

Plasminogen Activators and Their Inhibitors in NonSmall Cell Lung Cancer: Low Content of Type 2 Plasminogen Activator Inhibitor Associated with Tumor Dissemination

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 永山, 雅晴 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1488

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 211号	学位授与年月日	平成 7年 7月21日
氏名	永山雅晴		
論文題目	<p>Plasminogen Activators and Their Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer : Low Content of Type 2 Plasminogen Activator Inhibitor Associated with Tumor Dissemination (非小細胞型肺癌におけるプラスミノゲンアクチベーターとプラスミノゲンアクチベーターインヒビターに関する研究 :タイプ 2 プラスミノゲンアクチベーターインヒビターの低含有量は腫瘍進展に関連する)</p>		

博士(医学) 永山雅晴

論文題目

Plasminogen Activators and Their Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer:Low Content of Type 2 Plasminogen Activator Inhibitor Associated with Tumor Dissemination

(非小細胞型肺癌におけるプラスミノゲンアクチベーターとプラスミノゲンアクチベーターインヒビターに関する研究：タイプ2プラスミノゲンアクチベーターインヒビターの低含有量は腫瘍進展に関連する)

論文の内容の要旨

【はじめに】

癌の浸潤、及び転移機序には局所ならびに全身的な線溶系機構の関与が報告されている。線溶系活性化物質であるプラスミノゲンアクチベーター (Plasminogen Activators: PAs) として、生理的にはウロキナーゼタイププラスミノゲンアクチベーター (urokinase type plasminogen activator: u-PA)、組織タイププラスミノゲンアクチベーター (tissue type plasminogen activator: t-PA) が確認されている。主として、癌細胞により産生放出されたu-PAが、細胞表面のu-PAレセプターに結合し、プラスミン形成を介して細胞外マトリックスを破壊し、癌細胞の浸潤や、転移を助長するとされている。一方、線溶系の制御機構には、プラスミンの特異的阻害物質であるアルファ2・アンチプラスミンと共にPAsの特異的阻害物質としてプラスミノゲンアクチベーター・インヒビター (Plasminogen Activator Inhibitors: PAIs) の存在が報告されている。癌組織では特にPAI-1、PAI-2の役割が注目されている。本研究では、肺癌組織中のu-PA、t-PA、及びPAI-1、PAI-2の抗原量を測定して正常組織と比較し、腫瘍進展に関わるPAsとPAIsの動態について検討した。

【対象と方法】

原発性肺癌患者38例(扁平上皮癌19例、腺癌19例)よりの手術切除標本において、癌組織、正常組織の各サンプルをホモジナイズして、上清中のu-PA、t-PA、PAI-1、PAI-2の各抗原量を酵素免疫(サンドイッチ)法にて測定した。また、フォルマリン固定した癌組織のパラフィン切片を用いてAbidin-Biotin-Complex (ABC)法より、u-PA、PAI-1、PAI-2各抗原の癌組織内における分布様式を観察した。

【結果】

(ア) 正常肺組織に比して、肺癌組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2の抗原量は有意に多く、一方、t-PA含有量は有意に低下していた。

(イ) 肺癌組織中におけるu-PA、PAI-1、PAI-2抗原の検討では以下の結果が得られた。

- 1) 肺門、縦隔リンパ節転移群(N1、N2)では非転移群(N0)に比べてPAI-2は、有意に低値を示した。
- 2) (N0)群では、u-PA抗原量とPAI-2抗原量の間有意の正相関がみられたが、(N1、N2)群では有意相関はなかった。
- 3) (N0)群、(N1、N2)群の両群において、u-PA抗原量とPAI-1抗原量の間有意相関はなかった。

4) 免疫組織染色の検討から、u-PA、PAI-1、PAI-2のそれぞれが癌細胞の細胞質に強く発現していた。

【考案】

今回の検討から、肺癌組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2含有量はいずれも正常肺組織に比較して有意に多かった。また、それらの各抗原は免疫組織染色の結果より、癌細胞に由来すると考えられ、癌進展への関わりが示唆された。一方、癌組織におけるt-PAの減少は、本来の産生部位である正常血管の破壊によると考えられ、この抗原の病態への関与は乏しいものと思われた。

線溶系活性化因子と阻害因子のバランスについては、PAI-1とu-PAの間には一定の相関は見いだせなかった。しかし、PAI-2についてはリンパ節非転移群の方が転移群よりも抗原量が高く、PAI-2が転移の抑制に関与していることが示唆された。加えて、非転移群においてはPAI-2とu-PAの間に有意な正相関を認めたことより、癌細胞のu-PA産生がPAI-2産生を凌駕し、その結果生じた線溶系バランスの変化が肺癌の進展に関わる可能性が推察された。しかし、PAI-2低値でも非転移群の症例もあり、今後一層の検討が必要と考えられた。

以上より、肺癌の進展には線溶系因子が深く関与し、特にu-PAとPAI-2の動態を明らかにすることが有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

癌の浸潤、及び転移機序には癌細胞表面における線溶系機構の関与が重視されている。癌細胞により産生放出されたu-PA (urokinase-type Plasminogen Activator) が、細胞表面の u-PAレセプターに結合し、プラスミン形成を介して細胞外マトリックスを破壊し、癌細胞の浸潤や、転移を助長する。一方、線溶系の制御機構には、プラスミンの特異的阻害物質であるアルファ2・アンチプラスミン、及びPAs (Plasminogen Activators) の特異的阻害物質であるPAIs (Plasminogen Activator Inhibitors) の存在が知られているが、癌組織ではこのうち特にPAI-1、PAI-2の役割が注目されている。申請者は肺癌組織中におけるu-PA、t-PA (tissue-type Plasminogen Activator)、及びPAI-1、PAI-2の抗原量を測定して正常組織と比較し、腫瘍進展に関わるPAsとPAIsの動態について検討した。

原発性肺癌患者38例(扁平上皮癌19例、腺癌19例)の癌組織、及び正常組織中のu-PA、t-PA、PAI-1、PAI-2の各抗原量を酵素免疫(サンドイッチ)法にて測定すると共に、免疫組織染色にてu-PA、PAI-1、PAI-2各抗原の癌組織内における分布様式を観察した。その結果、正常肺組織に比して、肺癌組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2の抗原量は有意に多く、一方、t-PA含有量は有意に低下していた。癌の転移の有無との関係についてみると、肺門、縦隔リンパ節転移群(N1、N2)では非転移群(N0)に比べてPAI-2は、有意に低値を示していた。(N0)群では、u-PA抗原量とPAI-2抗原量の間には有意の正相関がみられたが、(N1、N2)群では有意の相関はみられなかった。また、(N0)群、(N1、N2)群の両群において、u-PA抗原量とPAI-1抗原量の間には有意な相関はなかった。更にまた、免疫組織染色ではu-PA、PAI-1、PAI-2のそれぞれが癌細胞の細胞質に強く発現していた。

以上の成績から、肺癌組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2含有量はいずれも正常肺組織に比較して有意に多く、また、それらの各抗原は免疫組織染色の結果より、癌細胞に由来すると考えられ、癌進展への関わりが強く示唆された。PAI-2についてはリンパ節非転移群の方が転移群よりも抗原量が高

く、PAI-2が転移の抑制に関与していることが示唆された。加えて、非転移群においてはPAI-2とu-PAの間に有意な正相関を認めたことより、癌細胞のu-PA産生がPAI-2産生を凌駕し、その結果生じた線溶系バランスの変化が肺癌の進展に関わる可能性が推察された。

本研究は肺癌の進展には線溶系因子、特にu-PAとPAI-2が深く関与することを明らかにしたものであり、肺癌進展の防止法に示唆を与える研究であると高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

- 1) u-PA、PAI-1、PAI-2はfree、あるいはcomplexのいずれを測定したか
- 2) u-PA receptorの免疫組織染色を行ったか
- 3) アルファ2、アンチプラスミンやプラスミンの免疫組織染色を行ったか
- 4) 癌細胞周辺に存在するマクロファージにおけるu-PA、PAI-1、PAI-2の免疫組織染色について
- 5) リンパ節転移巣におけるu-PA、PAI-1、PAI-2の免疫組織染色について
- 6) u-PA、PAI-1、PAI-2の量と癌の進行期、及び予後との関係について
- 7) 腺癌と扁平上皮癌では染色性に差がみられたか
- 8) 腫瘍の大小、腫瘍の表面と内部では染色性に差がみられたか
- 9) 癌細胞の分化度で染色性に差がみられたか
- 10) 将来、癌組織の線溶を制御することにより癌進展を阻止するにはどのような方法が考えられるか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題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が全員一致して評価した。

論文審査担当者 主査 教授 寺尾俊彦

副査 教授 馬場正三 副査 教授 藤田道也

副査 助教授 青木克憲 副査 助教授 梶村春彦