



Title	Expression of Autocrine Motility Factor Receptor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
Author(s)	丸山, 憲太郎
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40427">https://hdl.handle.net/11094/40427</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	まる やま けん た ろ う 丸 山 憲 太 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 5 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 7 月 8 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	Expression of Autocrine Motility Factor Receptor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. (ヒト食道扁平上皮癌における自己分泌型運動因子受容体の発現)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 高 井 新 一 郎    教 授 青 笹 克 之

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目 的]

癌細胞の浸潤及び転移の過程には、癌細胞に特有の自律性を持った運動能が重要な役割を担っている。この自律的運動能を司る因子の一つとして、自己分泌型運動因子 (AMF) が存在し、種々の癌細胞でその発現が明らかにされている。また、AMF の受容体は細胞表面にある分子量78,000の糖蛋白 gp78 (AMF receptor=AMFR) であり、AMF の刺激は autocrine 機構によりこの受容体を介して伝わることから、癌細胞における AMFR の発現性が運動能や転移能に深く影響することがわかってきた。さらに、抗 gp78monoclonal 抗体を用いた免疫組織学的方法により、大腸癌や膀胱癌といったヒト癌組織での AMFR の存在が確認され、AMFR の発現性と癌組織の伸展との間には強い相関のあることが報告されている。本研究では、ヒト癌の中でも特に悪性度の高い食道扁平上皮癌の伸展に対し、AMF-AMFR 系が深く関与しているものと考え、食道扁平上皮癌における AMFR の発現性を調べた。そして、癌の進行度や予後との相関を分析し、AMFR の発現性が食道癌の予後因子として有用性があるかどうかを検討した。

### [方 法]

術前未治療のヒト食道扁平上皮癌切除症例101例より得た切除標本のうち、癌最深部の病理切片において免疫組織染色法にて AMFR の発現を調べた。免疫染色は中性ホルマリン固定パラフィン切片において、一次抗体に抗 gp78monoclonal 抗体3F3A を用い、ABC 法に準じ、diaminobenzidine tetrachloride で発色を行い、光学的にその発現性を評価した。発現の評価法は、切片中の癌細胞のうち10%以上に AMFR の発現が見られる時を陽性、10%未満の時を陰性とした。また、代表例において同抗体を用いた Western blotting を行い、免疫染色との相同性を確認した。まず AMFR の発現が食道扁平上皮癌の伸展に関与しているかを検討するために、AMFR の発現性と各症例の臨床病理学的因子の相関関係を調べた。次に、症例を陽性群、陰性群に分け Kaplan-Meier 法にて両群の生存率を比較し、予後との関係の検討を行った。さらに、AMFR の発現性が食道扁平上皮癌症例の独立した予後因子となり得るかどうかを検討するために、他の病理学的因子と共に予後に対する多変量解析を Cox の比例 Hazard model により行った。

### [結 果]

101例中56例(55%)を陽性、45例(45%)を陰性と判定した。各臨床病理学的因子との相関関係を見ると、腫瘍径では5.0 cm 以下で陽性率28/62(45%)に対し、5.0 cm 以上で27/39(69%)と腫瘍径に比例して陽性率が高かった( $p < 0.05$ )。また、発育形式では膨張型の陽性率7/20(35%)に対し浸潤型21/29(72%)と浸潤型で有意に高率であった( $p < 0.05$ )。深達度では外膜非浸潤癌で16/40(40%)に対し、浸潤癌では39/61(64%)と深達度に相関して発現率が高かった( $p < 0.05$ )。さらに、リンパ節転移陽性群と陰性群での発現率の差は、陽性群42/65(65%)、陰性群13/36(36%)と陽性群に高率に発現を認めた( $p < 0.01$ )。次に、AMFR の発現と予後との関係を見ると、陽性症例群と陰性症例群の生存率の間には有意な差が見られた。また、多変量解析の結果でも AMFR と予後との間には有意な相関が認められた。

#### [総括]

食道扁平上皮癌における自己分泌型運動因子受容体 (AMFR) の発現を免疫組織学的に調べた。AMFR の発現性と臨床病理学的因子との相関を検討したところ、腫瘍径、浸潤形式、深達度、リンパ節転移等と有意な相関を示しており、AMFR の発現は癌の浸潤、転移に関与して、高度進行癌形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに AMFR の発現は予後とも有意な関連があり、また多変量解析の結果から AMFR の発現性を評価することはこれまでの病理学的因子とともに、独立した予後因子として有用であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、癌細胞の運動能を制御している因子の一つである自己分泌型運動因子 (AMF) の受容体 AMF receptor (AMFR) のヒト食道扁平上皮癌における発現を、免疫組織学的手法を用いて解析したものである。まず、癌組織における発現の局在を検討した結果では、原発巣においては対象症例中の55%に、リンパ節転移巣においては63%に AMFR の発現が認められ、食道扁平上皮癌において AMF-AMFR 系の機能が積極的に働いていることが示唆された。次に、対象症例を AMFR 発現陽性、陰性群に分け、臨床病理学的因子及び予後との相関を検討したところ、浸潤型増殖例や、リンパ節転移陽性例に AMFR の発現陽性率が有意に高く、また陽性症例群の生存率が陰性群に比較して有意に低いという結果が得られた。以上より AMFR の発現が食道扁平上皮癌の浸潤、転移に深く関与し、予後を規定している一因子であることが示唆された。本研究は AMFR の発現を検討することが食道扁平上皮癌の進行、予後を予測する上で重要な因子であることを示したものであり、学位に値すると思う。