The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	乳癌の浸潤・転移におけるウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーターシステムの活性化の意義
Author(s)	金, 昇晋
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3129230
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 80 】

氏　　名	金（きん）　昇晋（しょうしん）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	第　12840　号
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	**乳癌の浸潤・転移におけるウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーターシステムの活性化の意義**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 髙井新一郎 （副査） 教 授 門田 守人　教 授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

【目　的】

近年，癌の浸潤・転移にプロテアーゼが深く関与することが乳癌，大腸癌，胃癌などで報告されている。その中で中心的役割を演じるのが，セリンプロテアーゼの一つである urokinase type plasminogen activator（u-PA）である。u-PA の大部分は，癌細胞や周囲の間質細胞などから不活性型 u-PA として分泌され，癌細胞や間質細胞の細胞表面に存在する u-PA 特異的受容体（u-PAR）と結合することにより活性型 u-PA へと変換される。この活性型 u-PA が線溶系カスケードを活性化し，最終的には活性化された metalloprotease が，extracellular matrix を分解して癌の浸潤・転移を促進すると考えられている。従って，癌の浸潤・転移に関与する u-PA システムの活性化は，主要なメカニズムの一つであると思われる。現在までに，乳癌組織中の u-PA や u-PAR の抗原量を生化学的に測定し，高値群は低値群に比べ予後不良であったとする報告は存在するが，免疫組織学的に u-PA システムの役割や予後との関係について検討した報告はない。本研究では，乳癌組織中の u-PA，u-PAR の局在を免疫組織学的に明かにし，乳癌の浸潤・転移における u-PA システムの意義について検討した。

【方法ならびに成績】

1988年 1 月～1989年12月の間に当科で乳癌根治術を受け，浸潤性乳癌と診断された94人を対象とした。平均年齢は47.5歳(27～73歳)で，観察中央値は56.9カ月。染色方法は，パラフィン包埋標本を使用し，labeled streptavidin-biotin method（LSAB 法）で行った。一次抗体は，抗ヒト u-PA モノクローナル抗体と，抗ヒト u-PAR モノクローナル抗体（American Diagnostic Inc.）を用いた。評価方法は，u-PA では，陽性率に染色強度を加味し Staining Intensity Index（SII＝無染色率×０＋弱陽性率×１＋中等度陽性率×２＋強度陽性率×３）を算出した。u-PAR は，癌細胞の場合，陽性細胞数が10％未満を低発現群，10％以上を高発現群とし，間質細胞では，染色強度から陰性，弱陽性，強陽性の 3 群に分類した。

u-PA は，おもに癌細胞の細胞質に，u-PAR は癌細胞と周囲のマクロファージや線維芽細胞などの間質細胞に発現が認められた。癌細胞において，u-PA は23％，u-PAR では38％の症例が高発現群であった。間質細胞における u-PAR

の発現は，弱陽性，強陽性を合わせると67％で，癌細胞に比べより高率に発現が認められた。また，u-PA は癌細胞の細胞質に，u-PAR では癌細胞の細胞質に加え細胞膜にも認められた。u-PAR の間質細胞における発現は，癌の先進部により強く認められた。

u-PA，u-PAR の発現と術後健存率との検討では，u-PA 高発現群は低発現群に比べ有意に予後不良であった（$p<0.001$）。u-PAR では癌細胞において，高発現例が低発現例に比べ有意に予後不良であり（$p=0.013$），間質細胞における発現でも強陽性例は，無・弱陽性例に比べ有意に予後不良であった（$p=0.014$）。さらに u-PA と u-PAR の癌細胞での発現や，u-PAR の癌細胞と間質細胞における発現など二因子を合わせて検討すると，high risk 群と low risk 群の予後の差はさらに顕著となった。比例ハザードを用いた単変量および多変量解析では，リンパ節転移の有無，u-PA，u-PAR での癌細胞および間質細胞における発現が有意の P 値を示し，これらが独立した予後因子であることが判明した。

【総　括】

浸潤性乳癌において，u-PA や u-PAR が強く発現している例は予後不良であり，乳癌の浸潤・転移には，u-PA と u-PAR の結合による u-PA システムの活性化が重要な役割を演じていると考えられた。また，u-PA と u-PAR の免疫組織学的な発現の程度は，乳癌の新規の有用な予後因子となり得る。

論文審査の結果の要旨

本研究は乳癌において，urokinase type plasminogen activator（u-PA）と，その特異的受容体（u-PAR）との局在を免疫組織学的に明かにし，乳癌の浸潤・転移における u-PA システムの意義について検討したものである。浸潤性乳癌患者94人から得られた標本を，u-PA，u-PAR に対するモノクローナル抗体を用いて免疫染色を行っている。u-PA はおもに癌細胞の細胞質に，u-PAR は癌細胞と周囲のマクロファージや線維芽細胞などの間質細胞に発現が認められ，u-PAR の間質細胞における発現は，癌の先進部により強く認められた。Kaplan-Meier 法による術後健存率の検討では，u-PA の高発現群は低発現群に比べ，u-PAR の癌細胞における高発現例は低発現例に比べ，また u-PAR の間質細胞における発現では強陽性例は無・弱陽性例に比べ，いずれも有意に予後不良であった。さらに比例ハザードを用いた単変量および多変量解析においても，u-PA，u-PAR での癌細胞および間質細胞における発現は，リンパ節転移の有無と同じく再発と有意の相関関係を示し，これらの発現が新しい独立した乳癌の予後因子であることを示した。

以上より本研究は，乳癌の浸潤・転移において u-PA と u-PAR の結合による u-PA システムの活性化が重要な役割を演じていることを明かにし，さらに u-PA と u-PAR の発現が乳癌の新規の有用な予後因子となり得ることを示した最初の報告であり，医学博士の学位を授与するに値する。