Oncogenic β -catenin and
MMP-7(matrilysin) cosegregate in late-stage
clinical colon cancer

著者	Ougolkov Andrei
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成14年7月
page range	24
year	2002-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15690

学位授与番号	医博甲第1506号
学位授与年月日	平成14年3月22日
氏名	Ougolkov Andrei
学位論文題目	Oncogenic β -Catenin and MMP-7(Matrilysin) Cosegregate in Late Stage Clinical Colon Cancer (大腸癌の進行後期過程においてがん遺伝子 β -カテニンとMMP-7(マトリライシン)が活性化される)
論文審査委員	主査 教授 佐藤 博 副査 教授 三輪 晃一 教授 澤 武紀雄

内容の要旨及び審査の結果の要旨

大腸癌において *K-ras* に次ぐ有力な癌遺伝子として最近、 β -カテニンが注目を集めている。本研究ではヒト大腸癌における β -カテニンの活性化と癌の浸潤転移に重要な役割を果たす MMP-7 の発現を解析し、症例の臨床病理学的特性、転移・再発や予後との関連性を比較検討した。手術時に肉眼的治癒切除と判定され、術後5年以上の経過観察がなされた結腸癌 202 症例を対象として、 β -カテニンでは腫瘍細胞核内に発現としているものを MMP-7 では腫瘍浸潤先進部の癌細胞質に強発現しているものを活性化と判定した。 β -カテニンにはその発現様式から、腫瘍全体にわたって活性化されているもの(NAd)と、腫瘍浸潤先進部で選択的に活性化されているもの(NAinv)という2種類の特異的な活性化パターンがあることを見いだした。

β -カテニンの NAinv 活性化パターンを示す群では NAd の活性化を示す症例や活性化を認めない症例に比べて *Dukes* 病期が有意に進行した症例が多く、再発の頻度も高率であったが、他の臨床病理学的因子との有意な相関は認められなかった。同様に、腫瘍における MMP-7 の活性化も病期の進行と転移・再発に有意な相関を示した。また、 β -カテニンの NAinv 活性化パターンを示す症例においてのみ MMP-7 活性化が有意に高率であった。術後生存期間を検討した結果、 β -カテニンの NAinv 活性化パターンを示す症例群や MMP-7 活性化を認める症例群はそれぞれ他の症例群に較べて無再発生存期間、全生存期間ともに有意に不良であった。興味深い知見として、術後の転移・再発と化学療法の適応という観点から問題となる *Dukes* 病期Bの症例群においても、 β -カテニンの NAinv 活性化パターンを示す症例は有意に異時性転移が高頻度で、予後不良であった。つぎに、大腸癌の代表的ながん遺伝子 *K-ras* との関連を比較検討した結果、 β -カテニンの活性化パターンと *K-ras* のコドン 12 突然変異による活性化には特定の相関は認められなかった。しかし、 β -カテニンと *K-ras* が同時に活性化されている症例は有意に病期が進行したものが多く、転移・再発が高率であった。

以上の結果より、ヒト大腸癌における β -カテニンの活性化は NAd と NAinv の異なったパターンがあり、それぞれ腫瘍発生・進展の早期と後期過程に活性化されたものであることが示唆された。そして、 β -カテニンが腫瘍浸潤先進部において特異的に活性化されると、MMP-7 の発現誘導を介して癌の悪性度を高めることが結論された。本研究は、 β -カテニンが *K-ras* とともに大腸癌のがん遺伝子の双璧をなし、その選択的活性化は大腸癌の悪性度、転移・再発や予後に関する分子診断の指標になることを初めて明らかにしたものであり学位に値すると評価された。