



PLASMINOGEN ACTIVATOR SYSTEM IN HUMAN BREAST CANCER

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 住吉, 健一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/975

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	医博第 1 2 2 号	学位授与年月日	平成 4 年 3 月 2 6 日
氏 名	住 吉 健 一		
論文題目	PLASMINOGEN ACTIVATOR SYSTEM IN HUMAN BREAST CANCER (ヒト乳癌におけるプラスミノゲンアクチベーター系酵素の検討)		

医学博士 住 吉 健 一

論文題目

PLASMINOGEN ACTIVATOR SYSTEM IN HUMAN BREAST CANCER

(ヒト乳癌におけるプラスミノゲンアクチベーター系酵素の検討)

論文の内容の要旨

【はじめに】 プラスミノゲンアクチベーター(PA)は血漿中のプラスミノゲンをプラスミンに変換するセリンプロテアーゼである。プラスミノゲンアクチベーター系は血管内線溶系に属するが、最近では組織における細胞外タンパク分解にも深く関与することが解かってきた。PAには分子量、作用、抗原性、遺伝子の異なる2種、すなわちウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(UK)と組織型プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)が知られている。組織における細胞外タンパク分解は同時に、細胞の遊離、着床に関与するので、癌細胞の転移能にも関与すると考えられる。実際、種々の癌においてUKは高値を示すことが報告されている。PAの活性の調節は、その産生、細胞よりの放出のみならず、PAの特異的インヒビターであるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(PAI)によっても行われている。PAIには少なくとも2種類あり、PAI-1は主として血管内皮細胞より分泌される。PAI-2は当初胎盤から精製され、また妊娠後期の血漿中に大量に含まれているが、現在では種々の組織において検出されている。PAIはPAの作用を阻害するというその働きから考えて、癌組織における転移能に深く関与しているはずである。そこでプラスミノゲンアクチベーター系に属する4つの酵素UK, t-PA, PAI-1, PAI-2の組織中濃度と乳癌の腋窩リンパ節転移との相関について検討した。

【対象および方法】 乳癌の生検または手術標本80例。うち乳癌40例、乳癌の良性腫瘍である線維腺腫40例。乳癌40例中、腋窩リンパ節転移のあるもの22例、ないもの18例。新鮮手術標本より腫瘍部分のみを摘出し、ホモジナイズし、その上清を測定に用いた。

【結果】

1. UKは癌において良性腫瘍より高値を示し、なおかつ腋窩リンパ節転移陽性癌症例で有意に高値を示した。
2. t-PAは癌と良性腫瘍間に有意差を認めなかった。
3. PAI-1は、癌で良性腫瘍より極めて高値を示し、腋窩リンパ節転移が高度になるに従って有意に高値を示した。
4. PAI-2は、逆に腋窩リンパ節転移陰性症例において有意に高値を示した。

【考察】 UKは癌において良性腫瘍より有意に高値を示し、同時に癌の中でも腋窩転移陽性の群に有意に高値を示し、癌細胞の転移能を示すパラメーターとして有用と考えられる。これは、UKの細胞外タンパク分解作用によると考えられるが、UKは同時に自己増殖因子としても作用するとされている。したがって、多量に産生されたUKが細胞質から細胞外へと放出され、細胞表面のリセプターと特異的に結合し、細胞外タンパク分解作用を示すと同時に、悪性細胞の自己増殖作用を高めると考えられる。t-PAは同じPAであるにもかかわらず、癌と良性腫瘍間に有意差を認めず、細胞の悪性度、転移能を表すパラメーターとはならないことが示された。PAIはPAのインヒビターであるから、PAIの含有量の多い腫瘍ほど転移能は低いはずである。PAI-2はそういう結果だが、PAI-1は逆の結果を示した。主な役割が組織におけるUKのインヒビターと考えられているPAI-2は、UK活性を抑制することにより癌の転移能抑制作用を強く示すと推測される。一方、PAI-1が逆に癌の転移能と正の相関を示す理由は不明である。UK産生に対するフィードバックメカニズムの可能性、他の造腫瘍因子と同じ遺伝子調節系に属するため同時に増加している可能性などが推測できるが、現在のところ明らかではない。しかし、臨床的にはPAI-1は乳癌の転移能の優れた指標である。

以上、組織中のUK, PAI-1, PAI-2の測定は、乳癌手術術前の腋窩リンパ節転移、遠隔転移の予測、より積極的な補助療法を必要とする患者群の鑑別に寄与するパラメーターであることが示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は癌細胞表面における線溶系因子の発現、及びそれによって引き起こされる細胞外マトリックスの分解が癌浸潤の機構に関与しているかどうかを検討したものである。

乳癌40例（うち腋窩リンパ節転移22例、非転移18例）、乳腺良性腫瘍（線維腺腫）40例の乳腺組織を生検または手術時に採取した。新鮮手術標本より腫瘍部分のみを摘出し、ホモジナイズし、その上清にて線溶系因子、すなわち UK, t-PA, PAI-1, PAI-2 を ELISA 法にて測定し、組織内濃度とした。また、本論文と共に提出された副論文において同様に UK, t-PA, PAI-1 の組織内濃度を測定するとともに、fibrin zymography にてこの3者の関係を腫瘍別に検討した。また、組織染色を行っている。その結果乳癌においては、殊に腋窩リンパ節転移陽性の乳癌において UK 及び PAI-1 が有意に高値であった。t-PA は癌と良性腫瘍間に有意差がなかった。PAI-2 は腋窩リンパ節転移陰性症例において高値を示した。この成績は癌細胞が産生する UK とその阻止物質である PAI-2 が癌細胞周囲の蛋白分解に作用し、その結果癌の浸潤に関与していることを示唆するものであり、また本研究によって UK, PAI-1, PAI-2 の組織内濃度測定が乳癌手術術前の腋窩リンパ節転移、遠隔転移の予測、より積極的な補助療法を必要とする患者群の鑑別など乳癌治療に寄与することが明らかとなった。

本研究に対し以下の諸点について質疑がなされた。

1. 測定に必要な検体量はどれだけか
2. 癌細胞と正常間質細胞との分離方法、この測定が両者間の比をみている可能性はないか
3. PAI-2 の組織染色を行ったか
4. UK, t-PA の測定値は free のものか
5. 尿中、血中の値との関係はどうか
6. 癌細胞周囲炎症との関係、殊に好中球 elastase の影響はどうか
7. 今回測定した乳癌例にはリンパ節転移の可能性が低い髄様癌が含まれていたか
8. 癌細胞の UK receptor は測定可能か
9. 癌細胞表面の receptor bound proUK が癌の浸潤に関与しているのではないか
10. 癌浸潤の機構としては理解できるが、リンパ行性転移の機構はどのように考えるのか

これらの質疑に対する申請者の応答はおおむね適切であった。

以上から、本論文は博士（医学）の学位論文としてふさわしいものであることを全員が一致して判定した。

論文審査担当者 主査 教授 寺 尾 俊 彦

副査 教授 河 邊 香 月 副査 教授 菅 野 剛 史

副査 教授 白 澤 春 之 副査 教授 原 田 幸 雄