し、予後予測因子となりうると思われる。

文 献

- 1) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61 : 759-767, 1990.
- 2) Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 359 : 235-237, 1992.
- 2) Munemitsu S, Albert I, Souza B, Rubinfeld B, Polakis P. Regulation of intracellular β -catenin levels of the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 3046-3050, 1995.
- 3) 関根茂樹. β -catenin. “病理と臨床”, 文光堂, 東京, 29臨時増刊, 122-127, 2011.
- 4) 清水雅仁, 吉見直巳, 清水省吾, 下條宏文, 二ノ宮三生, ほか. 大腸内視鏡的切除標本における、腫瘍異型度と β カテニン蛋白の発現の検討. *日消病会誌* 96 : 1050-1056, 1999.
- 5) 横崎宏. タイト結合蛋白(claudin)と消化器癌. *Surgery Frontier* 15(1) : 75-77, 2008.
- 6) Morita K, Furuse M. Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 511-516, 1999.
- 7) Inai T, Sengoku A. Heterogeneity in expression and subcellular localization of tight junction proteins, claudin-10 and -15, examined by RT-PCR and immunofluorescence microscopy. *Arch Histol Cytol* 68 : 349-360, 2005.
- 8) Oliveira SS, Morgado-Diaz JA. Claudins : multifunctional players in epithelial tight junctions and their role in cancer. *Cell Mol Life Sci* 64 : 17-28, 2007.
- 9) Tokes AM, Kulka J, Paku S. Claudin-1, -3 and -4 proteins and mRNA expression in benign and malignant breast lesions : a research study. *Breast Cancer Res* 7 : 296-305, 2005.
- 10) Kominsky SL, Argani P, Korz D, Evron E, Ramam V, et al. Loss of the tight junction protein claudin-7 correlates with histological grade in both ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncogene* 22 : 2021-2033, 2003.
- 11) Resnick MB, Konkin T, Routhier J, Sabo E, Pricolo VE. Claudin-1 is a strong prognostic indicator in stage II colonic cancer : a tissue microarray study. *Mod pathol* 18 : 511-518, 2005.
- 12) Oliveira SS, Oliveira IM, De Souza W, Morgado-Diaz JA. Claudins upregulation in human colorectal cancer. *FEBS Lett* 579 : 6179-6185, 2005.
- 13) Miwa N, Furuse M, Tsukita S, Niikawa N, Nakamura Y. Involvement of claudin-1 in the β -catenin/Tcf signaling pathway and its frequent upregulation in human colorectal cancers. *Oncol Res* 12 : 469-476, 2000.
- 14) Dhawan AB, Singh NG, Deane Y, Shiou C, Schmidt J. Claudin-1 regulates cellular transformation and metastatic behavior in colon cancer. *J Clin Invest* 115 : 1765-1776, 2005.
- 15) Ersoz S, Mungan S, Cobanoglu U, Turgutalp H, Ozoran Y. Prognostic importance of Claudin-1 and Claudin-4 expression in colon carcinomas. *Pathol Res Pract* 207 : 285-289, 2011.
- 16) 大腸癌研究会編. “大腸癌取り扱い規約”, 第7版,

金原出版, 東京, 2009.

- 17) Hahan-Strömberg, Edvardsson H, Bodin N, Franzén N. Tumor volume of colon carcinoma is related to the invasive pattern but not to the expression of cell adhesion proteins. *APMIS* 117 : 205-211, 2009.

- 18) Soini Y, Tammola S, Helin H, Martikainen P.

Claudins1, 3, 4 and 5 in gastric carcinoma, loss of Claudin expression associates with diffuse subtype. *Virchows Arch* 448 : 52-58, 2006.

- 19) Purdie CA, O'Grady J, Piris J, Wyllie AH, Bird CC, Grady J. p53 expression in colorectal tumors. *Am J Pathol* 138 : 807-813, 1991.

Abstract

Abnormal expression of claudins, one type of cell adhesion molecule, is reported in various cancers. Abnormal expression of claudin-1, -2, -3, -4, and -7 is reported in colon cancer, although some reports show increased expression and others exhibit decreased expression.

In this study, immunohistochemical staining was used to examine expression of cell adhesion factors claudin-1, claudin-4, and β -catenin in colon cancer. Correlations with clinicopathological factors were then investigated. The subjects were 60 patients with surgically resected colon cancer that included 52 cases of well-differentiated adenocarcinoma, three cases of poorly-differentiated adenocarcinoma, and five cases of mucinous carcinoma.

When the correlation of claudin-1 with clinicopathological factors was investigated and histological differentiation level was compared, cases in poorly-differentiated adenocarcinoma and mucinous carcinoma were significantly lower claudin-1 expression compared with well-differentiated adenocarcinoma ($p<0.05$). In a comparison with and without lymph node metastasis, patients with lymph node metastasis showed significantly lower claudin-1 expression than patients without lymph node invasion ($p<0.05$). There was no significant correlation between expression of claudin-4 and any clinicopathological factor.

With β -catenin a significant difference was seen in the lymphatic invasion. Cases with lymphatic vessel invasion exhibited significant decrease in expression of β -catenin in the nucleus ($p<0.05$).

Lower expression of claudin-1 or β -catenin was seen in cases with lymph node metastasis or lymphatic vessel invasion which may be predictive factors of poor prognosis. From the above results it is thought that expression of claudin-1 and β -catenin shows negative correlations with prognostic factors, and may be predictors of prognosis.

受付日 2013年10月9日

受理日 2013年12月18日