

氏名・(本籍) 塩見尚礼(奈良県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位記番号 博士第342号
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 学位授与年月日 平成12年3月27日
 学位論文題目 Cellular Distribution and Clinical Value of Urokinase-Type Plasminogen Activator, Its Receptor, and Plasminogen Activator Inhibitor-2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma
 (食道扁平上皮癌におけるウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター、そのレセプターとプラスミノゲンアクチベーターインヒビター2の発現・局在とその意義)

審査委員 主査 教授 佐藤 浩
 副査 教授 服部 隆則
 副査 教授 小玉 正智

論文内容の要旨

【目的】

線溶活性化機構、特に urokinase-type plasminogen activator (u-PA) は癌の浸潤転移に関与していることが既に多くの報告で明らかになっている。細胞外に分泌された u-PA は細胞膜表面の u-PA receptor (u-PAR) に結合することで効率よく活性化され、この活性は in vitro で PA inhibitor-1 (PAI-1)、PAI-2 により阻害されるが、in vivo、特に癌の浸潤転移での PAI-1、PAI-2 の役割ははっきりしていない。

食道扁平上皮癌では u-PA が癌細胞に発現する群で予後不良であることが示されているが、u-PAR、PAI-2 の発現とそれらの癌組織内での細胞局在についての報告はない。

本研究は食道扁平上皮癌での u-PA、u-PAR、PAI-2 の発現を免疫染色、in situ hybridization (ISH) 法を用いて検出し、癌細胞と周囲の線維芽細胞での発現と病理学的因子との関連を検討することを目的として行った。

【方法】

対象は当科で胸部食道亜全摘出術を施行された56症例で男性54例、女性2例であった。組織型は全例扁平上皮癌であった。免疫染色は各1次抗体を用いて、ISH法は各RNA probeを作成して施行した。統計学的検討は2群間の比較をt検定、Fisherの直接法で、生存率はKaplan-Meier法で検討し、log-rankテストで検定した。多変量解析はCoxのハザードモデルを用い、すべて0.05%未満の危険率をもって有意差ありとした。

【結果】

u-PA 蛋白と mRNA は癌細胞と周囲の間質細胞、特に線維芽細胞に発現を認めた。u-PAR 蛋白と mRNA は癌細胞にのみ発現を認めた。PAI-2 蛋白と mRNA は癌細胞と周囲の間質細胞、特に線維芽細胞に発現を認めた。各蛋白の発現率では u-PA は癌細胞の23.2%、線維芽細胞の21.4%に、u-PAR は癌細胞の25%に、PAI-2 は癌細胞の17.9%、線維芽細胞の44.6%に発現を認めた。

これらの蛋白の発現と臨床病理学的因子との関係を検討すると u-PA が癌細胞に発現していた群は、発現を認めなかった群に比べて、有意に mp よりも深い浸潤を認めた進行例で、リンパ節転移陽性で、術後の肝転移を含む遠隔転移が高頻度であった(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$)。間質での u-PA 発現、癌細胞での u-PAR 発現と臨床病理学的因子との有意な関係は認めなかった。予後との関係を見ると癌細胞での u-PA 陽性群は陰性群に比べて有意に予後不良であった ($p < 0.001$)。間質の u-PA 発現、癌細胞の u-PAR 発現による予後の差は認めなかった。

次に癌細胞と周囲の線維芽細胞との相互作用を検討するために、癌細胞が u-PA を発現し、u-

PAR を発現しない群をA群、癌細胞は u-PAR を発現するものの u-PA を発現せず、線維芽細胞に u-PA を発現する群をB群、両者とも陰性のものをC群と分類した。A群、B群はC群に比べて有意にmpより深く浸潤し、リンパ節転移陽性であった(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$)。しかし、A群はB群、C群に比べて有意に術後の遠隔転移を認めた($p < 0.05$)。生存率も、A群はB群、C群に比べて有意に低く、予後不良であった(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$)。

癌細胞に発現したPAI-2と臨床病理学的因子との関係を見ると有意な差は認めなかった。一方、線維芽細胞に発現したPAI-2は、陰性群で有意に外膜以上の浸潤を認めた($p < 0.05$)。

生存率を見ると癌細胞のPAI-2発現は陽性群と陰性群で差を認めなかったが、癌細胞のu-PA発現と組み合わせると、癌細胞でu-PAの発現した群は全例PAI-2陰性で陰性群に比べて予後不良であった($p < 0.001$)。癌細胞u-PA陰性群では、PAI-2癌細胞陽性群で陰性群に比べて予後不良である強い傾向を認めた。線維芽細胞に発現したPAI-2をみると、陽性群は陰性群に比べて予後不良である強い傾向を認めた。癌細胞のu-PA発現と組み合わせると、u-PA癌細胞陽性群は線維芽細胞でのPAI-2発現によらず予後不良であったが、u-PA癌細胞陰性群では、線維芽細胞PAI-2陽性群は陰性群に比べて有意に予後良好であった($p < 0.05$)。

各蛋白の発現とT因子、N因子を加えて多変量解析を行うと癌細胞u-PA陽性とPAI-2癌細胞陽性が予後規定因子であった(それぞれ $p < 0.005$ 、 $p < 0.05$)。

【考 察】

食道扁平上皮癌々細胞におけるu-PA発現は従来との報告と同様、予後規定因子であった。u-PARは癌細胞に特異的に発現しており、高度に浸潤しているものが多かったが術後の遠隔転移を認めなかったことから、転移巣形成に癌細胞のu-PA産生が必要であることが示唆された。PAI-2はu-PAのinhibitorであるが、癌細胞が免疫染色で検出以下の少量のu-PA蛋白しか発現していない場合、線維芽細胞発現のPAI-2は癌細胞の線溶活性を阻害していると考えられた。しかし癌細胞に発現したPAI-2は予後規定因子であった。PAI-2は18番染色体上で食道癌の腫瘍マーカーであるSCC抗原の300kbしか離れていないごく近傍にコードされており、PAI-2癌細胞陽性群は全例u-PA癌細胞陰性群であることとあわせると、SCCに伴って発現している可能性が考えられた。

【結 語】

癌細胞u-PA発現群は高度に浸潤、術後の遠隔転移を認め、予後不良因子であった。u-PARは癌細胞に特異的に発現していたが、悪性度との関連はなかった。癌細胞のu-PA発現が少量であれば間質発現のPAI-2が浸潤を抑制していると考えられた。癌細胞に発現したPAI-2は予後不良因子であり、u-PAのinhibitorとしての働きとは別の因子との関連が示唆された。

論文審査の結果の要旨

食道扁平上皮癌の浸潤転移のマーカーを知ることは臨床上有用である。申請者らは食道癌の先進部におけるurokinase-type plasminogen activator (uPA)、uPA receptor (uPAR)、PA inhibitor-2 (PAI-2)の癌細胞と周囲の線維芽細胞での蛋白発現を免疫組織化学、mRNA発現をin situ hybridization法を用いて検出し、臨床病理学的因子との関係を検討し、以下の結果を得た。

uPAは癌細胞と線維芽細胞で発現しており、癌細胞のuPA発現は予後不良因子であった。uPARは癌細胞のみに発現していたが悪性度との関連はなかった。PAI-2は癌細胞と線維芽細胞で発現しており、癌細胞のPAI-2発現は予後不良因子であった。線維芽細胞のPAI-2発現は癌細胞のuPA発現が少量であれば浸潤を抑制していると考えられた。

本研究は、従来より癌細胞に特異的であるとされてきたuPARの発現よりも、受容体を介さないuPAの高発現が食道扁平上皮癌の浸潤転移に深く関与していること、またPAI-2発現の意義が癌細胞と線維芽細胞とで異なることを示唆したもので、博士(医学)の学位論文としての価値あるものと評価される。