

原 著

悪性卵巣腫瘍における Plasminogen Activator とその Receptor
 および Inhibitor の定量とその臨床的意義
 —悪性度との関連を中心として—

東京女子医科大学 産婦人科学教室 (主任: 武田佳彦教授)

カキノキ シゲコ ナカバヤシ マサオ タケダ ヨシヒコ
 柿木 成子・中林 正雄・武田 佳彦

(受付 平成9年8月15日)

**Clinical Significance of Plasminogen Activators, Its Inhibitors, and
 Its Receptors in Malignant Ovarian Tumors**

Shigeko KAKINOKI, Masao NAKABAYASHI and Yoshihiko TAKEDADepartment of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Yoshihiko TAKEDA)
Tokyo Women's Medical College

Urokinase-type plasminogen activator (u-PA), urokinase-type plasminogen activator receptor (u-PAR), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA), and PAI-2 were measured by immunohistochemical staining and EIA method, in 34 patients with malignant ovarian tumors and 7 patients with benign ovarian tumors (control) to investigate their clinical significance.

1. Plasma levels of t-PA, u-PA, PAI-1 and PAI-2 were all low, suggesting that the fibrinolytic system remained unchanged when determined before extirpation of malignant ovarian tumors.

2. The levels of u-PA and u-PAR in tissue extracts were higher in the group with malignant tumors than in the group with benign tumors ($p < 0.05$). Both t-PA and PAI-1 also tended to be higher in the former than the latter ($p < 0.1$). Among the patients with malignant tumors, u-PA levels tended to be higher in patients with FIGO stage III and IV carcinoma than in stage I and II, however, the difference was not statistically significant.

3. There was a strong correlation between u-PA and PAI-1 in the group with malignant tumors ($r = 0.704$, $p < 0.0001$). Among the patients with FIGO stage III and IV carcinoma, there were strong correlation between u-PA and PAI-1 ($r = 0.984$, $p < 0.0001$), between t-PA and u-PA ($r = 0.867$, $p = 0.0012$), and between u-PA and u-PAR ($r = 0.738$, $p = 0.0204$), and a weak correlation between u-PAR and PAI-1 ($r = 0.679$, $p = 0.0428$).

In conclusion, malignant ovarian tumors are associated with u-PA production and an increase in u-PAR, which activates u-PA, suggesting promotion of cell fibrinolysis. On the other hand, because PAI-1 was also increased and correlated strongly with u-PA, PAI-1 appears to be expressed as a counter balance for regional cell fibrinolysis in the malignant tumors. It was speculated that higher degrees of malignancy are associated not only with promotion of fibrinolysis but also with augmentation of the inhibitor system. Accordingly, increased levels of both u-PA and PAI-1 can serve as determinants of malignancy and prognosis.

緒 言

腫瘍細胞は細胞周囲の組織破壊、浸潤、転移という障害的な増殖により特徴づけられている。近年、このような腫瘍細胞の増殖には細胞近傍における周辺組織に対しての局所的蛋白分解 (pericellular proteolysis) が密接に関わっていることが明らかとなった。この局所線溶に関与する protease の一つとしての urokinase-type plasminogen activator (u-PA) を介した plasminogen の活性化 (plasminogen activating system) と、これに引き続き plasmin による細胞外基質の溶解が注目されている¹⁾。

細胞の腫瘍化に伴って、一般に線溶系因子である u-PA とその阻害因子である plasminogen activator inhibitor (PAI) が著しく発現されることが知られており、胃癌、大腸癌などにおいて plasminogen activator の分泌とその浸潤様式などの関連が検討されている²⁻⁴⁾。

本研究では悪性卵巣腫瘍組織において、tissue-type plasminogen activator (t-PA), u-PA, u-PA receptor (u-PAR), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), PAI-2 などの線溶系因子の発現を免疫組織学的に検索し、また組織抽出液中の線溶系因子を測定してその臨床的意義について検討した。

対象および方法

1. 対象

東京女子医科大学病院産婦人科で1992年から1995年に治療した悪性卵巣腫瘍34例、および良性卵巣腫瘍7例、計41例を対象とした。

悪性卵巣腫瘍の病理組織学的分類による内訳は、漿液性腺癌16例、粘液性腺癌2例、類内膜腺癌3例、明細胞腺癌8例、未分化癌1例、成熟奇形腫の悪性転化1例、未分化胚細胞腫3例であった。FIGO 臨床進行期分類による内訳は、I期6例、II期13例、III期11例、IV期4例であった。年齢分布は18歳から70歳で、平均年齢は48歳であった。

対照としての良性卵巣腫瘍は、漿液性嚢胞腺腫3例、成熟奇形腫2例、子宮内膜症性嚢胞腺腫1例、線維腫1例であった。

2. 方法

1) 血漿中の線溶系因子の測定

悪性卵巣腫瘍患者4例 (漿液性腺癌1例、粘液性腺癌1例、類内膜腺癌1例、明細胞腺癌1例) において、手術直前に肘静脈より採血して血漿を分離し、t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2をEIA法で測定した。

測定キットは、t-PAはIMULYZE t-PA, u-PAはIMULYZE u-PA (Biopool AB, Umea, Sweden), PAI-1はPAI-1 ELISA Kit (Monozyme Inc, Horsholm, Denmark), PAI-2はIMULYZE PAI-2 (Biopool AB) を使用した。

2) 免疫組織染色

ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを4 μ mに薄切して切片を作製し、脱パラフィンした後、正常家兎血清でblockingし、一次抗体を用いて APAAP 法 (alkaline phosphatase-anti alkaline phosphatase method) により t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2の免疫組織染色を行った。

一次抗体として、抗 t-PA モノクローナル抗体; monoclonal antibody 3690, 抗 u-PA モノクローナル抗体; monoclonal antibody 394, 抗 PAI-1モノクローナル抗体; monoclonal antibody MAI-11, 抗 PAI-2モノクローナル抗体; monoclonal antibody MAI-12 (American Diagnostica Inc, Greenwich, CT, USA) を使用した。

3) 組織抽出液の精製

悪性卵巣腫瘍34例の初回手術時、原発巣の小ブロックを速やかに液体窒素で凍結し、細切した後、0.1M Tris, 0.15M NaCl pH 7.5, 2% Triton Xで組織1gに対して5mlの割合で可溶化した。これを10,000Gで30分遠心分離した上清を組織抽出液とし、t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1, PAI-2をEIA法で測定した。

測定キットは、t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2に関しては血漿中の同線溶因子測定時と同じものを使用し、u-PARはIMUBIND Total uPAR ELISA Kit 893 (American Diagnostica Inc) を使用した。

4) 統計分析

表1 悪性卵巣腫瘍患者の術前血漿中線溶系因子測定値

Antigen	mean±SE(ng/ml)
t-PA	8.9±2.5 (4.9~15.5)
u-PA	<1.0*
PAI-1	35.9±11.0 (11.7~65.1)
PAI-2	<1.0*

*測定感度以下, ()内は範囲を示す(n=4).

測定結果は平均値±標準誤差(mean±SE)で表わし, 2群間の有意差検定にはMann-WhitneyのU検定を, 3群以上の比較には多重比較テストを行った. 相関分析にはPearsonの積率相関係数を用いた.

結 果

1. 血漿中の線溶系因子(表1)

悪性卵巣腫瘍について, 線溶系促進因子であるt-PA, u-PA, 線溶系抑制因子であるPAI-1, PAI-

2を測定した.

血漿中のt-PA値は 8.9 ± 2.5 ng/ml(mean±SE, 正常値7.6ng/ml以下)と低値を示し, u-PA値はすべて測定感度以下(1.0ng/ml未満)であった. PAI-1値は 35.9 ± 11.0 ng/ml(正常値50.0ng/ml以下)と正常値以下を示した. PAI-2値もすべて測定感度以下であった.

2. 免疫組織染色による線溶系因子の局在

悪性卵巣腫瘍19例について免疫組織染色を行い, t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2の局在を検索した. 組織型別内訳は漿液性腺癌9例, 粘液性腺癌2例, 類内膜腺癌3例, 明細胞腺癌4例, 未分化癌1例であった.

t-PAは, 腫瘍細胞の細胞質にびまん性に認められ, 血管内皮細胞の細胞質にも認められた(図なし).

u-PAは, 腫瘍細胞の細胞質に染色性を示すも

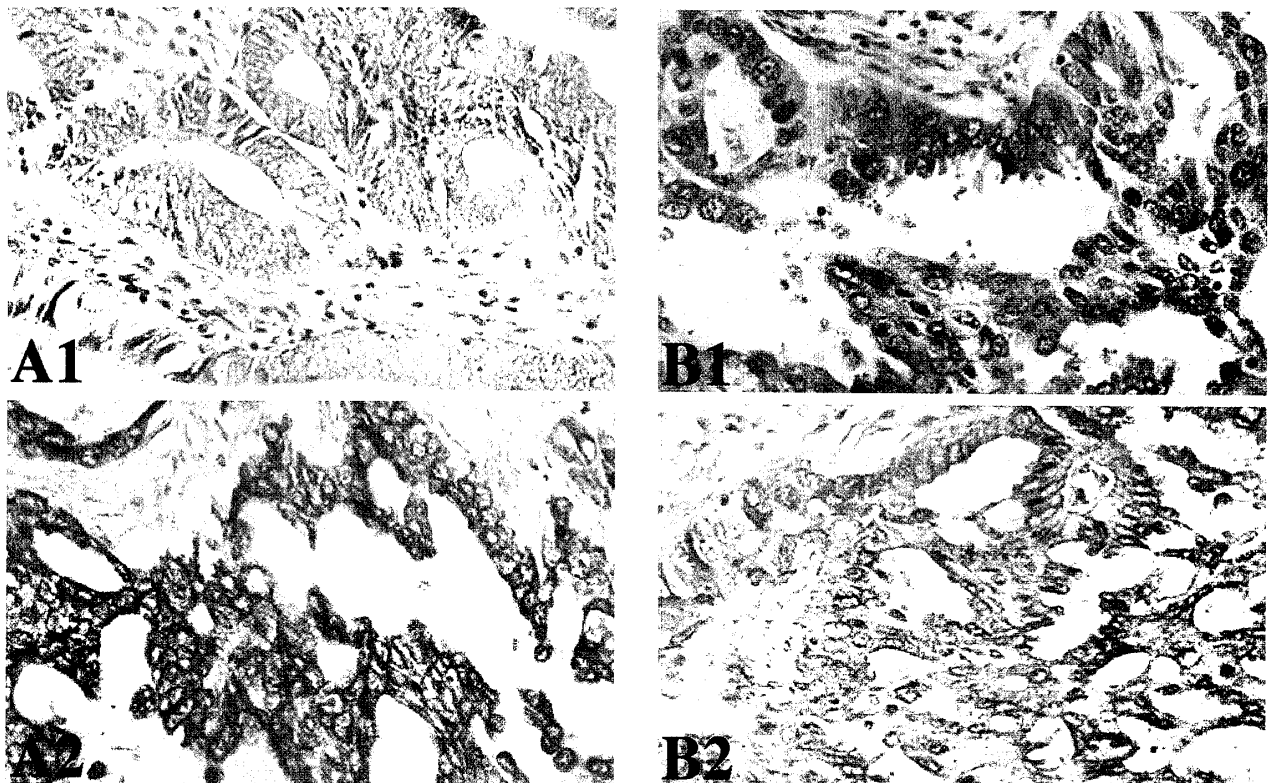


図1 悪性卵巣腫瘍症例の免疫組織染色

A 漿液性腺癌 IIc 期の症例で, u-PA, PAI-1ともに弱陽性であった(A1; u-PA, A2; PAI-1, ×200).

B 漿液性腺癌 IIIc 期の症例で, u-PA, PAI-1ともに強陽性であった(B1; u-PA, B2; PAI-1, ×200).

表2 卵巣腫瘍組織抽出液中の線溶系因子測定値

Antigen	Benign	Malignancy	p-Value
t-PA	26.9±14.7 (n=6)	58.3±12.0 (n=34)	0.0972
u-PA	5.3±1.2 (n=6)	97.2±27.9 (n=34)	<0.0001
u-PAR	20.8±8.9 (n=5)	92.0±18.0 (n=34)	0.0176
PAI-1	230.7±181.5 (n=7)	385.6±99.3 (n=34)	0.0523
PAI-2	101.4±33.5 (n=7)	143.8±38.0 (n=34)	0.8998

mean±SE (ng/g)

のと、更に腫瘍細胞周辺の間質細胞の細胞質にも染色をみるものがあつた。その局在は細胞質であり、びまん性に染色された。

PAI-1は、腫瘍細胞の核縁に明瞭に染色され、細胞質にもびまん性に染色性を認めた。また、間質細胞にも若干の染色性を認めた(図1)。

PAI-2もPAI-1の染色性と同様の所見であつた(図なし)。

組織型別には染色性に差異を認めなかつた。

3. 卵巣腫瘍組織抽出液中の線溶系因子の定量

組織抽出液の線溶系因子を定量して、良性腫瘍(benign; B群)7例と悪性腫瘍(malignancy; M群)34例の2群間で比較した(表2)。

1) t-PA

t-PA値はB群26.9±14.7, M群58.3±12.0 ng/g wet tissue (mean±SE)と、M群はB群に比して高値の傾向を示した(p=0.0972)。

2) u-PA

u-PA値はB群5.3±1.2, M群97.2±27.9 ng/g wet tissueと、M群はB群に比して高値を示した(p<0.0001)。

3) u-PAR

u-PAR値はB群20.8±8.9, M群92.0±18.0 ng/g wet tissueと、M群はB群に比して高値を示した(p=0.0176)。

4) PAI-1

PAI-1値はB群230.7±181.5, M群385.6±99.3 ng/g wet tissueと、M群はB群に比して高値の傾向を示した(p=0.0523)。

5) PAI-2

PAI-2値はB群101.4±33.5, M群143.8±38.0 ng/g wet tissueと2群間に差を認めなかつた(p=0.8998)。

4. 悪性卵巣腫瘍の病理組織型別線溶系因子測定値

悪性卵巣腫瘍34例について、病理組織型別に組織抽出液の各線溶系因子測定値を比較した(図2)。

t-PAは、漿液性腺癌(n=16)が91.4±22.1 ng/g wet tissueと最も高値を示し、明細胞腺癌(n=8)36.6±7.2, その他の癌(n=5)34.9±18.5, 粘液性腺癌(n=2)15.8±8.3, 類内膜腺癌(n=3)7.2±2.3であつた。また、漿液性腺癌は良性腫瘍, 類内膜腺癌に対して有意に高値であつた。

u-PAは、漿液性腺癌138.8±56.8 ng/g wet tissueと最も高値を示し、明細胞癌95.7±21.4, 類内膜腺癌34.8±10.9, その他の癌34.2±7.7, 粘液性腺癌20.5±11.0であつた。漿液性腺癌は良性腫瘍に対して高値の傾向を示した。

u-PARは、漿液性腺癌121.3±35.5 ng/g wet tissueと最も高値を示し、類内膜腺癌81.0±30.3, 粘液性腺癌78.8±71.3, 明細胞腺癌62.2±11.4, その他の癌57.4±20.2であつた。漿液性腺癌が良性腫瘍に対して有意に高い傾向を示した。

PAI-1は、明細胞癌が450.1±226.5 ng/g wet tissueと最も高値で、漿液性腺癌438.8±170.3, その他の癌310.0±198.0, 粘液性腺癌93.0±87.0の順に高値であつた。

PAI-2は、粘液性腺癌が235.5±160.5 ng/g wet tissueと最も高値で、漿液性腺癌155.0±75.2, 明細胞腺癌142.8±45.0, 類内膜腺癌115.2±102.5, その他の癌90.1±15.1の順であつた。良性腫瘍に対して特定の傾向を認めなかつた(図なし)。

5. 悪性卵巣腫瘍における臨床進行期別線溶系因子測定値

FIGO臨床進行期I, II期のいわゆる早期癌(n=19)とIII, IV期の進行癌(n=15)の2群間において、組織抽出液中の各線溶系因子を比較した(表3)。

t-PA, u-PAR, PAI-1は両群間でほぼ同量であつたが、u-PAはIII, IV期で134.3±61.1 ng/g wet

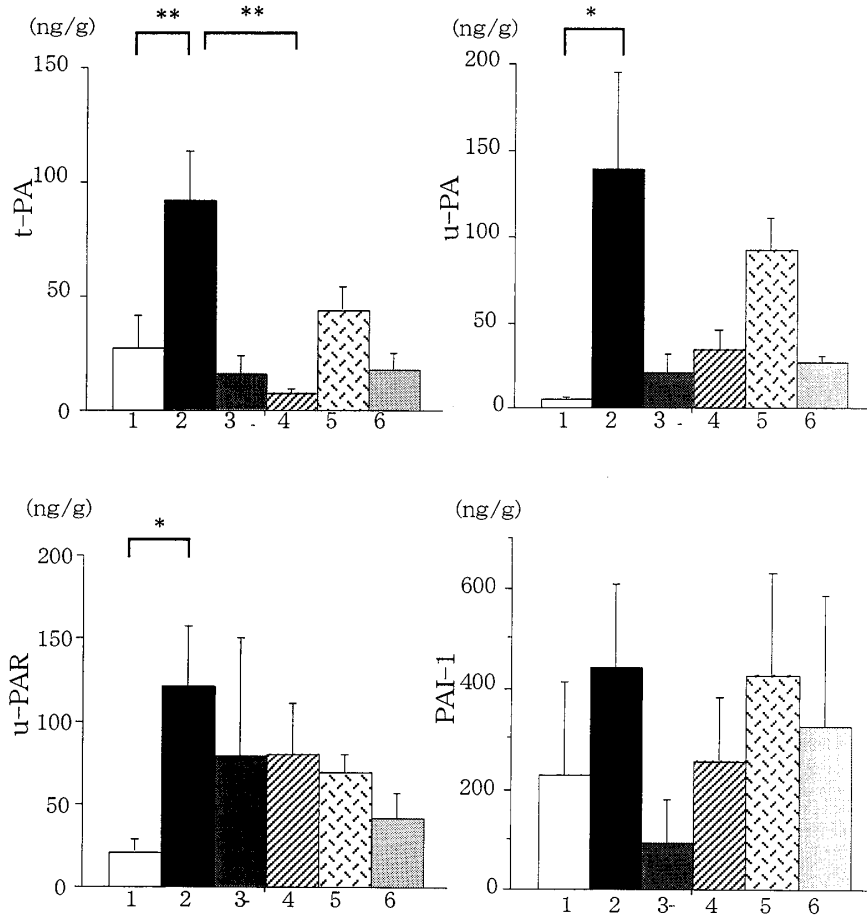


図2 病理組織型別線溶系因子測定値

1；良性腫瘍 (n=6)，2；漿液性腺癌 (n=16)，3；粘液性腺癌 (n=2)，4；類内
膜腺癌 (n=3)，5；明細胞腺癌 (n=8)，6；その他の癌 (n=5)，*：p<0.1，**：
p<0.05。

表3 FIGO 臨床進行期別組織抽出液中の線溶系因子測定値

Antigen	I, II期 (n=19)	III, IV期 (n=15)	p-Value
t-PA	56.8±19.2	60.2±13.2	0.8914
u-PA	67.8±12.5	134.3±61.1	0.2424
u-PAR	85.2±21.6	100.5±30.8	0.6803
PAI-1	376.5±119.1	397.3±172.1	0.9191
PAI-2	181.2±65.6	96.4±21.1	0.2749

mean±SE (ng/g)

tissue と I, II期の67.8±12.5ng/g wet tissue に比して高値を示した。PAI-2はIII, IV期で96.4±21.1ng/g wet tissue と I, II期の181.2±65.6ng/g wet tissue に比して低値を示した。

6. 悪性卵巣腫瘍における線溶系因子の相関
組織抽出液測定の結果、良性腫瘍に比して悪性

卵巣腫瘍で t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1が高値を示したことより、これら線溶系因子の相関性を検討した。

悪性卵巣腫瘍34例についての解析では、u-PA と PAI-1 (r=0.704, p<0.0001) に強い正相関を認め、u-PA と u-PAR (r=0.579, p=0.0002), u-PAR と PAI-1 (r=0.536, p=0.0009) に弱い正相関を認めた。t-PA, PAI-2はいずれの因子とも相関を認めなかった (表4)。

更に、FIGO 臨床進行期別 I, II期の早期癌19例とIII, IV期の進行癌15例で解析した結果、III, IV期において t-PA と u-PA (r=0.760, p=0.0006), u-PA と PAI-1 (r=0.949, p<0.0001), t-PA と PAI-1 (r=0.740, p=0.001) に強い正相関を認め、u-PA と u-PAR (r=0.698, p=0.028), u-PAR と PAI-1 (r=0.677, p=0.043) に弱い正相関を認め

表4 悪性卵巣腫瘍組織抽出液中の線溶系因子の相関

	t-PA	u-PA	u-PAR	PAI-1	PAI-2
t-PA	1.000	.329	.353	.232	.103
u-PA	.329	1.000	.579	.704	-.133
u-PAR	.353	.579	1.000	.536	.023
PAI-1	.232	.704	.536	1.000	-.113
PAI-2	.103	-.133	.023	-.113	1.000

u-PA vs u-PAR $p=0.0002$, u-PA vs PAI-1 $p<0.0001$,
u-PAR vs PAI-1 $p=0.0009$ ($n=34$).

表5 FIGO-III, IV期における線溶系因子の相関

	t-PA	u-PA	u-PAR	PAI-1	PAI-2
t-PA	1.000	.760	.519	.740	-.062
u-PA	.760	1.000	.698	.949	-.163
u-PAR	.519	.698	1.000	.677	.101
PAI-1	.740	.949	.677	1.000	-.058
PAI-2	-.062	-.163	.101	-.058	1.000

t-PA vs u-PA $p=0.0006$, t-PA vs u-PAR $p=0.0466$, t-PA
vs PAI-1 $p=0.0010$, u-PA vs u-PAR $p=0.028$, u-PA vs
PAI-1 $p<0.0001$, u-PAR vs PAI-1 $p=0.043$ ($n=15$).

た。PAI-2には特定の相関は認められなかった(表5)。また、I, II期においては各線溶系因子の相関性は認められなかった。

上皮性卵巣癌のうち最も高頻度に認められる漿液性腺癌16例(I期1例, II期6例, III期5例, IV期4例)について相関分析を行った。u-PAとPAI-1($r=0.928$, $p<0.0001$)に強い正相関を認め、u-PAとu-PAR($r=0.599$, $p=0.0127$), u-PARとPAI-1($r=0.675$, $p=0.0031$)に弱い正相関を認めた。PAI-2には相関は認められなかった。

漿液性腺癌のIII, IV期9例のみについて検討すると、t-PAとu-PA($r=0.867$, $p=0.0012$), t-PAとPAI-1($r=0.870$, $p=0.0011$), u-PAとu-PAR($r=0.738$, $p=0.0204$), u-PAとPAI-1($r=0.984$, $p<0.0001$)に強い正相関を認め、u-PARとPAI-1($r=0.679$, $p=0.0428$)に弱い正相関を認めた。PAI-2には相関を認めなかった(表6)。

考 察

多くの腫瘍細胞はu-PAを高率に発現し、細胞線溶(cellular fibrinolysis)における中心的役割を果たしている。u-PAは腫瘍細胞から放出されると、細胞表面に存在するu-PARと結合してplasminogenを活性化することによってplasmin

表6 漿液性腺癌III, IV期における線溶系因子の相関

	t-PA	u-PA	u-PAR	PAI-1	PAI-2
t-PA	1.000	.867	.529	.870	-.161
u-PA	.867	1.000	.738	.984	-.128
u-PAR	.529	.738	1.000	.679	-.018
PAI-1	.870	.984	.679	1.000	-.096
PAI-2	.161	-.128	-.018	-.096	1.000

t-PA vs u-PA $p=0.0012$, t-PA vs PAI-1 $p=0.0011$, u-PA
vs u-PAR $p=0.0204$, u-PA vs PAI-1 $p<0.0001$, u-PAR vs
PAI-1 $p=0.0428$ ($n=9$).

が生じる。このようにして生じたplasminが蛋白分解を促すことによって、組織の破壊、浸潤、転移などの腫瘍細胞の増殖機能が制御されていると考えられている。

一方、PAI-1はplasminogen activatorに対する阻害特異性が最も強く、生体内での線溶系抑制因子の主体であると考えられている⁵⁾。深尾ら⁶⁾はヒト大腸・直腸癌、胃癌組織の腫瘍細胞におけるu-PAおよびPAI-1の発現に関する解析より、u-PAの発現とともにPAI-1が特異的に存在することを報告しており、PAI-1を腫瘍細胞に関与する線溶系抑制因子として重要視しているが、その存在意義は十分に解明されていない。

また、ヒト肺癌由来細胞株において腫瘍細胞の転移能が細胞表面のu-PAR発現量に依存することが示唆されており⁷⁾、u-PARの存在意義も重要であると考えられている。

これらの線溶系因子について、様々な癌種で統計学的解析がなされているが、卵巣癌ではその多彩な組織型や、他の癌種に比して早期に巨大腫瘍に発育する傾向がみられ、癌組織の局在などより統計学的な解析に至っていないのが現状である。

本研究では、悪性卵巣腫瘍におけるこれら線溶系因子の意義について、t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1, PAI-2を定量して統計学的解析を試みた。

まず、悪性卵巣腫瘍患者血漿中の線溶系因子を測定した。Huberら⁸⁾は大腸癌患者の血中u-PAの陽性率を75.5%とし、大腸癌においては腫瘍マーカーとして意義があると報告しているが、本研究での血漿中のt-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2はいずれも低値であった。Saitoら⁹⁾は悪性卵巣腫瘍

において t-PA, u-PA の低値を示したが, PAI-1, PAI-2 も低値であることが示された。

このことより, 卵巣癌患者では末期になると約 4 割が DIC を発症する¹⁰⁾といわれるが, 初期治療時の血漿ではこれらの線溶系因子は未だ変動していないことが示唆され, 初期治療時の血液中の線溶系因子の解析には, より鋭敏な線溶系因子の検索が必要であると思われた。

次に免疫組織染色を行い, t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2 の局在を検索し, いずれも腫瘍細胞に染色性を示すことを明らかにした。その染色性には濃染されるものとそうでないものとが認められた。そこで組織抽出液を精製し, 各線溶因子を定量したところ, 免疫組織染色の強弱と定量した値とがよく相関したため定量値で検討した。

まず, 良性腫瘍と悪性腫瘍で線溶系因子を比較した。悪性腫瘍の t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1 は, 良性腫瘍に比して高値で, 特に u-PA, u-PAR は有意に高値を示した。Kuhn ら¹¹⁾や Schmalfeldt ら¹²⁾は III, IV 期の進行卵巣癌において u-PA, u-PAR の良性腫瘍に対する有意性を示したが, 本研究では I, II 期でも既に良性腫瘍に比して有意に高値であり (u-PA ; $p=0.0001$, u-PAR ; $p=0.0094$), これらは悪性卵巣腫瘍における線溶系促進因子の主体であることが示唆された。また, t-PA について, 深尾ら⁷⁾は文献的考察より腫瘍線溶の主体は u-PA, u-PAR, PAI-1 であるが, t-PA もその receptor の存在の可能性とともに注目される因子であると述べていて, 本研究で悪性卵巣腫瘍における t-PA 高値を示したことより, 今後 t-PA も含めた腫瘍線溶促進因子の検討が必要であると考えられた。PAI-2 について Nakamura ら⁴⁾は胃癌の進行度における有用性を述べているが, Schmalfeldt ら¹²⁾の成績同様, 本研究でも良性, 悪性腫瘍で有意差を認めず, 卵巣腫瘍における PAI-2 の役割については今後さらなる検討が必要であると考えられた。

次に, 悪性卵巣腫瘍の病理組織型別線溶因子の関与について検討した結果, 漿液性腺癌で t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1 が高値の傾向を認めた以外, 特定の傾向を示さなかった。漿液性腺癌以外の組

織型におけるこれらの因子の解析には, 更に症例数を重ねることが必要であると思われた。

FIGO 臨床進行期別に I, II 期と III, IV 期の 2 群間の比較では, t-PA, u-PAR, PAI-1 に差を認めなかったが, u-PA は III, IV 期に高値の傾向を認め, 進行卵巣癌での u-PA の高度の発現が示された。u-PA が高発現のものほど進行癌であることが多いという Ganesh ら¹³⁾の大腸癌組織の検討における報告を卵巣癌でも示唆する結果であった。

そこで線溶系因子の相関分析を行ったところ, 悪性卵巣腫瘍全体 34 例では u-PA と PAI-1 に, III, IV 期の進行癌 15 例のみの検討では t-PA と u-PA, t-PA と PAI-1, u-PA と PAI-1 に強い正相関を認めた。また, 漿液性腺癌 III, IV 期 9 例では t-PA と u-PA, t-PA と PAI-1, u-PA と u-PAR, u-PA と PAI-1 に強い正相関を認めた。これらの成績で最も相関係数の高かったのは, いずれの場合も u-PA と PAI-1 であった。

以上より, 悪性卵巣腫瘍では u-PA が細胞線溶を促進するとともに, 細胞局所での PAI-1 による細胞線溶抑制系の促進, すなわち腫瘍細胞における autocrine regulation が行われていることが考えられ, この作用は進行癌ほど顕著であることが示唆された。なお, PAI-1 の測定値が良性腫瘍より悪性腫瘍で高値の傾向を認めたことより, 悪性腫瘍における PAI-1 の発現は, 正常組織中の細胞由来ではなく, 腫瘍細胞局所での細胞線溶の亢進に対する反応であると考えられた。また, u-PAR も u-PA の発現に強く影響していることが示された。さらに, t-PA は進行癌で u-PA と強い相関を示しており, 細胞線溶における plasminogen activator の主体は u-PA であるが, t-PA も進行癌においては大きく関わっていることが示唆された。

結 語

悪性卵巣腫瘍の原発巣においては良性卵巣腫瘍に比して, t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1 が高濃度に存在していることを示した。また, その主体は u-PA と PAI-1 であることも明らかにした。更に, u-PA, u-PAR, PAI-1 の間に強い正相関を認めることを示した。この結果より, 悪性卵巣腫瘍の細

胞線溶においては線溶系促進因子である u-PA のみが組織破壊, 浸潤, 転移に関わっているのではなく, u-PA の高濃度の発現に PAI-1 の発現が密接に関与していることが示唆され, 腫瘍細胞における線溶系因子の促進系と抑制系の相互作用が統計学的に示された。また, u-PAR が高濃度に発現されることも細胞線溶の促進系に影響を与えるものと考えられた。さらに, FIGO III, IV 期の進行癌において u-PA が高値で, u-PA と PAI-1, u-PA と u-PAR に強い正相関を認めたことより, 悪性卵巣腫瘍では u-PA と PAI-1, u-PAR が悪性度あるいは予後を規定する因子として有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) **Naito H, Eguchi Y, Ueyama H et al**: Localization of urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1,2 and plasminogen of colon cancer. *Jpn J Cancer Res* 86 : 48-56, 1995
- 2) **田中順也**: 胃癌および, 大腸・直腸癌の癌組織中における plasminogen activator inhibitor 1. *近畿大医誌* 15 : 195-207, 1990
- 3) **東山聖彦, 土井 修, 児玉 憲ほか**: 非小細胞肺癌組織におけるプラスミノゲン・アクチベーターの発現に関する免疫組織学的検討. *肺癌* 31 : 309-317, 1991
- 4) **Nakamura M, Konno H, Tanaka Y et al**: Possible role of plasminogen activator inhibitor 2 in the prevention of the metastasis of gastric cancer tissues. *Thromb Res* 65 : 709-719, 1992
- 5) **Kruithof EK**: Report of the meeting of the subcommittee on fibrinolysis. *Thromb Hemost* 56 : 415-416, 1986
- 6) **Fukao H, Tanaka N, Ueshima S et al**: Plasminogen activator inhibitor in stomach and colorectal carcinoma. *Semin Thromb Hemost* 17 : 276-279, 1991
- 7) **深尾偉晴, 松尾 理**: 転移に関する間質成分—プラスミノゲン・アクチベーター—. *臨科学* 29 : 1173-1179, 1993
- 8) **Huber K, Kirchheimer J, Sedlmayer A et al**: Clinical value of determination of urokinase-type plasminogen activator antigen in plasma for detection of colorectal cancer: Comparison with circulating tumor-associated antigens CA19-9 and carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 53 : 1788-1793, 1993
- 9) **Saito K, Nagashima M, Iwata M et al**: The concentration of tissue plasminogen activator and urokinase in plasma and tissues of patients with ovarian and uterine tumors. *Thromb Res* 58 : 355-366, 1990
- 10) **陳 瑞東**: 卵巣悪性腫瘍患者における凝固線溶系の動態と抗凝固線溶療法 of 臨床的意義. *日癌治* 18 : 1863-1872, 1983
- 11) **Kuhn W, Pache L, Schmalfeldt B et al**: Urokinase (uPA) and PAI-1 predict survival in advanced ovarian cancer patients (FIGO III) after radical surgery and platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 55 : 401-409, 1994
- 12) **Schmalfeldt B, Kuhn W, Reuning L et al**: Primary tumor and metastasis in ovarian cancer differ in their content of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and inhibitors types 1 and 2. *Cancer Res* 55 : 3958-3963, 1995
- 13) **Ganesh S, Sier M, Griffioen G et al**: Prognostic relevance of plasminogen activator and their inhibitor in colorectal cancer. *Cancer Res* 54 : 4065-4071, 1994