

Possible role of plasminogen activator inhibitor 2 in the prevention of the metastasis of gastric cancer tissues

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中村, 昌樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1546

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 269号	学位授与年月日	平成10年 2月13日
氏名	中村昌樹		
論文題目	Possible role of plasminogen activator inhibitor 2 in the prevention of the metastasis of gastric cancer tissues (胃癌の転移抑制における plasminogen activator inhibitor 2 の役割)		

博士(医学) 中村昌樹

論文題目

Possible role of plasminogen activator inhibitor 2 in the prevention of the metastasis of gastric cancer tissues

(胃癌の転移抑制における plasminogen activator inhibitor 2 の役割)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

Plasminogen activator (PA)は線溶に関与する酵素であり、tissue-type plasminogen activator (t-PA)と urinary-type plasminogen activator (u-PA)と名付けられた2つのタイプがある。PA活性は、plasminogen activator inhibitor (PAI)によって抑制され、2種のPAIが確認されている。PAI-1は血漿中の主要なPAのinhibitorであり、PAI-2の生理的な役割は、未だ明らかでない。近年、腫瘍の産生するPAとPAIの役割が注目され、腫瘍細胞から産生されるPAは、主としてu-PAであることが示された。u-PAによって活性化されたプラスミンが、細胞外基質を破壊し、癌細胞の浸潤や転移に働くことが推測される。種々の腫瘍組織中のPA及びPAI-1が周囲の健常組織に比べ高いことが報告されているが、これまでのところ腫瘍組織中PAI-2値に関しては報告されていない。今回、胃癌原発巣組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2値と癌の浸潤、転移との関係を明らかにする目的で、これらの値を測定し検討した。

〔材料ならびに方法〕

浜松医大第二外科で手術を行った胃癌患者50例から癌組織、隣接健常粘膜を採取しバッファとともにホモジナイズし、上清を採取した。上清中のu-PA抗原は酵素免疫測定法によって測定した。PAI-1とPAI-2値はELISAによって測定した。また胃癌組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2抗原の局在をみるため、免疫組織染色による検討を行った。

〔結果〕

組織中のu-PAとPAI-1、PAI-2値を測定した結果、癌原発巣組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2値は、いずれも隣接健常粘膜中に比し有意に高値を示した。癌組織中のu-PAとPAI-1、PAI-2値は、分化型と未分化型の癌で有意な差を認めなかった。癌の深達度別の検討では、癌組織中u-PA値は、各群間で有意差を認めなかった。一方、PAI-1値は、癌浸潤が進むに従って増加する傾向を認めた。m癌とsm癌の組織中PAI-1値は、ss癌より有意に低値を示した。PAI-2値は、各群間で有意差を認めなかった。リンパ節転移度との関係では、組織中u-PA値は種々のリンパ節転移度の各群間で有意な差を認めなかったのに対し、PAI-1値は、癌細胞が遠隔のリンパ節に転移したもののほど高い傾向を認めた。リンパ節転移を認めなかったn0群のPAI-1値は、他の群より有意に低値を示した。一方PAI-2値は、より遠隔のリンパ節に転移がみられる群で減少する傾向を認めた。癌原発巣組織中のPAI-2値は、n3≤群が、n1やn2群に比し有意に低値を示した。転移リンパ節数が、5個以下の群と、5個より多い群に分類した結果、癌原発巣組織中のu-PA値は二群間に有意差を認めなかったが、PAI-1値は、転移リンパ節数が多い群が高い傾向を認めた。PAI-2値は、リンパ節転移が5以下の群が5より多い群に比し有意に高値を示した。免疫組織染色ではu-PAとPAI-1、PAI-2は癌細胞で染色され、脈管浸潤した癌細胞、或い

は癌の先進部付近の癌細胞は、表層の癌細胞より強い染色を認めた。

〔結論〕

胃癌組織中u-PA、PAI-1、PAI-2値はいずれも、隣接した健常胃粘膜に比し高値であった。PAI-1は腫瘍の浸潤、転移が進んだ症例で高い傾向を認め、PAI-2はむしろ低い傾向を認めた。以上より、PAI-2が、胃癌の進展、転移を抑制する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

癌細胞の浸潤や転移に線溶系酵素、即ち tissue type plasminogen activator (t-PA)、並びに urokinase type plasminogen activator (u-PA)、またそれらの阻害物質、即ち plasminogen activator inhibitor (PAI) が関与していることが、明らかにされている。PAI には2種類あることが確認されていて、PAI-1は血漿中の主要なPAのinhibitorであり、PAI-2の生理的な役割は、未だ明らかでない。近年、腫瘍の産生するPAとPAIの役割が注目され、腫瘍細胞から産生されるPAは主としてu-PAであることが示された。u-PAによって活性化されたプラスミンが、細胞外基質を破壊し、癌細胞の浸潤や転移に働くものと推測されている。種々の腫瘍組織中のPA及びPAI-1が周囲の健常組織に比べ高いことが報告されているが、PAI-2値に関しては報告がない。

申請者は胃癌原発巣組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2値と癌の浸潤、転移との関係を明らかにする目的で、これらの値を測定すると共に、免疫組織染色で胃癌組織中の局在を検討した。胃癌患者50例から癌組織、隣接健常粘膜を採取しバッファとともにホモジナイズし、上清を採取し、上清中のu-PA抗原は酵素免疫測定法によって、PAI-1とPAI-2値はELISAによって測定した。

その結果、癌原発巣組織中のu-PA、PAI-1、PAI-2値は、いずれも隣接健常粘膜中に比し有意に高値を示した。癌組織中のu-PAとPAI-1、PAI-2値は、分化型と未分化型の癌で有意な差を認めなかった。癌の深達度別の検討では、癌組織中u-PA値は各群間で有意差を認めなかった。一方、PAI-1値は、癌浸潤が進むに従って増加する傾向を認めた。深達度の浅いm癌とsm癌の組織中PAI-1値は、深達度の深いss癌より有意に低値を示した。PAI-2値は、各群間で有意差を認めなかった。リンパ節転移度との関係では、組織中u-PA値は種々のリンパ節転移度の各群間で有意な差を認めなかったのに対し、PAI-1値は癌細胞が遠隔のリンパ節に転移したもののほど高い傾向を認めた。リンパ節転移を認めなかったn0群のPAI-1値は、他の群より有意に低値を示した。一方PAI-2値は、より遠隔のリンパ節に転移がみられる群で減少する傾向を認めた。癌原発巣組織中のPAI-2値は、n3≤群が、n1やn2群に比し有意に低値を示した。転移リンパ節数が、5個以下の群と、5個より多い群に分類した結果、癌原発巣組織中のu-PA値は二群間に有意差を認めなかったが、PAI-1値は転移リンパ節数が多い群が高い傾向を認めた。PAI-2値はリンパ節転移が5以下の群が5より多い群に比し有意に高値を示した。

免疫組織染色ではu-PAとPAI-1、PAI-2は癌細胞で染色され、脈管浸潤した癌細胞、或いは癌の先進部付近の癌細胞は、表層の癌細胞より強い染色を認めた。

以上、胃癌組織中u-PA、PAI-1、PAI-2値は、いずれも隣接した健常胃粘膜に比し高値であった。PAI-1は腫瘍の浸潤、転移が進んだ症例で高い傾向を認め、PAI-2はむしろ低い傾向を認めた。

本研究において、線溶系酵素阻害物質であるPAI-2が、胃癌の進展、転移を抑制する事実を見いだしたことは、今後の癌の進展、転移機序を研究する上で資するところ大であると考えられ、本研究の意

義は大きいものと高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

- 1) 癌細胞表面に存在するu-PA receptor とt-PA、u-PAの結合とそれに干渉する物質について
- 2) 癌細胞表面に存在するu-PA receptor の細胞内取り込みとu-PA receptor のrecycling について
- 3) 癌細胞のu-PA産生機序について
- 4) u-PAの細胞外マトリックス分解機序について
- 5) u-PA活性は転移部位により違いがあるか
- 6) PAI-1、PAI-2の産生部位について
- 7) PAI-1、PAI-2の量と癌細胞の分化度との関係について
- 8) PAI-1のgrowth factor 作用の発現機構について
- 9) 進行癌でPAI-2の量が低下する機序について
- 10) PAI-2の治療への応用の可能性について

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が全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 寺 尾 俊 彦

副査 教授 金 子 栄 蔵 副査 助教授 浦 野 哲 盟