



## Association of Interleukin-8 and plasminogen activator system in the progression of colorectal cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 寺田, 博文 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/314">http://hdl.handle.net/10271/314</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 4 1 3 号	学位授与年月日	平成 1 8 年 1 月 2 0 日
氏 名	寺 田 博 文		
論文題目	Association of Interleukin-8 and plasminogen activator system in the progression of colorectal cancer (大腸癌の進展におけるインターロイキン 8 とプラスミノージェンアクチベーターシステムとの関連)		

博士(医学) 寺 田 博 文

## 論文題目

Association of Interleukin-8 and plasminogen activator system in the progression of colorectal cancer

(大腸癌の進展におけるインターロイキン8とプラスミノージェンアクチベーターシステムとの関連)

## 論文の内容の要旨

### 〔はじめに〕

血管新生とは内皮細胞の浸潤、移動、増殖によって既存の血管から新たな血管が形成される過程である。インターロイキン8(IL-8)と血管内皮増殖因子(VEGF)は大腸癌における重要な血管新生促進因子である。IL-8はCXCケモカインファミリーに属し、癌細胞をはじめ様々な細胞から産生され、細胞遊走能、細胞接着の促進作用およびウロキナーゼ型プラスミノージェンアクチベータ(uPA)などの活性化作用を有する。一方、VEGFは腫瘍血管新生、血管透過性の亢進およびuPAなどの活性化作用を有する。さらに、IL-8とVEGFは相互に関連して、腫瘍の進展に関与することが臨床学的検討により示されている。また、プラスミノージェンアクチベーターシステム(PAS)は腫瘍浸潤に重要な役割を果たしており、特にuPA、uPAレセプター(uPAR)は腫瘍増殖、浸潤に重要である。これらuPAおよびuPARは大腸癌の予後規定因子であることが臨床学的に報告されている。われわれは以前の研究において、大腸癌におけるVEGFとPASが相加相乗的に血管新生を促進することを示したが、今回われわれは大腸癌の進展におけるIL-8、VEGFおよびPASと臨床病理学的因子との関連について検討した。

### 〔材料ならびに方法〕

1994年から1996年までに浜松医科大学において大腸癌の手術が施行された87症例から得た腫瘍および健常組織を用いて、IL-8、VEGF、uPA、uPAR、PAI-1およびPAI-2の抗原値を酵素標識免疫定量法(ELISA)にて測定した。各々の腫瘍組織と健常組織における抗原値の比較、各々の抗原値間における関連、各々の抗原値と臨床病理学的因子および生存率との関連について検討した。

### 〔結果〕

- (1) IL-8、VEGF、uPAR、uPA、PAI-1、PAI-2の各々は健常組織よりも腫瘍組織において有意な高値を認めた。
- (2) IL-8は腫瘍径、深達度、Dukes分類、肝転移において有意な関連を認めた。
- (3) IL-8はVEGF、uPAR、uPA、PAI-1との間において有意な相関を認めた。
- (4) VEGFは腫瘍径、脈管浸潤において、uPAR、PAI-1は腫瘍径、深達度、Dukes分類において、PAI-1は分化型において、さらにuPARは肝転移において有意な関連を認めた。
- (5) VEGFはuPAR、PAI-1との間において有意な相関を認め、uPAR、uPA、PAI-1では各々の間において有意な相関を認めた。
- (6) 単変量解析にてIL-8、VEGF、uPARは生存率において有意な相関を認め、多変量解析においては肝転移のみが予後規定因子であった。

## 〔考察〕

IL-8は健常組織に比べ腫瘍組織において高値を示し、IL-8と腫瘍径、深達度、Dukes分類および肝転移との間に有意な関連を示したことより、IL-8は大腸癌において腫瘍増殖、浸潤、転移に関与していることが示唆された。以前よりIL-8とVEGFは腫瘍組織において血管新生との関連が示されてきたが、今回IL-8とVEGFとの間に相関が認められた。また、IL-8はuPAR、uPAおよびPAI-1との間において相関することがはじめて定量的検討にて示された。さらに、われわれは以前、定性的検討にてVEGFとuPARとの関連を報告したが、今回はVEGFとuPARおよびPAI-1との関連も定量的検討にて示された。これらよりIL-8およびVEGFはPASを活性化することによって大腸癌の進展に寄与している可能性が示唆された。PAS因子の中ではuPARとPAI-1が臨床病理学的因子と関連を示したが、uPAの活性化はuPARに結合して発現されるためuPARはuPA自身よりも大腸癌の進展においてより重要であり、PAI-1は細胞と細胞外基質との接着を調節することによって腫瘍増殖や浸潤を促進させているものと考えられた。

## 〔結論〕

IL-8はVEGFと同様にPASを活性化することによって、大腸癌の腫瘍進展および肝転移に寄与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

IL-8はCXCケモカインに属し、好中球の走化性因子としてよく知られているが、同時に血管新生およびウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(uPA)などの発現を増強することも報告されている。また、血管内皮増殖因子(VEGF)も腫瘍血管新生、血管透過性の亢進およびuPAの発現増強を示すことが知られている。プラスミノゲンアクチベーターシステム(PAS)、中でもuPA、uPAレセプター(uPAR)は腫瘍浸潤に重要な役割を果たしており、これらは大腸癌の予後因子であることが報告されている。申請者らは、既にVEGFとPASが相乗的に大腸癌の血管新生を促進することを報告している。そこで、今回は大腸癌の進展におけるIL-8、VEGFおよびPASと臨床病理学的因子との関連について検討を行った。

方法：手術時に得られた87症例の腫瘍および健常組織を用いた。各組織をホモジネートし、遠心後、その上清中のIL-8、VEGF、uPA、uPAR、PAI-1およびPAI-2の抗原量を酵素免疫測定法(ELISA)にて定量した。各々の抗原量について、1)腫瘍組織と健常組織間の比較、2)各抗原間における相関、3)臨床病理学的因子との相関、4)生存率との相関を検討した。得られた主な結果は以下の通りである。

- (1) 測定したIL-8、VEGF、uPA、uPAR、PAI-1およびPAI-2は何れも健常組織に比して、腫瘍組織で有意に高値であった。
- (2) 臨床病理学的因子との相関では、IL-8は腫瘍径、深達度、Dukes分類、肝転移と有意な相関を認めた。  
また、VEGFは腫瘍径、脈管浸潤と、uPAR、PAI-1は腫瘍径、深達度、Dukes分類と、PAI-1は分化型と、そしてuPARは肝転移と有意な相関を認めた。
- (3) IL-8はVEGF、uPA、uPAR、PAI-1との間で有意な相関を認めた。
- (4) VEGFはuPAR、PAI-1との間で有意な相関を認めた。
- (5) uPA、uPAR、PAI-1間に有意な相関を認めた。
- (6) 生存率においては、単変量解析にてIL-8、VEGF、uPARが有意な相関を認めたが、多変量解析におい

ては肝転移のみが予後規定因子であった。

以上より、申請者らはIL-8およびVEGFがPASを活性化することによって大腸癌の進展に寄与している可能性を示した。また、PASの中ではuPARが大腸癌の進展に関与し、PAI-1は細胞外基質との接着を調節することにより、腫瘍増殖や浸潤を促進すると考察した。

審査委員会では、IL-8がVEGFと同様にPASを活性化することにより、大腸癌の腫瘍進展および肝転移に関与する可能性を示した点を高く評価した。

以上の研究に対し、審査委員会では以下の質疑を行った。

- 1) 試料の保存と用いた緩衝液について
- 2) ELISAに用いた標識酵素と反応停止液について
- 3) 検出したIL-8が腫瘍に浸潤した白血球において産生されている可能性について
- 4) IL-8およびVEGFによるuPAの産生発現の機序について
- 5) タンパク量の測定法について
- 6) IL-8およびVEGFの高発現／低発現のカットオフ値はどのように決定したか
- 7) Disease free survivalは検討したか
- 8) 癌組織の免疫染色の結果について
- 9) PAI-1は何故腫瘍の転移に関与すると考えられるか
- 10) 血中のIL-8と組織中のIL-8の相関について
- 11) IL-8を産生する他の腫瘍について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者    主査 小 出 幸 夫  
                              副査 金 山 尚 裕    副査 前 川 真 人