

(108)

氏名(生年月日)	柿 木 成 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1836号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	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—
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 笠島 武, 川上 順子

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

腫瘍細胞の増殖には細胞周囲の局所的蛋白分解が密接に関わっていることが明らかとなり、細胞の腫瘍化に伴って線溶系因子である urokinase-type plasminogen activator (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きている。本研究では悪性卵巣腫瘍組織における tissue-type plasminogen activator (t-PA), u-PA, u-PA receptor (u-PAR), PAI-1, PAI-2 などの線溶系因子の発現とその臨床的意義について検討した。

〔対象および方法〕

悪性卵巣腫瘍34例, 良性卵巣腫瘍7例, 計41例を対象とした。対象患者の静脈血漿中の t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2 を EIA 法で測定した。また, 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い, これらの局在を検索した。更に初回手術時, 原発巣の凍結組織から抽出液を作製し, t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1, PAI-2 を EIA 法で測定し, 良性腫瘍を対照として臨床的意義を検討した。

〔結果〕

1. 血漿中の t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2 値はいずれも低値であった。
2. 免疫組織染色の結果, t-PA は腫瘍細胞と血管内皮細胞の細胞質, u-PA は腫瘍細胞と周辺の間質細胞の細胞質に染色性を示した。PAI-1 と PAI-2 は腫瘍細胞

の核縁および細胞質に染色性を認めた。

3. 卵巣腫瘍組織抽出液中の u-PA, u-PAR は悪性腫瘍が良性腫瘍に比して高値を示した ($p < 0.0001$, $p = 0.0176$)。t-PA, PAI-1 も高値の傾向を示した。

4. u-PA は FIGO 臨床進行期 III, IV 期で I, II 期に比して高値を示した。

5. 悪性腫瘍で u-PA と PAI-1 ($r = 0.704$, $p < 0.0001$) に強い正相関を認めた。更に III, IV 期では u-PA と PAI-1 ($r = 0.949$, $p < 0.0001$), t-PA と u-PA ($r = 0.760$, $p = 0.0006$), u-PAR と PAI-1 ($r = 0.949$, $p = 0.043$) に強い正相関を認めた。また III, IV 期のうち症例数の多かった漿液性腺癌の検討では u-PA と PAI-1 ($r = 0.984$, $p < 0.0001$), 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 ($r = 0.738$, $p = 0.0204$) に強い正相関を認めた。

〔考察〕

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 が良性腫瘍より悪性腫瘍で高値であったことおよびその局在より, 悪性腫瘍における PAI-1 の発現は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。

〔結論〕

悪性卵巣腫瘍の細胞線溶においては 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 の発現が関与しており、線溶

促進系と抑制系の相互作用を統計学的に示した。また、u-PAR も促進系に影響を与えるものと考えられた。更に、進行癌において u-PA が高値で、u-PA と PAI-1、u-PA と u-PAR に強い相関を認めたことより、これら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。

論文審査の要旨

悪性腫瘍の転移機構には、線溶系が関与することが知られており、胃癌・大腸癌などの消化器癌では浸潤様式との関連が検討されている。悪性卵巣腫瘍は組織型が多様であり、癌の進展や予後にも差が生じるが、その要因として線溶系の意義を検討した。血液中の線溶関連因子には、良性腫瘍との間に差はなかったが、免疫組織学的に悪性群では細胞質・核縁、血管内は細胞等に局在が認められ、進行度とともに染色性が増強した。また、組織抽出液中の定量では、uPA・uPAR・PAI-1 が高値であり、uPA・PAI-1 は漿液性腺癌・明細胞腺癌で特徴的に高値であった。また、tPA も進行癌では uPA と相関して高値となり、進行度との関連が明らかとなった。組織内線溶活性が卵巣悪性腫瘍で悪性度あるいは予後規定因子として有用性のあることを明らかにした学術上、臨床上価値のある論文である。

主論文公表誌

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—

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第12号
1070-1077頁 (平成9年12月25日発行) 柿木成子, 中林正雄, 武田佳彦

副論文公表誌

- 1) ホルモン活性を示した両側巨大卵胞嚢胞の1例。日産婦東京会誌 38(3):255-257 (1989) 柿木成子, 安達知子, 瀧澤 憲, 井口登美子, 武田佳彦, 中林正雄, 坂元正一
- 2) 出生前に診断し得た先天性胆道拡張症の1例。日産婦東京会誌 38(4):407-410 (1989) 柿木成子, 生田雅昭, 佐藤美枝子, 武田佳彦, 高木耕一郎, 岩下光利, 中林正雄, 坂元正一
- 3) 顆粒リンパ球増多症, 特発性副甲状腺機能低下症を合併した妊娠例。日産婦東京会誌 39(4):372-377 (1990) 柿木成子, 原 誠, 松尾明美, 松代直美, 吉井大介, 佐藤美枝子, 武田佳彦, 高

木耕一郎, 岩下光利, 中林正雄, 坂元正一, 大澤真木子, 押味和夫

- 4) 卵巣間質細胞由来良性腫瘍の臨床的検討—悪性腫瘍診断の誤判別を中心として—。臨婦産 44(8):695-702 (1990) 柿木成子, 瀧澤 憲, 村井加奈子, 井口登美子, 武田佳彦
- 5) 婦人科悪性腫瘍化学療法時の白血球減少症に対する Recombinant Human G-CSF の至適投与法に関する検討。Biotherapy 9(6):795-802 (1995) 柿木成子, 瀧澤 憲, 松代直美, 斎藤理恵, 花岡由美子, 佐藤美枝子, 河西 洋, 黒島敦子, 相羽早百合, 井口登美子, 武田佳彦
- 6) Case report of a 69-year-old woman with double cancers: primary yolk sac tumor of the right ovary and primary serous surface papillary carcinoma of the peritoneum (69歳の重複癌の1例—右卵巣卵黄嚢腫瘍と漿液性乳頭状腺癌)。Int J Clin Oncol 1:190-194 (1996) Takizawa K, Kawana T, Kakinoki S, Saito R, Takeda Y