

Relationship between Expression of Plasminogen Activator System and Metastatic Ability in Human Cancer

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: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15353

学位授与番号	医博甲第1196号		
学位授与年月日	平成8年3月31日		
氏名	滝野美香		
学位論文題目	Relationship between Expression of Plasminogen Activator System and Metastatic Ability in Human Cancer		
論文審査委員	主査	教授	清木元治
	副査	教授	宮崎逸夫
		教授	岡田保典

内容の要旨及び審査の結果の要旨

癌の転移に深く係わる細胞外マトリックス分解酵素としてウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター (u-PA) に注目し、ヒト癌培養細胞および臨床胃癌組織におけるu-PA, u-PAに対する特異的受容体 (u-PR), プラスミノゲンアクチベーター阻害因子-1と-2 (PAI-1とPAI-2) の遺伝子発現を解析し、転移との関連性を検討した。

まず、10種のヒト癌培養細胞 (線維肉腫HT-1080, 骨肉腫MNNG/HOS, SKES-1, MG63およびOST, 口腔癌HEp-2, 胃癌KKLS, NKPS, KATOⅢとMKN-28) の転移能をPCRを用いた受精鶏卵法により評価した。その結果、NKPSを除く9種の癌細胞が鶏卵胎児肝への転移能を有し、中でもHT-1080, MNNG/HOS, SK-ES-1およびKKLSの4種の癌細胞が高転移性を示した。これらの細胞におけるu-PA, u-PR, PAI-1およびPAI-2の遺伝子発現をreverse transcriptase-PCR (RT-PCR) 法により解析し、受精鶏卵法における転移能と比較検討した。受精鶏卵法において転移性を示す癌細胞ではu-PAの遺伝子発現が高率に認められ、u-PRならびに阻害因子PAI-1遺伝子の発現も同時に認められたが、PAI-2の遺伝子発現は低率であった。一方、高転移性を示すHT-1080は、培養条件下ではu-PA, u-PR, PAI-1およびPAI-2のいずれの遺伝子も高発現していた。しかし、受精鶏卵の漿尿膜上に形成したHT-1080の腫瘍組織ならびに肝転移巣においてはPAI-2遺伝子の発現のみが減弱していたことから、PAI-2は宿主組織との相互作用により制御されていることが示唆された。

これらの基礎的検討の後、臨床胃癌組織におけるu-PAシステム関連因子の遺伝子発現を検討した。u-PA, u-PRおよびPAI-1の遺伝子発現は臨床胃癌組織に高率に認められたが、それらの有無と漿膜浸潤, リンパ節転移, 腹膜播種あるいは肝転移等の臨床病理組織学的な所見との間には明らかな関連性は認められなかった。しかし、PAI-2の遺伝子発現が陰性であった症例の46.2%が腹膜播種を伴い、PAI-2の発現の減弱と腹膜播種の発症との間に有為な相関性 ($P < 0.026$) が示された。これらの結果から、u-PA関連因子の中でも特にPAI-2の遺伝子発現は胃癌の予後を予測する指標として有用であると考えられ、癌の浸潤, 転移に係わるu-PAの活性制御にPAI-2が重要な機能を果たしていることが示された。

以上、本研究は、転移に関与するu-PAシステムの遺伝子発現を解析し、PAI-2の発現と腹膜播種が密接な関係にあることを明らかにする等の新知見を見出し、学位を授与するに値するものと評価された。