

(68)

氏名(生年月日)	曾 山 鋼 一
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 1913 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 19 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	大腸癌における接着分子 $\beta 1$ インテグリンの検討—血中レベル定量および免疫組織染色について—
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 小林 横雄, 内山 竹彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

$\beta 1$ インテグリンは細胞の細胞外マトリックスへの接着を媒介する接着分子であり、癌の浸潤転移において重要な役割を果たしているといわれている。本研究は大腸癌手術症例の $\beta 1$ インテグリンの血清値測定および免疫組織染色を行い、癌の進行度評価について検討したものである。

〔対象および方法〕

東京女子医科大学第二外科における大腸癌の術前症例 86 例を対象とし、血清 $\beta 1$ インテグリンを測定した。また同時に摘出標本の $\beta 1$ インテグリン染色を 63 例に施行した。血清 $\beta 1$ インテグリンは術前の患者血清を 2 step sandwich EIA 法により測定した。 $\beta 1$ インテグリン染色はパラフィン包埋切片を作製し、酵素抗体法 (ABC 法) で染色した。

〔結果〕

1. 血清 $\beta 1$ インテグリン値

1) 壁深達度別では固有筋層 mp までの群は 659.9 ± 419.9 ng/ml, mp 以上では 4117.7 ± 274.5 mg/ml であり, mp 以上群では有意に低値を示した ($p=0.0024$)。

2) リンパ節転移別でも $n0 \rightarrow n1 \rightarrow n2 \rightarrow n3 \rightarrow n4$ とリンパ節転移が進行するほど有意にインテグリン値が低下した ($p=0.0415$)。

3) リンパ管侵襲別でも $ly 0 \rightarrow 1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ とリンパ節転移同様インテグリン値が低下した ($p=0.0002$)。

4) 組織学的病期別でも Stage I では 683.7 ± 470.8 ng/ml, Stage II では 615.2 ± 525.6 ng/ml, Stage III では

377.5 ± 207.8 ng/ml, Stage IV では 412.3 ± 332.6 ng/ml と進行するほど、血清インテグリン値が有意に低い傾向を示した ($p=0.0142$)。

2. 組織インテグリン染色

インテグリン染色では癌腫の腺管基底膜が正常粘膜と同等の染色性を呈するものを (3+), 染色される部分とされない部分が混在するものを (1+), その中間を (2+), また染色性の認めないものを (-) とした。その結果壁深達度 ($p=0.0021$), リンパ節転移 ($p=0.0001$), リンパ管侵襲 ($p=0.0003$), 静脈侵襲 ($p=0.0266$), 組織学的病期 ($p=0.0001$) においていずれも血清値同様進行するほど癌腫の染色性が低下した。

〔考察および結論〕

各種癌細胞の浸潤、転移におけるインテグリンの動態や役割については諸説あり、まだ一定した見解はない。今回の大腸癌における検討では癌が組織学的に進行するほど血清インテグリンは低値を示し、さらにインテグリン染色においても染色性の低下を示した。この結果について我々は次のように考えた。癌細胞の増殖浸潤、転移までのプロセスではむしろ、基質依存性が失われるため、基質への接着に必要なインテグリン分子の発現は低下し、その結果として血清中および癌腫でのインテグリン発現が減少したものと推論した。

今回の検討から、 $\beta 1$ インテグリン値の測定および組織染色は、大腸癌における進行度評価の指標として役立つものと考えられた。

論文審査の要旨

癌の浸潤転移において、接着分子ファミリーの1つであるインテグリンが注目されている。多種多様のインテグリンのうち $\beta 1$ インテグリンの多くは上皮細胞の細胞外基質蛋白の受容体として機能し、大腸癌の浸潤、転移において重要な役割を果たしている。

本論文では教室での大腸癌患者 86 例を対象に接着分子 $\beta 1$ インテグリンの血清値測定、また同時に摘出標本 63 例にインテグリン免疫組織化学染色を行い大腸癌の進行度評価について検討を行った。

その結果、組織学的に癌の壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、病期がいずれも進行するほど血清インテグリン値が有意に低下した。さらに、インテグリン染色においても同様に癌が進行するほど有意に低い染色性を示した。接着分子 $\beta 1$ インテグリンは大腸癌の進行度評価の指標に役立つものと考えられた。

主論文公表誌

大腸癌における接着分子 $\beta 1$ インテグリンの検討—
血中レベル定量および免疫組織染色について—

日本大腸肛門病学会誌 第52巻 第2号
119-127頁(平成11年2月1日発行)曾山鋼一,
斎藤 登, 亀岡信悟

副論文公表誌

- 1) 消化管アニサキス症の治療経験. 東女医大誌 65 (臨増): 128-132 (1995) 曾山鋼一, 斎藤 登, 金沢裕之, 渡辺金隆, 亀岡信悟, 浜野恭一
- 2) 当科における乳癌穿刺吸引細胞診の成績. 東女医大誌 65(臨増): 174-177 (1995) 曾山鋼一, 木村恒人, 村木 博, 神尾孝子, 加藤孝男, 藤井昭芳, 山本和子, 浜野恭一
- 3) 臍, 胆管合流異常を確認しえた肝内結石合併の先天性胆管拡張症の1例. 東女医大誌 65(臨増):

133-137 (1995) 山竹正明, 白鳥敏夫, 吉野浩之, 八木美徳, 曾山鋼一, 平井栄一, 諸井隆一, 浜野恭一

- 4) 初回手術後8年で再発し, 再切除しえた巨大後腹膜悪性繊維性組織球腫(MFH)の1例. 日臨外会誌 58(11): 2690-2694 (1997) 八木美徳, 白鳥敏夫, 山竹正明, 曾山鋼一, 亀岡信悟
- 5) 食道空腸吻合部再発に対し新型 Polyethylene metallic stent が有用であった1例. 東女医大誌 67 (5): 239-243 (1997) 板橋道朗, 亀岡信悟, 山田葉子, 山竹正明, 小川真平, 藤田竜一, 曾山鋼一, 勝田和信
- 6) Fecal Diversion を要したクローン病直腸肛門病変2例の経験. 東女医大誌 67(3): 135-139(1997) 板橋道朗, 亀岡信悟, 進藤廣成, 大森尚文, 山竹正明, 小川真平, 勝田和信, 藤田竜一, 曾山鋼一