



Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金子, 猛 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/356

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 432号	学位授与年月日	平成18年10月20日
氏名	金子 猛		
論文題目	Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer (胃癌において urokinase-type plasminogen activator 発現は腫瘍血管新生および予後と相関する)		

博士(医学) 金子 猛

論文題目

Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer

(胃癌においてurokinase-type plasminogen activator発現は腫瘍血管新生および予後と相関する)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

プラスミノゲン活性化システム(PAシステム)は消化器癌の進展、特に浸潤転移に関しマトリックスメタロプロテアーゼと共に主要な役割を果たしている。われわれはPAシステムと消化器癌の進展との関連を報告してきた。本研究の目的は、胃癌におけるPAシステムと臨床病理学的因子との関連、及び腫瘍血管新生との関連について明らかにすることである。

〔対象と方法〕

1995年から1998年の浜松医大第二外科において行われた初回胃癌切除101例に対し、urokinase-type plasminogen activator (uPA)、uPA receptor (uPAR)、plasminogen activator inhibitor type1 (PAI-1)及びvascular endothelial growth factor (VEGF)の免疫酵素抗体法により免疫組織染色を行った。癌細胞質が強く均質に染色され、かつ、癌細胞の細胞質が全細胞数の50%以上染色されている場合のみを陽性、強く染色されても50%未満のものおよび癌細胞質が弱く染色されるものを弱陽性、細胞質がほとんど染色されないものを陰性とした。これらの陽性率と臨床病理学的因子との関連及びfactor VIII関連抗原の染色により求めた微小血管密度(MVD)との関連を検討した。

〔結果〕

uPA、uPAR、PAI-1、VEGFはいずれも腫瘍細胞に発現を認めたがPAI-1は間質系細胞も染色され、uPA、uPAR、PAI-1、VEGFの染色陽性率はそれぞれ23%、33%、37%、27%であった。

臨床病理学的因子との関連では、癌の浸潤が筋層を超える症例でuPA、uPAR、PAI-1の各染色陽性率が有意に高く、リンパ節転移陽性症例で、uPAR、PAI-1の陽性率が有意に高値であった。高分化型症例、静脈侵襲陽性症例ですべての因子の陽性率が有意に高く、リンパ管侵襲陽性症例ではuPAの陽性率が有意に高値であった。

MVDはVEGF陽性群で高値であるばかりでなく、uPA、uPAR陽性群でいずれも有意に高値であった。

Kaplan-Meier法による検討ではuPA陽性群で有意に予後不良であり、多変量解析においてリンパ節転移、深達度、uPAが独立した予後因子として同定された。

【考察】

本研究において、胃癌の進展、特に血管新生と予後におけるPAシステムの影響を評価した。これらの各因子はそれぞれ相互に有意な関連を認めたことから、胃癌の進行に相補的に貢献していると推測される。uPAはuPAR陽性胃癌細胞の浸潤能を促進させ、間質細胞はuPAを産生し癌細胞に供給することで癌細胞の浸潤に重要な役割を演じていると考えられる。

一方、VEGFは消化器癌の腫瘍血管新生において最も重要な因子であるが、血管新生だけではなく、腫瘍血管の透過性亢進、上皮細胞のアポトーシス阻害、樹状細胞の突然変異など、腫瘍の成育を促進させる多様な作用を示す。今回はじめて胃癌においてuPA、uPAR共にVEGFの発現に有意な関連があることが示された。PAシステムは基底膜を破壊し、遊走を促進させ、血管新生過程の早期において内皮細胞の増殖を促すと考えられている。今回の検討で、uPAシステムの中でuPAのみがstep-wise analysisにおいてMVDと関連したことは興味深い。uPA、uPAR、VEGF陽性の間質細胞が散見され、腫瘍血管新生に重要な役割をしている可能性も否定できないが、陽性の間質細胞は少数であったことから、主に胃癌細胞から産生されたuPAが細胞外マトリクスを破壊し、癌細胞および内皮細胞双方の遊走を促進させる可能性が示唆される。

また浸潤能が高いuPA発現陽性の胃癌細胞はVEGF産生を含めた種々の悪性形質関連因子の発現も高い可能性がある。いずれにしても、VEGF発現とuPA、uPAR発現との有意な関連はPAシステムがVEGF産生癌細胞の血管新生能を増強していることを示唆している。

〔結論〕

uPA、uPAR、PAI-1はPAシステム全体として強調して癌の浸潤に関与しているばかりではなく腫瘍血管新生も促進することにより胃癌の進展に寄与している。uPA発現は胃癌の予後因子となり、PAシステムの制御は有力な胃癌治療法として期待される。

論文審査の結果の要旨

胃癌の進展、浸潤転移に、プラスミノゲン活性化(PA)機構がどのように関わっているか明らかにするために、胃癌組織におけるPA機構の蛋白発現と臨床病理学的因子との関連、及び腫瘍血管新生との関連について検討した。1995年から1998年の浜松医大第二外科において行われた初回胃癌切除101例を対象とし、切除標本の癌先進部分において、urokinase-type plasminogen activator(uPA)、uPA receptor(uPAR)、plasminogen activator inhibitor type 1(PAI-1)及びvascular endothelial growth factor(VEGF)の酵素抗体法による免疫組織染色を行った。染色強度を3段階で評価し、癌細胞質が強く均質に染色され、かつ、癌細胞の細胞質が全細胞数の50%以上染色されている場合のみを陽性、強く染色されても50%未満のものおよび癌細胞質が弱く染色されるものを弱陽性、細胞質がほとんど染色されないものを陰性とした。これらの陽性率と臨床病理学的因子との関連及びfactor VIII関連抗原の染色により求めた微小血管密度(MVD)との関連を検討した。uPA、uPAR、PAI-1、VEGFはいずれも腫瘍細胞に発現を認めたがPAI-1は間質系細胞も染色された。uPA、uPAR、PAI-1、VEGFの染色陽性率はそれぞれ23%、33%、37%、27%であった。

臨床病理学的因子との関連では、癌の浸潤が筋層を超える症例でuPA、uPAR、PAI-1の各染色陽性率が有意に高く、リンパ節転移陽性症例で、uPAR、PAI-1の陽性率が有意に高値であった。高分化型症例、静脈侵襲陽性症例ですべての因子の陽性率が有意に高く、リンパ管侵襲陽性症例ではuPAの陽性率が有意に高値であった。MVDはVEGF陽性群で高値であるばかりでなく、uPA、uPARいずれの陽性群でも有意に高値であった。Kaplan-Meier法による検討ではuPA陽性群は有意に予後不良であることが示され、多変量解析においてリンパ節転移、深達度、uPAが独立した予後因子として同定された。

これらの結果より申請者は、uPA、uPAR、PAI-1はPA機構全体として協調して癌の浸潤に関与してい

るばかりではなく腫瘍血管新生も促進することにより胃癌の進展に寄与していると指摘し、PA機構の制御は有力な胃癌治療法となり得ると推察した。

PA機構は、基質蛋白や基底膜の破壊により癌浸潤や細胞増殖を促進するとされてきた。審査委員会では、今回申請者等が臨床胃癌症例を多数用いて、VEGFの発現亢進による血管新生の促進を介した経路でもPA機構が腫瘍増殖を促進している可能性を明らかにした点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 病理学的な組織分類方法の妥当性
- 2) 各抗原に対して異なる染色方法及び染色時間を選んだ理由
- 3) 各抗体の特異性
- 4) 腫瘍内の部位による染色性の相違
- 5) 高分化癌と未分化癌での染色パターンの相違
- 6) 間質細胞ではどのような細胞がuPA及びuPARを産生しているか
- 7) 血管内皮細胞のマーカーにどのようなものがあるか
- 8) 血管とリンパ管の識別方法
- 9) 腫瘍径40 mm で区別して統計処理した理由
- 10) 統計処理方法の妥当性
- 11) 血管侵襲陽性の組織でuPA、uPAR、PAI-1染色陽性が多い理由
- 12) PA機構内の因子とVEGFの発現調節の共通点
- 13) PAI-1染色陽性例が予後不良である理由
- 14) 個人情報の保護に関してどのように配慮したか

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評価した。

論文審査担当者	主査	浦野哲盟	
	副査	峯田周幸	副査 三浦克敏