

# 大腸癌の再発転移からみた神経接着分子 NCAM と DCC 癌抑制遺伝子との関連性および肝転移と 遊離型 ICAM-1との関係についての検討

岡山大学医学部第1外科 (主任: 折田薫三教授)

平 本 孔 彦

大腸癌の予後規定に再発形式の予測は重要である。直腸癌の神経浸潤と強いかわりのある神経接着分子 NCAM と高いホモロジーを有する DCC 癌抑制遺伝子との関連性について検討した。また、大腸癌肝転移と血清中遊離 ICAM-1との関係について併せて検討した。大腸癌全体で NCAM は128例中52例、41%の陽性を認め、組織学的進行度との間に相関はなかった。直腸癌の神経浸潤は臨床病理学的各因子との間に相関はなかったが NCAM とは有意な相関を認めた。NCAM 発現と DCC 遺伝子とは有意な相関はなかったが NCAM 陰性 DCC decreased 症例に肝転移が多く NCAM 強陽性 DCC not decreased 症例に局所再発が多かった。DCC 遺伝子変異とリンパ節転移とに有意な相関を認めた。血清中遊離 ICAM-1値が700ng/ml を越えるものに肝転移が多かった。術後治療法選択に組織の NCAM 発現や血清中遊離 ICAM-1が重要な指標になることが示唆された。

**Key words:** neural cell adhesion molecule, deleted in colorectal carcinoma, neural invasion of rectal cancer, local recurrence and distant metastasis in colorectal cancer, intercellular adhesion molecule-1

## はじめに

大腸癌の進展様式にリンパ・血行性と局所浸潤があるが、予後を左右するものに再発形式の予測は重要である。特に直腸癌では quality of life の改善を目指し、神経温存術式が進められているが、我々の検討では直腸癌症例の32%に神経浸潤が確認されており、局所再発の頻度は増加する心配は残る。また、癌細胞の発現する neural cell adhesion molecule (以下、NCAM と略記) は神経浸潤と高い相関を有し、中でも直腸癌・膀胱癌については教室の劔持が報告<sup>1)2)</sup>しているごとくである。そして、大腸癌の発生転移に関与することがいわれ、約70%の症例で第18染色体長腕に欠失が認められ、肝転移巣では100%に欠失が認められている<sup>3)</sup> deleted in colorectal carcinoma (以下、DCC と略記) 癌抑制遺伝子は、構造式の類似性から接着分子として働く可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。特に癌細胞の NCAM 発現と DCC 遺伝子異常の相関性については注目されているがそのデータはいまだない。今回大腸癌の

NCAM 発現率を調べ、NCAM 発現と臨床病理学的検討および DCC 遺伝子異常の検索を行い、両者間の相関性を調べ検討を行った。また、NCAM と同じ Ig スーパーファミリーの一員である intercellular adhesion molecule-1 (以下、ICAM-1と略記) も癌細胞表面に発現し肝転移との関係が論じられている<sup>5)</sup>が、血清中遊離 ICAM-1値を測定し大腸癌の肝転移との関係を併せて検討した。

## 対 象

1990年1月から1993年12月までの4年間に岡山大学第1外科ならびに関連施設で切除された大腸癌128例(結腸癌37例、直腸癌91例)、大腸癌肝転移巣13例、同時性肝転移陽性大腸癌原発巣15例のパラフィン包埋標本と大腸癌新鮮凍結標本42例、大腸癌転移巣新鮮凍結標本10例(肝再発8例、局所再発2例)、大腸癌患者血清20例(肝転移陽性5例、肝転移陰性15例)、健常人血清7例を対象とした。なお、臨床病理学的検討には大腸癌取扱い規約<sup>6)</sup>に準じて行った。

## 方 法

1. 抗 NCAM 抗体を用いた免疫組織化学的染色法  
大腸癌のパラフィン包埋標本を用い、抗 NCAM 抗

<1995年3月8日受理>別刷請求先: 平本 孔彦  
〒700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部第1外科

体 (CHEMICON 社) を使用して以下のごとく avidin-biotinyl enzyme complex method (以下, ABC 法と略記) による免疫組織染色を行った。パラフィン包埋ブロックを厚さ3~5 $\mu$ m に切りプレパラートを作成し, 脱パラ後0.3%過酸化水素化メタノールにて内因性ペルオキシダーゼを除去する。PBS 洗浄後, 2次抗体と同一の動物種の希釈正常血清を反応させる。次に1次抗体 [抗 NCAM 抗体 (Rat IgG) 100倍希釈] を37°C, 1時間湿室中で反応させる。同様に湿室中で希釈ピオチン化2次抗体, avidin-biotinylated peroxidase complex を反応させたのち diaminobenzidine (DAB) に染色させ, ヘマトキシリンにて核染色を施行した。NCAM 染色性の判定は癌組織の10%以上の発現を陽性とし, 陽性コントロールは神経束組織を含んだ切除標本を用い, 陰性コントロールには上記過程で1次抗体を反応させない標本を用いた。また, 神経浸潤判定は神経周膜の内側に癌細胞を認めるもののみを陽性と判定した。

2. RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) 法による DCC 遺伝子発現の解析

新鮮切除標本を直ちに-80°Cにて凍結保存し, AGPC (acid guanidium thiocyanate-phenol-chloroform) 法にて抽出した。total RNA をランダムメキサマーを用いて, 1st strand cDNA を合成した。これをテンプレートとして, forward primer (C1: 5'-CTGGCTCAATTATTAGTCGG-3') と reverse primer (C2: 5'-TCGGGAGTCACCTGGGATT-3')<sup>7)</sup> をプライマーに用いて PCR を行った (denaturation 94°C 1分, annealing 55°C 1分, extension 72°C 2分の条件で36サイクル)。得られた PCR 産物を1.2% agarose ゲルにて電気泳動した後, ナイロンメンブレンに写し取り C1~C2間の194bp のフラグメント (シーケンスは確認済) をプローブとして southern blotting 解析を行った。

3. 血清中遊離 ICAM-1値測定

CELLFREE ICAM-1 TEST KIT を用い, ELISA 法にて測定した。まず, ICAM-1 standard を1/100希釈した試量を plastic plate におのおの入れ, HRP conjugated 抗 ICAM-1抗体を入れ軽く振動後室温にて rotator 上で150回転/分, 2時間おく。その後 well の内容を吸引後 chromogen solution を入れ, 室温20分おき stop solution を加え軽く振動後, 490nm にて吸光度を測定し, standard curve より濃度を測定する。

4. 抗 ICAM-1抗体を用いた免疫組織化学的染色法  
同時性肝転移陽性大腸癌原発巣のパラフィン包埋標本を用い, 抗 ICAM-1抗体 (IMMUNOTEC 社) を使用して前述のごとく ABC 法による免疫組織染色を行った。なお, 1次抗体は, 抗 ICAM-1抗体 (Mouse IgG) 80倍希釈を用いた。ICAM-1染色性の判定は癌組織の10%以上の発現を陽性とした。

5. 統計学的処理

有意差検定は  $\chi^2$  検定を行い, 生存率の算出は Kaplan-Meier 法で行った。

## 結果

1. 結腸癌と直腸癌における NCAM 発現頻度

大腸癌128例中52例 (41%) に NCAM 発現陽性を認めた。128例中37例は Colon で, 91例は Rectum であった。Colon は37例中16例 (43%) に, Rectum は91例中36例 (40%) に NCAM 発現陽性を認めた (Table 1)。

2. 大腸癌の組織学的進行度と NCAM 発現との関係

大腸癌の組織学的進行度と NCAM 発現とは相関性を認めなかった (Table 2)。また, 結腸癌と直腸癌にわけ同じく検討したが相関性は認めなかった。

3. 直腸癌における神経浸潤と臨床病理学的因子および病理学的因子との関係

神経浸潤の有無が同定できた直腸癌69例を対象と

Table 1 Number of NCAM expression in colorectal cancers

	NCAM		Total
	Positive	Negative	
Colorectal Ca.	52 (41%)	76 (59%)	128
Colon	16 (43%)	21 (57%)	37
Rectum	36 (40%)	55 (60%)	91
Metastatic lesion (liver)	5 (38%)	8 (62%)	13

\* Positive: No. of NCAM positive cells/  
No. of total tumor cells  $\geq 0.1$

Table 2 Correlation between NCAM expression and histological stage in colorectal cancers

Stage	Colorectal Ca.						Total
	0	I	II	IIIa	IIIb	IV	
NCAM (+)	1	3	14	14	5	15	52
NCAM (-)	5	18	10	8	19	16	76

**Table 3** Correlation between Neural invasion and clinicopathological factors in rectal cancers

	Neural invasion		P-value	
	(+)	(-)		
Stage	1	0 (0%)	13	N.S.
	2	7 (44%)	9	
	3	5 (36%)	9	
	4	6 (43%)	8	
	5	4 (33%)	8	
Location	Rs	4 (40%)	6	N.S.
	Ra	9 (35%)	17	
	Rb	9 (27%)	24	
Depth	m	0	2	N.S.
	sm	0	3	
	mp	4 (25%)	12	
	a1	8 (32%)	17	
	a2	7 (39%)	11	
	ai	3 (60%)	2	
Total	22 (32%)	47 (68%)		

N.S.: not significant

**Table 4** Correlation between Neural invasion and pathological factors in rectal cancers

	Neural invasion		P-value	
	(+)	(-)		
ly	0	4 (21%)	15	N.S.
	1	7 (33%)	14	
	2	6 (33%)	12	
	3	5 (71%)	2	
	unknown	—	4	
v	0	14 (30%)	33	N.S.
	1	2 (22%)	7	
	2	6 (67%)	3	
	unknown	—	4	
n	0	8 (26%)	23	N.S.
	1	6 (33%)	12	
	2	4 (29%)	10	
	3	2 (67%)	1	
	4	2 (67%)	1	
Total	22	47		

N.S.: not significant

し, stage, location, depth のおのおのについては相関性は認めなかったものの location では27~40%の神経浸潤陽性を, depth は mp 以深に神経浸潤陽性を認め, 深くなるにつれ陽性率は増加傾向を示した (Table 3).

同じく ly, v, n のおのおのについても有意な相関性は認めなかったものの, ly3で71%v2で67%と高率に認めリンパ節転移についても n が進につれて陽性率も高くなる傾向を示した (Table 4).

4. 直腸癌の神経浸潤と NCAM 発現との関係

同じく神経浸潤の有無が同定できた直腸癌69例を対象とし, 神経浸潤陽性22例中16例 (73%)に NCAM 発現陽性を認め, 神経浸潤陰性47例中32例 (68%)に NCAM 発現陰性であった。NCAM 発現と神経浸潤の間に有意な相関を認めた ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2 = 10,088$ ).

5. 直腸癌の遠隔転移・局所再発と NCAM 発現との対比

遠隔転移をきたした16例 (肝臓14例, 肺1例, 脳1例) 中10例 (肝臓9例, 肺1例) (62%)は NCAM 発現を認めず, 局所再発をきたした11例中7例 (64%)には NCAM 発現陽性を認めた (Table 6).

6. DCC 遺伝子の変異と NCAM 発現との対比

大腸癌新鮮凍結標本42例, 大腸癌転移巣新鮮凍結標本10例 (肝再発8例, 局所再発2例)を用い, DCCmR-

**Table 5** Relationship between NCAM expression and neural invasion of rectal cancers

	Neural invasion		Total
	(+)	(-)	
NCAM (+)	16 (73%)	15 (32%)	31
	6 (27%)	32 (68%)	
NCAM (-)	22	47	69

$p < 0.01$   $\chi^2 = 10.088$

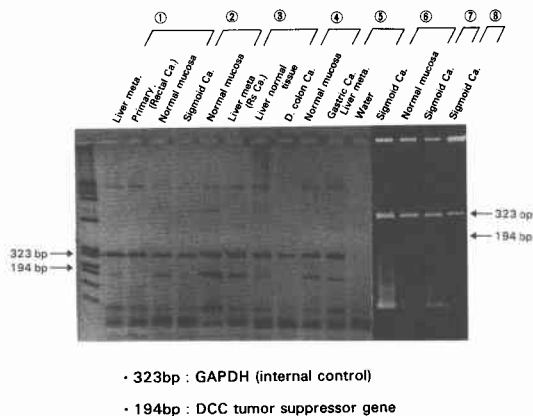
**Table 6** Correlation between NCAM expression and distant metastasis, local recurrence of rectal cancers

	Distant metastasis			Local recurrence
	Liver	Lung	Brain	
NCAM (+)	5 (31%)	0	1 (6%)	7 (64%)
NCAM (-)	9 (56%)	1 (6%)	0	4 (36%)
Total	14	1	1	11

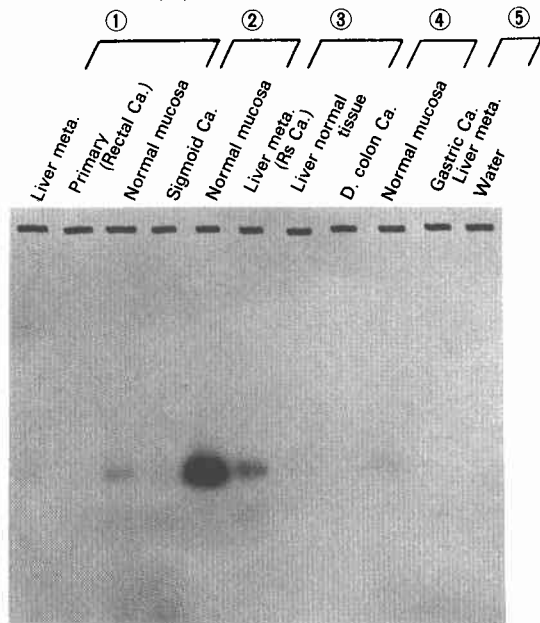
NA 減弱消失例は42例中28例 (67%), 肝再発例の DC-CmRNA 減弱消失例は8例中8例 (100%), 局所再発例の2例はともに DCCmRNA の発現は正常であった。また, おのおのの NCAM 発現を調べ, 癌組織の

10%以下の発現を陰性、10%から60%の発現を陽性、60%以上を強陽性とわけ、DCC 遺伝子変異と NCAM

**Fig. 1** DCCmRNA expression analysis by RT-PCR method in colorectal cancers. Hepatic metastatic specimens were case 1, 3 and colorectal cancer ones were case 1, 2, 4, 6, 7, 8. Normal tissue samples were case 1, 2, 4, 6 and case 3 was hepatic tissue.



**Fig. 2** Southern blotting analysis of RT-PCR product in colorectal cancers. Hepatic metastatic specimens were case 1, 3 and colorectal cancer specimens were case 1, 2, 4. Normal tissue samples were case 1, 2, 4 and case 3 was hepatic tissue.



発現とを対比したところ両者間に有意な相関は認めなかったものの、NCAM 発現陰性・DCC 遺伝子発現消失例14例中7例に肝転移を、NCAM 発現強陽性・DCC 遺伝子正常発現3例中2例に局所再発を認めた (Fig. 1,2, Table 7).

7. DCC 遺伝子の変異と大腸癌リンパ節転移の有無  
DCC 遺伝子の変異とリンパ節転移の関係を見るとリンパ節転移陽性22例中19例に DCC 遺伝子の変異を認め、リンパ節転移陰性18例中13例に DCC 遺伝子は正常発現をし、両者間に有意な相関を認めた ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2 = 11.822$ ) (Table 8).

8. 同時性肝転移を有する大腸癌と ICAM-1発現との関係

ICAM-1発現は肝転移を有する大腸癌の15例中13例に原発巣における ICAM-1陽性を認め、有意傾向を示した (Table 9). 肝転移巣組織における ICAM-1発現は100%の陽性を認めた。

9. 大腸癌患者血清中遊離 ICAM-1と肝転移との比較

肝転移陽性5例の平均値は  $886 \pm 115 \text{ ng/ml}$ 、肝転移陰性15例の平均値は  $541 \pm 139 \text{ ng/ml}$ 、健常人7例の平均値は  $434 \pm 83 \text{ ng/ml}$  で共に有意差を認め ( $p < 0.01$ ,

**Table 7** Correlation between DCC gene expression and NCAM expression

		NCAM expression (%)				Total
		< 10	10 ≤ 60 <	60 ≤		
DCC gene expression	+ <sup>1)</sup>	8	5	3(2)*	16	
	± <sup>2)</sup>	3(1)**	5	1	9	
	- <sup>3)</sup>	14(7)**	6	7	27	

1) + : same as normal mucosa

2) ± : decreased

3) - : absent

\*local recurrence \*\*Live metastasis

**Table 8** Relationship between DCC gene expression and lymphnode metastasis

	DCC mRNA expression		Total
	Same degree as normal mucosa	Decreased or absent	
n(+)	3	19	22
n(-)	13	5	18
Total	16	24	

$p < 0.01$   $\chi^2 = 11.822$

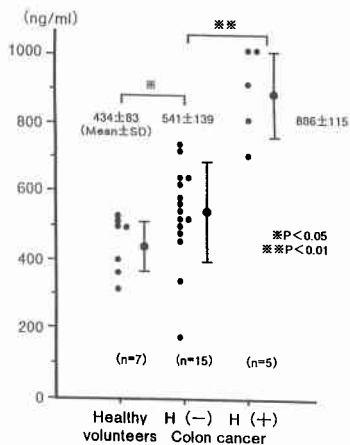
**Table 9** Relationship between ICAM-1 expression and H-factor positive at primary operation in 15 colorectal cancer patients

	H(+)			Total
	H1	H2	H3	
ICAM-1 (+)	4	2	7	13
ICAM-1 (-)	2	0	0	2

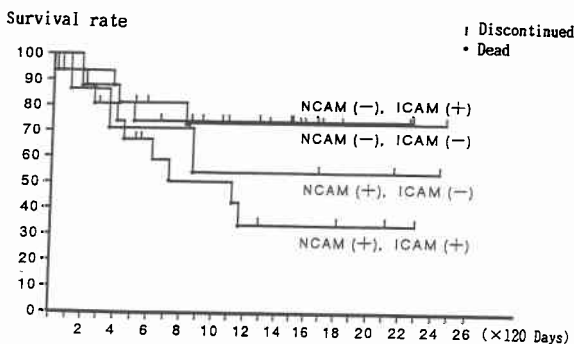
$p=0.1771 \quad \chi^2=3.462$

1) ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1

**Fig. 3** Comparison between liver metastasis negative and positive by detection of ICAM-1 in sera from colorectal cancer patients and healthy volunteers.



**Fig. 4** Survival curves of patients with colorectal cancer to NCAM and ICAM-1 expression.



$p < 0.05$ ). 700ng/ml を越えるものに肝転移が多い傾向を示した (Fig. 3).

10. 大腸癌の NCAM, ICAM-1 発現と生存率  
NCAM・ICAM-1 発現のみから予後を見ると、共に

陽性例が不良であった (Fig. 4).

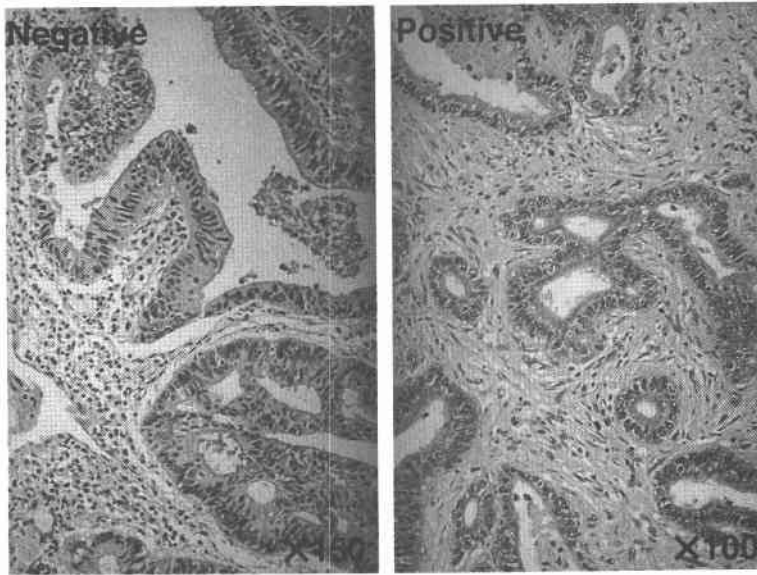
**考 察**

本邦においても大腸癌症例が増加しつつあり、大腸癌の予後規定因子の1つとして肝転移が挙げられる。また、直腸癌においては局所再発も少なからず経験し、直腸癌局所再発に第3の転移ルートとして神経浸潤が問題視されている。そして、肝再発例では局所の癌細胞の脈管侵襲が多く見られる。今回著者は、NCAM を癌細胞の標的臓器指向性に働く接着分子として考え、そのアミノ酸配列の相同性から NCAM との関係が示唆されている DCC 遺伝子について検討した。

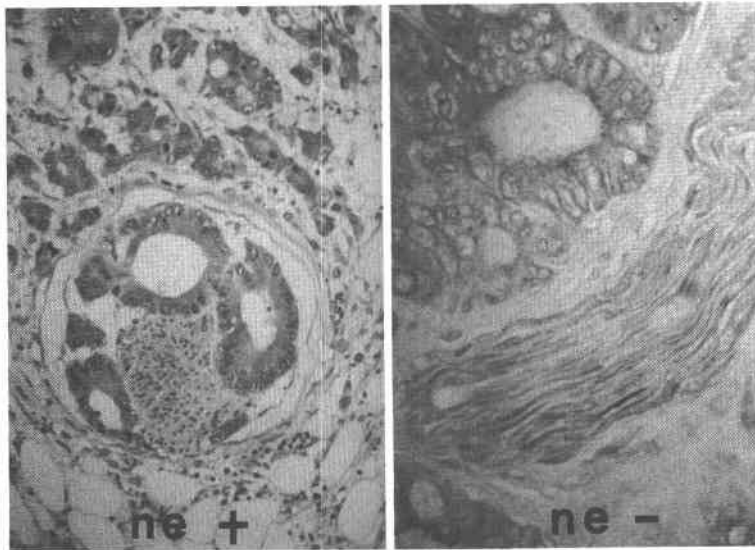
神経接着分子 NCAM は、1977年に Edelman ら<sup>8)</sup>が発見した糖蛋白であり、分子量が異なる3種類 (NCAM-A, B, C) が存在する。また、構造的に Ig 様 (免疫グロブリン様ドメイン) 領域の5回の繰り返しと FN-III (フィブロネクチン type III 様ドメイン) 領域を持ち、これは他の細胞接着分子 (L1, LAR, fasciclin II など) にも共通に見られる<sup>9)</sup>。また、働きは神経細胞間および神経と筋とのシナプス形成に関与し、細胞間の結合を起こさせ凝集を生じさせる性質を有するといわれている<sup>10)</sup>。そうした NCAM が癌細胞にも発現する報告が近年少しずつ成されるようになり、神経原基由来の肺小細胞癌<sup>11)</sup>、メラノーマ細胞<sup>12)</sup>、グリオーマ細胞<sup>13)</sup>だけでなく、膵臓癌<sup>1)</sup>、直腸癌<sup>2)</sup>においても報告されているが、著者もその他胆管癌、胆嚢癌、結腸癌について癌細胞の NCAM 発現を調べ36~43%の陽性率を見ている<sup>14)</sup>。この癌細胞に発現してきた神経接着分子 NCAM がどのように転移再発の方向性を決定していくものなのか少なくとも現時点では、原発巣から癌細胞が離脱する際 NCAM 発現の多い癌細胞は神経親和性を有して神経浸潤を起こし、NCAM 発現の少ない癌細胞は脈管内への侵入 (intravasation) を起こしやすくし、それが大きな予後規定因子となっていると考えられる。この裏付けはメラノーマ細胞において Linnemann ら<sup>13)</sup>が NCAM 発現の減少した細胞が血行性転移が多いと報告し、また、教室の劔持ら<sup>2)</sup>の研究でも NCAM 発現と神経浸潤との間に有意な相関を認めたことからいえる。

一方、DCC 癌抑制遺伝子は、Fearon ら<sup>7)</sup>によって大腸癌で約70%において第18染色体長腕が欠失している領域から単離されたことから名付けられたものであるが、構造式では少なくとも Ig 様領域の4回の繰り返しと FN-III 領域があり、これらは前述の NCAM の Ig 様領域と FN-III 領域と高い相同性を有している<sup>15)</sup>。

**Fig. 5** Immunohistochemical staining of anti NCAM in colorectal cancer cells



**Fig. 6** Neural invasion (ne) of rectal cancer cells



Fearon ら<sup>16)</sup>は大腸癌の多段階発症モデルを提唱し、癌を伴わない大腸腺腫 II (DCC 遺伝子欠失11%) から癌を伴う大腸癌腫 III (DCC 遺伝子欠失47%) への変化に DCC 遺伝子の関与を指摘したが、その後の研究で大腸癌で約57~67%DCC 遺伝子の消失を認め、さらに肝転移巣では100%の消失を認めたと報告している<sup>15)17)</sup>。著者の研究では、大腸癌原発巣では DCCmRNA 減弱消

失例は67%に、肝転移巣では100%に認めている。そのため最近では、DCC 遺伝子の欠失は大腸癌の転移能獲得に関与している変化ではないかといわれ<sup>15)</sup>、さらに前述どおりの構造式の相同性から細胞接着分子として働くことが推測されており、細胞間あるいは細胞間質との相互作用の異常を生み、細胞異型性、癌化、転移といった一連の行程にかかわるものと考えられた。

そこで、著者は特に最近注目されている神経接着分子 NCAM と DCC 遺伝子との相関性について今回検討を行ったが、少数例の検討のため両者間に有意差は認めなかったものの、NCAM 発現陰性・DCC 遺伝子消失例14例中7例に肝転移を認め、NCAM 発現強陽性・DCC 遺伝子正常発現3例中2例に局所再発を認めており、この結果を見るとやはり転移再発形式の予測つまり将来、遠隔血行性転移か局所再発かの危険性判定には有効な因子と思われる (Table 7)。今後、他の相同性を有する細胞接着分子と DCC 遺伝子の相関性につき検討を加えれば有意性も認められる可能性は十分考えられる。

また、直腸癌の側方郭清の有効性を高めるためには杉原<sup>18)</sup>は、n(+), Rb 癌, al 以上の深達度では側方転移が高率であるといっているが、この結果は前述の NCAM 発現と神経浸潤とのデータに一致するものである (Table 3,4)。NCAM の術前検索がいかに重要であるか、つまり自律神経温存術式の選択に有効であるかを示唆しているし、DCC 遺伝子変異とリンパ節転移との高い相関性は生検時に DCC 遺伝子検索がリンパ節転移を予測し、大腸癌の郭清範囲決定にも役立つことが期待できる。

また、ICAM-1は Ig スーパーファミリーの一員であり、リンパ球に発現している接着分子 LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) の ligand の1つとして知られている。正常組織(胃、大腸、肝臓、腎臓、脾臓、肺)にごく少量分布しているが癌部周囲の間質にも発現が確認されている。著者は併せて膵臓癌、胆管癌、胆嚢癌、大腸癌の各組織に56~71%の陽性率を認め大腸癌の肝転移巣では100%の発現を見ている<sup>14)</sup>。また、Maioら<sup>19)</sup>は ICAM-1が癌の転移に関与し転移巣において発現増強を認めたと報告しているが著者も同時性肝転移を有する大腸癌組織には高率に ICAM-1発現を認め、血中遊離型 ICAM-1の濃度を測定すると肝転移陽性大腸癌患者に有意な高値を示した ( $p < 0.01$ )。炎症性疾患においても ICAM-1値は正常よりやや高めを示すが、著者は癌患者に fluorouracil 5日間連日投与前後の血中遊離型 ICAM-1値を測定すると1/3に下降した経験もあり(未発表)、癌細胞産生遊離型 ICAM-1と思われた。したがって、大腸癌の肝転移再発予知に術前の血中遊離型 ICAM-1値測定は有効であると考えられた。

主として大腸癌の再発形式の予測に神経接着分子 NCAM と DCC 癌抑制遺伝子の有効性と両者の関連

性について検討し、肝転移の予知に血中遊離型 ICAM-1値の測定が有効であることを述べた。これらは大腸癌術後の治療選択の指針になりうると思われ、今後さらに検討しその意義をより明確にすることをこれからの課題としたい。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師折田薫三教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、直接御指導を頂きました合地 明博士ならびに第1外科教室諸兄に感謝の意を表します。

なお、本論文の一部は第42回日本消化器外科学会総会(大阪)、第43回日本消化器外科学会総会(東京)、第94回日本外科学会総会(東京)、第44回日本消化器外科学会総会(富山)にて発表した。

## 文 献

- 1) 剣持雅一：膵癌の神経浸潤と神経特異抗原および神経接着分子。日消外会誌 23：2580-2585, 1990
- 2) 剣持雅一, 合地 明, 丸尾幸喜ほか：直腸癌における NCAM の発現と神経浸潤および転移形成について—抗 NCAM (neural cell adhesion molecule：神経接着分子)抗体による検索—。日外会誌 2：66-70, 1994
- 3) Ookawa K, Sakamoto M, Hirohashi S et al：Concordant p53 and DCC alterations and allelic losses on chromosomes 13q and 14q associated with liver metastases of colorectal carcinoma. Int J Cancer 53：382-387, 1993
- 4) Johnson JP：Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family and their role in malignant transformation and progression to metastatic disease. Cancer Metastasis Rev 10：11-22, 1991
- 5) 今井浩三, 日野田裕治, 辻崎正幸：がん細胞—免疫細胞接着：ICAM-1を中心に。Oncologia 26：541-546, 1990
- 6) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約, 改訂第5版。金原出版, 東京, 1994
- 7) Fearon ER, Cho KR, Nigro JM et al：Identification of a chromosome 18q Gene that is altered in colorectal cancers. Science 247：49-56, 1990
- 8) Edelman GM：Cell adhesion molecule., Science 219：450-457, 1983
- 9) Cunningham BA, Hemperly JJ, Murray BA et al：Neural cell adhesion molecule：structure, immunoglobulin-like domains, cell surface modulation, and alternative RNA splicing, Science 236：799-806, 1989
- 10) Acheson A, Rutishauser U：Neural cell adhesion molecule regulates cell contact-mediated changes in choline acetyltransferase activity of

- embryonic chick sympathetic neurons. *J Cell Biol* 106 : 479—486, 1988
- 11) Maria CA, Keith L, Martin R et al: NCAM:a surface marker for human small cell lung cancer cells. *FEBS Lett* 267 : 295—300, 1990
  - 12) Anderson AM, Moran N, Linnemann D et al: Characterization of NCAM expression and function in BT4C and BT4Cr glioma cells. *Int J Cancer* 47 : 124—129, 1991
  - 13) Linnemann D, Raz A, Bock E: Differential expression of cell adhesion molecules in variant of K1735 Melanoma cells differing in metastatic capacity. *Int J Cancer* 43 : 709—712, 1989
  - 14) 合地 明, 平本孔彦, 剣持雅一ほか: 大腸癌の転移と細胞接着分子. *G.I. Research* 2 : 221—228, 1994
  - 15) 石丸悟正, 横田 淳: 接着分子構造をもつ癌抑制遺伝子DCC. *実験医* 11 : 2163—2167, 1993
  - 16) Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61 : 759—767, 1990
  - 17) Itoh F, Hinoda Y, Ohe M et al: Decreased expression of DCCmRNA in human colorectal cancers. *Int J Cancer* 53 : 260—263, 1993
  - 18) 杉原健一: 側方転移陽性例における側方郭清は予後向上に役立つか. *外科* 155 : 410—411, 1993
  - 19) Maio M, Gulwani B, Langer JA et al: Modulation by interferons of HLA antigen, high-molecular-weight melanoma-associated antigen, and intercellular adhesion molecule 1 expression by cultured melanoma cells with different metastatic potential. *Cancer Res* 49 : 2980—2987, 1989

**Study of Relationship between Neural Cell Adhesion Molecule and Deleted in Colorectal Carcinomas Gene in Recurrence and Metastasis of Colorectal Cancer, and between Hepatic Metastasis of Colorectal Cancer and a Soluble form of Intercellular Adhesion Molecule1 in Serum**

Yoshihiko Hiramoto

First Department of Surgery, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Kunzo Orita)

Estimation of the recurrent form is a significant determinant factor in the prognosis of a colorectal cancer. We examined the relationship between NCAM, concerning the neural invasiveness of rectal cancers, and the DCC gene which has high homology with NCAM. We examined the relationship between hepatic metastasis of a colorectal cancer and a soluble form of ICAM-1 in serum. NCAM expression was positive in 52 colorectal cancer cases (41%) out of a total of 128 cases, but this NCAM expression was found not to be related to the histological stage of a colorectal cancer. The neural invasiveness of rectal cancers is not related to the clinicopathological factors but is significantly related to NCAM expression. While NCAM expression is not significantly related to DCC gene expression, cases with hepatic metastases tended to be NCAM negative-DCC decreased and those with local recurrence tended to be NCAM strongly positive-DCC unchanged. The DCC gene mutation is significantly related to lymph node metastasis. Cases with hepatic metastases tended to be over 700 ng/ml of a soluble form of ICAM-1 in sera. The investigation of NCAM expression in tissue and measurement of a soluble form of ICAM-1 in a colorectal cancer are suggested to be an important index for selecting appropriate postoperative therapy.

**Reprint requests:** Yoshihiko Hiramoto First Department of Surgery, Okayama University Medical School  
2-5-1 Shikata-cho, Okayama, 700 JAPAN