Expression of Membrane-Type Matrix Metalloproteinase in Human Gastric Carcinomas[1]

メタデータ	言語: eng
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 野村, 英弘
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15342

学位授与番号	医博甲第1185号
学位授与年月日	平成7年11月15日
氏　　名	野 村 英 弘
学位論文題目	Expression of Membrane-Type Matrix Metalloproteinase in Human Gastric Carcinomas
論文審査委員	主 査　教 授　中 西 功 夫
	副 査　教 授　宮 崎 逸 夫
	教 授　渡 邊 洋 宇

内容の要旨及び審査の結果の要旨

悪性腫瘍，特に浸潤転移の著しい癌は，周辺組織や基底膜を分解する能力が高いことが知られているが，これまでの報告から，これらの分解酵素としてマトリックスメタロプロティナーゼ-2（MMP-2）が重要であることが明らかにされてきた。しかし，MMP-2が組織内で分解活性をもつためには，潜在型として分泌された酵素が活性型に変換される必要がある。そこで本研究は，最近MMP-2の活性化因子として同定された細胞膜貫通型MMP（以下，MT-MMP）の胃癌組織での発現およびその発現とMMP-2の活性化との関連性について検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1）MT-MMPのmRNAは癌特異的に認められ，非癌部胃粘膜ではほとんど検出されなかった。

2）免疫組織化学的に，MT-MMPは46症例中28例（61%）において癌細胞の細胞質または細胞膜に局在した。一方，MMP-2は14例（30%）において癌細胞の細胞膜に陽性であり，しかもMMP-2陽性例はほとんどすべてMT-MMPも陽性であった。また，静脈侵襲陽性症例の80%はMT-MMP陽性であり，癌細胞のMT-MMP発現と静脈侵襲との間には有意な相関があった。

3）組織片における潜在型MMP-2の活性化をザイモグラフィーによって解析すると，活性型MMP－2は，おもに癌組織で認められた。MMP-2の活性化率を計算すると，免疫組織化学的にMT-MMPとMMP-2が共発現している症例で有意に高値を示した。

4）凍結切片を用いて，癌細胞巣および非癌部胃粘膜を細切し，細切組織内での活性型MMP-2の存在を検討した結果，免疫組織化学的にMT-MMPを発現している癌細胞巣内にのみ活性型MMP-2が検出された。また，ウエスタンプロット法によっても同様に，癌巣でのみ活性型MMP-2が認められた。

以上，ヒト胃癌組織を用いた結果より，MMP-2の活性化酵素であるMT-MMPは癌組織に特異的に発現しており，その産生は主として胃癌細胞で行われ，その細胞膜に発現していることが示された。さらに胃癌細胞によるMT-MMPの発現は，癌細胞巣内での潜在型MMP-2の活性化と，癌細胞の静脈侵襲によく相関することが明らかとなった。

本研究はMT-MMPがMMP-2の活性化を通じて癌の進展に関与していることを示したものであり，転移機序の解明に寄与する有意義な論文であると評価された。