



腎細胞癌におけるPlasminogen Activator —Urokinase型を中心に—

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: 畑, 昌宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1384

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 107号	学位授与年月日	平成 3年10月 4日
氏名	畑 昌 宏		
論文題目	腎細胞癌における Plasminogen Activator —Urokinase 型を中心に—		

医学博士 畑 昌 宏
論文題目

腎細胞癌における Plasminogen Activator
— Urokinase 型を中心に —

論文の内容の要旨

癌細胞の浸潤及び転移の種々の相に凝固、線溶系が関与していると考えられており、現在、この線溶現象の中心をなすものは、癌細胞が産生する Plasminogen Activator (PA) であるとされている。この PA は、免疫学的に Urokinase 型 (u-PA) と組織型 (t-PA) に大別され、癌細胞は何れかのタイプの PA を産生するとされている。従来 PA の測定方法は、Astrup らが開発した“フィブリン平板法”といわれるもので、線溶活性の定量法ではあるが、PA の抗原性の違いまでは検討できず、u-PA と t-PA の両者の線溶活性の総和を測定していた。しかし、高田らが開発した高感度 enzyme immunoassay 法では u-PA、t-PA それぞれの抗原量が測定可能になった。そこで、以前より線溶系との関連が強く示唆されていたが、PA 抗原量の測定がなされていない腎細胞癌 (以下腎癌) 患者の尿、血漿、組織中の PA を高感度 enzyme immunoassay 法で測定し u-PA、t-PA のうち何れの PA が腎癌の tumor marker になり得るかどうかを検討した。また酵素抗体法を用いて、腎癌組織における PA の局在も併せて検討した。

対象・試料：対象は、手術を施行し、組織学的に腎癌と診断された患者25名とし、対照群として尿は22歳から78歳まで平均47.4歳の健康成人男女30名より採取し、血漿は22歳から32歳まで平均26.3歳の健康成人男女51名の空腹時のものとした。尿は一日尿の一部を、 -20°C で凍結保存したもの、血漿は3.8%クエン酸ソーダ血を遠心分離して凍結保存したもの、組織は湿重量の10倍量の0.15M NaCl 加0.1M トリス塩酸バッファーを加え、ホモジネート後12,000 rpm 30分間遠心分離した上清を -80°C で凍結保存したものをそれぞれ使用した。

酵素抗体法 (間接法) の試料は、10%緩衝ホルマリン固定されパラフィン包埋された組織を薄切、脱パラフィンしたものを使用した。

結果：健康成人男女10名の尿中 u-PA 抗原量の日内変動には一定の傾向はなく個人差はあるものの、いずれの時刻の値もほぼ100 U/g. Cr 以下であった。健康成人の尿中 u-PA 抗原量は年齢による差はなく、 $56.8 \pm 22.4 \times 10^2$ U/g. Cr (平均±標準偏差、以下何れも同じ) であったのに対し、腎癌患者の術前尿中 u-PA 抗原量は $164.2 \pm 93.5 \times 10^2$ U/g. Cr と1%以下の危険率で有意の高値を示した。手術前後で尿中 u-PA 抗原量を比較すると、術前 $157.0 \pm 82.8 \times 10^2$ U/g. Cr と高値を示していたものが、術後2週間以後の時期には、 $94.1 \pm 43.5 \times 10^2$ U/g. Cr と5%以下の危険率で低下した。しかし、腎癌の grade、stage 別に尿中 u-PA 抗原量を比較してみると、いずれも high grade、high stage のもので高い傾向がみられたが、有意の差はなかった。血漿中 u-PA 抗原量は測定感度以下のものも多く対照群と有意差はみられなかった。組織内 u-PA 抗原量は、腎髄質部で $3.53 \pm 2.00 \times 10^{-1}$ U/g.wet tissue で腎皮質部の $2.59 \pm 0.59 \times 10^{-1}$ U/g.wet tissue に比べ軽度上昇していたが、有意差はなかった。腫瘍部では $8.90 \pm 6.00 \times 10^{-1}$ U/g.wet tissue と高値を示したが、各検体によるばらつきが大きく有意差はなかった。尿中 t-PA 抗原量は、測定感度以下のものが多く健康成人、腎癌患者間で有意差を認めなかった。血漿中 t-PA 抗原量は、平均年齢が20歳台の対照群で 5.74 ± 2.19 U/ml 平均年齢60歳台の腎癌群で 7.87 ± 5.60 U/ml と腎癌群で上昇傾向を示したが有意差はなかった。組織内 t-PA 抗原量は腎皮質、腎髄質、腫瘍部でそれぞれ 79.4 ± 33.8 U/g.wet tissue, 77.4 ± 35.4 U/g.wet tissue, 75.8 ± 36.0 U/g.wet tissue と差はみられなかった。腎癌組織の酵素抗体間接法による染色標本で癌細胞は染色されたが、壊死部、間質などは染色されなかった。

以上のことから、腎癌の癌組織で u-PA 型の PA が産生されていることが、免疫組織学的に初めて確認されるとともに、尿中 u-PA 抗原量が腎癌の tumor marker として使用できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

癌細胞の浸潤及び転移に凝固・線溶系が関与し、中でも癌細胞自身が産生する Plasminogen Activator (PA) が大きく関与していると考えられている。PA は免疫学的に Urokinase型 (u-PA) と tissue Plasminogen Activator 型 (t-PA) とに大別され癌細胞はどれかの型の PA を産生するとされている。u-PA を産生する癌細胞として卵巣癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌が、t-PA を産生する癌としてメラノーマ、脳腫瘍が知られている。これらは極く最近の知見であり、従来はフィブリン平板法によって u-PA と t-PA の線溶活性の総和を測定していた。最近高田らが開発した高感度 enzyme immunoassay 法では u-PA、t-PA それぞれの抗原量が測定可能となった。

本論文は以前より線溶系との関連が強く示唆されていながら PA 抗原量の測定がなされていない腎細胞癌 (以下腎癌という) について高田らの方法によって u-PA、t-PA を測定したものである。また酵素抗体法により腎癌組織の PA の局在も検討している。その結果腎癌の癌細胞は u-PA 型の PA を産生していること、また腎癌患者では対照の健康成人に比し尿中に高濃度に排泄されること、従って尿中 u-PA 抗原量の測定は腎癌の腫瘍マーカーになり得る可能性を初めて明らかにした。他の癌における u-PA の産生は血中や尿中に反映される程高濃度とはならず、従って u-PA の測定は腫瘍マーカーとしての意義を持たないが、腎癌においては尿中に排泄されることが明らかとなったため今後腫瘍マーカーとして臨床応用される可能性を示唆するものであり、本論文の意義は高いと評価された。

なお、この研究に対して審査委員から次のような質疑がなされた。

1. 腎癌の超音波断層法による診断と本法による診断との比較
2. 本法は局所再発のマーカーになり得るか
3. 血中高 UK 症例は認めなかったか
4. 組織染色においてアジ化ソーダを加えたのはなぜか
5. 癌浸潤と凝固・線溶系との係わりについて
6. PAI との関係について
7. t-PA 産生悪性腫瘍と u-PA 産生悪性腫瘍とでは、転移様式に差があるか

以上の試問に対する申請者の回答はおおむね適切であった

以上の審査の結果、本審査委員会は本論文が学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	寺尾俊彦			
	副査	教授	金子榮藏	副査	教授	河邊香月
	副査	助教授	太田英彦	副査	講師	中辻理子