



Larger and more invasive colorectal carcinoma contains larger amounts of plasminogen activator inhibitor type 1 and its relative ratio over urokinase receptor correlates well with tumor size.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 阿部, 仁郎 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1601">http://hdl.handle.net/10271/1601</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 324号	学位授与年月日	平成12年10月 6日
氏名	阿部仁郎		
論文題目	<p>Larger and more invasive colorectal carcinoma contains larger amounts of plasminogen activator inhibitor type 1 and its relative ratio over urokinase receptor correlates well with tumor size                      (腫瘍径が大きく、深達度の深い大腸癌組織中の PAI-1 蛋白量は高値を示し、単位 uPAR あたりの PAI-1 値は腫瘍径と相関する)</p>		

博士(医学) 阿部 仁 郎

## 論文題目

Larger and more invasive colorectal carcinoma contains larger amounts of plasminogen activator inhibitor type 1 and its relative ratio over urokinase receptor correlates well with tumor size.

(腫瘍径が大きく、深達度の深い大腸癌組織中のPAI-1蛋白量は高値を示し、単位uPARあたりのPAI-1値は腫瘍径と相関する)

## 論文の内容の要旨

### [はじめに]

腫瘍細胞から分泌されたuPA (urokinase plasminogen activator) は細胞表面のuPAレセプター (uPAR) に結合し、plasminogenを活性化し、生じたplasminが直接、またはprocollagenaseを介し細胞外マトリックスを破壊し、腫瘍浸潤を促進するとされている。PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 及びPAI-2 (plasminogen activator inhibitor-2) はuPA活性を阻害することで腫瘍増殖、浸潤を抑えるとされてきた。しかし近年、uPAの酵素活性だけでなくリガンドとしての機能が指摘され、uPAのuPARへの結合がシグナルとなり細胞増殖能を増強させることが示された。このシグナルの伝達機構はPAI-1の結合により増強され、細胞増殖が更に促進されるとされている。今回我々は、ヒト大腸癌の組織中と患者血漿中のuPAR、および組織中のuPA、PAI-1、PAI-2蛋白量を測定し、各因子間の関係、および臨床病理学的因子との関連性について検討した。

### [対象]

1994年1月～1996年4月に治癒切除が施行された大腸癌100症例、100病変。

### [方法]

腫瘍組織中および隣接健常組織中のuPAR、uPA、PAI-1、PAI-2蛋白量をELISA法により測定し、臨床病理学的因子との関連を検討した。血漿中uPAR蛋白量の測定は26症例および正常人15症例に施行した(14症例に関しては手術後も測定)。

### [結果]

大腸癌組織中のuPAR、uPA、PAI-1、PAI-2は健常大腸組織に比し有意に高値を示した。腫瘍径5cm以上例では、uPAR、PAI-1が5cm未満例に比し有意に高値を示し、さらに腫瘍径とPAI-1とは正相関を認めた。深達度mp(固有筋層)以上例ではuPAR、PAI-1が、m(粘膜層)、sm(粘膜下層)例に比し有意に高値を示した。大腸癌進行度分類(Dukes分類)B以上例ではuPAR、PAI-1がDukes Aに比し有意に高値を示した。uPAおよびPAI-2は、腫瘍径、深達度、Dukes分類との間にそれぞれ有意差は認めなかった。各因子間の関係ではuPAR、uPA、PAI-1はそれぞれの因子間にいずれも正の相関を認めた。PAI-2はいずれの因子間とも相関は認めなかった。単位uPARあたりのPAI-1 (PAI-1/uPAR) と腫瘍径、単位uPAあたりのPAI-1 (PAI-1/uPA) と腫瘍径は正相関を認めたが、単位uPARあたりのuPA値 (uPA/uPAR) と腫瘍径は相関を認めなかった。大腸癌患者の血漿可溶性uPAR値は正常人に比し有意に高値を示した。さらに術後有意に減少を認めた。臨床経過の明確な90例について臨床病理学的因子とuPAR、uPA、PAI-1、PAI-2蛋白量においてCox比

例ハザードモデルを用い単変量解析を施行した。その結果、腫瘍径5cm以上、深達度mp以深、リンパ節転移陽性、肝転移陽性、CEA5ng/ml以上、リンパ管侵襲陽性、uPAR4.0ng/mg以上の症例は有意に予後不良であった。さらに多変量解析により肝転移陽性、リンパ節転移陽性、uPAR4.0ng/mg以上は独立した予後因子であることが示された。

#### 〔結論〕

1. 大腸癌の増殖、浸潤はuPAのuPARへの結合により促進され、uPA量よりuPAR量の方が増殖、浸潤能を反映していると考えられた。
2. 腫瘍径5cm以上で、深達度mp以深の大腸癌組織中のuPAR, PAI-1は高値を示した。またPAI-1/uPAR値は腫瘍径と正相関を示した。これよりPAI-1はuPA活性を制御するだけでなく、他の機構を介して腫瘍増殖を修飾している。大腸癌患者の術前血漿可溶性uPARが正常人と比べ有意に高値を示し、大腸癌切除術後有意に減少したこと、腫瘍内uPAR高値例は有意に予後不良であることから、腫瘍内uPAR値は肝転移、リンパ節転移とともに独立した予後因子であり、uPARの腫瘍マーカーとしての意義が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

各種腫瘍の組織中には、浸潤、転移にかかわると考えられるウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ(urokinase-type plasminogen activator : uPA)の発現がみられる。また、uPA受容体(uPAR)がuPAと同時に腫瘍細胞に発現することで、細胞表面でのuPAによるプラスミノゲンの活性化効率が増幅される。この結果生じたプラスミンは直接または間接的に細胞外マトリックスを破壊することにより、腫瘍細胞の浸潤、転移を引き起こすと考えられている。しかし、uPAはこの酵素活性以外にuPARのリガンドとして働き、腫瘍細胞の増殖シグナルをも惹起する。また、uPAの酵素活性はPA inhibitor type 1 (PAI-1) およびtype 2 (PAI-2)によって抑制されるが、そのリガンドとしての機能はPAIによって増強される。したがって、PAIは腫瘍細胞の増殖を促進する可能性もある。

申請者らは、大腸癌100症例の腫瘍組織中および隣接健常組織中のuPAR, uPA, PAI-1, PAI-2蛋白量、そして患者26症例と正常人15症例の血漿uPAR蛋白量をELISA法により測定し、臨床病理学的因子および各因子間との関連性について検討した。得られた主な結果は以下の通りである。

(1)大腸癌組織と健常大腸組織との比較では、uPAR, uPA, PAI-1, PAI-2が大腸癌で有意に高値であった。(2)大腸癌組織における各因子間の関係では、uPAR, uPA, PAI-1が各因子間で正の相関を示した。しかし、PAI-2はいずれの因子とも相関を認めなかった。(3)腫瘍径5cm以上と未満との比較では、uPARとPAI-1が5cm以上で高値であった。また、腫瘍径とPAI-1は正の相関を示した。(4)深達度では固有筋層以上に深達したものが、粘膜層、粘膜下層例に比し、uPAR, PAI-1の有意な高値を示した。Dukes分類による大腸癌進行度分類でも、B以上例ではAに比し、uPAR, PAI-1が有意に高値であった。(5)PAI-1/uPAR値とPAI-1/uPA値は腫瘍径と正の相関を認めたが、uPA/uPAR値は腫瘍径と相関しなかった。(5)血漿可溶性uPAR値は大腸癌患者において、正常人に比し有意に高値であった。また、これは術後有意に低下した。(6)予後因子の検討：PA系(uPAR, uPA, PAI-1, PAI-2)の蛋白量と臨床病理学的因子において、Cox比例ハザードモデルを用いて単変量解析を施行したところ、uPA系ではuPAR 4.0ng/mg以上の症例は有意に予後不良であった。また、多変量解析でuPAR 4.0ng/mg以上は肝転移、リンパ節転移陽性とともに独立

した予後因子であることが判明した。

以上より、申請者らはPAI-1がuPA酵素活性を制御するだけでなく、他の機構を介して腫瘍増殖を修飾している可能性を示唆した。また、血漿可溶性uPARが大腸癌患者で高値であること、および腫瘍内uPAR値が独立した予後因子であることから、uPARの腫瘍マーカーとして意義を示唆した。

審査委員会では、100例という多くの大腸癌症例を用いてPA系蛋白量を測定し、各因子の検討を詳細に行った点、これによりPAI-1はuPA活性の制御以外の腫瘍増殖に関わる機能をもつ事を示唆した点、および血漿可溶性uPAR、腫瘍内uPAR値が腫瘍マーカーとして有用である事を示唆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) 大腸癌病理組織型および深達度とPA系(uPAR, uPA, PAI-1, PAI-2)の関係について
- 2) Dukes分類について
- 3) 本研究で使用したELISAの検出限界について
- 4) 正常組織ではどの組織にPA系の発現が高いか
- 5) PA系に関する免疫組織化学的染色を行ったか
- 6) 腫瘍径5cmをcutt off値とした理論的根拠は
- 7) uPAR 4.0をcutt off値とした理論的根拠は
- 8) uPARは全て可溶化分画として得られるか
- 9) 転移腫瘍でPA系を測定したか
- 10) PAI-1高値群での線溶性は
- 11) 肝転移とuPARとの相関は
- 12) 血漿可溶性uPAR値は術後全例減少するのか、予後との関連は

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 大 西 一 功