

(52)

| | |
|----------|--|
| 氏名(生年月日) | 三 浦 一 浩 |
| 本 籍 | |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第1897号 |
| 学位授与の日付 | 平成11年1月22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 | 胃癌組織における MMP-2 および TIMP-2 遺伝子の発現と血行性転移に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 高崎 健 (副査) 教授 小林 慎雄, 川上 順子 |

論文内容の要旨

〔目的〕

がん血行性転移の重要なステップの一つに matrix metalloproteinases (MMPs) による基底膜の破壊がある。他方, tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) は MMPs の特異的なインヒビターとして知られている。このように, がんの血行性転移には MMPs, TIMPs の関与が予測されるが, これまでの知見は実験成績に基づくものが多く, 臨床的な検討は少ない。そこで本研究では, 胃癌組織における MMP-2 および TIMP-2 遺伝子の発現を reverse transcribed-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で検索し, その発現がいかに血行性転移に関わっているか検討した。

〔対象および方法〕

対象は, 当施設で切除された進行胃癌 42 例である。その切除組織からがん先進部, 非がん部粘膜(正常粘膜)を採取し, MMP-2 および TIMP-2 mRNA の発現を検索した。

方法は, guanidium isothiocyanate buffer 中でホモジナイズした各組織から, cesium chloride ultracentrifugation 法で細胞内のすべての RNA を抽出し, 逆転写酵素反応を行ってその cDNA を合成した。ついで MMP-2, TIMP-2 のプライマー (MMP-2; 611 bp, TIMP-2; 485 bp) を用い, この cDNA を試料として DNA thermal cycler を用いて PCR 法で増幅した。得られた PCR 産物をアガロースゲル上で電気泳動し, ethidium bromide 染色して特異的なバンドを検出し, mRNA の発現の有無を判定した。そして, その発現状況と深

達度, 組織型, 静脈侵襲, 肝転移など臨床病理学的因子との関連を検討した。

〔成績〕

42 例のうち, MMP-2 mRNA の発現はがん部では 39 例 (92.9%), 非がん部では 27 例 (64.3%), TIMP-2 mRNA の発現は各 32 例 (76.2%), 42 例 (100.0%) みられ, 前者はがん部で, 後者は逆に非がん部で有意に高率であった(各 $p < 0.01$)。胃癌組織は, その間質も含めて多量の MMP-2 を産生するが, TIMP-2 の産生は少ないと解釈できる成績である。そこで, がん部での MMP-2, TIMP-2 mRNA の発現と臨床病理学的諸因子との関係をみたところ, その発現は深達度や組織型とは関連しなかったが, 血行性転移に関連する静脈侵襲, 肝転移との関連がみられた。すなわち, 静脈侵襲との関連では, MMP-2 mRNA の発現は陽性例と陰性例で差はなかったが, TIMP-2 mRNA の発現は陽性例では 52.9%, 陰性例では 92.0% で, 陽性例で有意に低率であった ($p < 0.05$)。肝転移との関連も同じで, MMP-2 mRNA の発現は陽性例と陰性例で差はなく, TIMP-2 mRNA の発現は陽性例では 28.6%, 陰性例では 85.7% で, 陽性例で有意に低率であった ($p < 0.05$)。このように, 静脈侵襲陽性例, 肝転移陽性例のがん部では TIMP-2 mRNA の発現は低下し, MMP-2 mRNA の発現が相対的に過剰であることが判明した。

〔考察および結語〕

間質も含めた胃癌組織における MMP-2, TIMP-2 mRNA の発現は, 胃癌の血行性転移に強く関連すると考えられる。とくに静脈侵襲から肝転移に至る血行性

転移の過程には、胃癌組織における、①TIMP-2の発現低下、②それによる両者の不均衡、つまりMMP-2の相

対的な過剰などが重要な促進因子と考えられる。

論文審査の要旨

癌の転移のメカニズムをダイナミックな観点で検討しようとした研究である。既存の組織を破壊して転移巣が成長するためのステップとして基底膜を破壊するMMPsの作用が必要であるが、一方この作用を抑制するTIMPsの存在も関連してくる。この研究では人の胃癌切除材料を用いて転移との関連についてこの両者の遺伝子発現を検索したものである。

癌部では多量のMMPsが産生されるが相対的にTIMPsの減少が認められ、これらは静脈侵襲、肝転移の率とも相関しており、これらの因子も転移メカニズムに関与していると結論された。大きな岩を崩すための一つの知見である。

主論文公表誌

胃癌組織におけるMMP-2およびTIMP-2遺伝子の発現と血行性転移に関する研究。

日本外科系連合学会誌 第23巻 第4号
636-643頁（平成10年8月25日発行）三浦一浩、小川健治

副論文公表誌

- 1) 大量出血をきたした十二指腸憩室の一例。日消外会誌 22(11)：2709-2712 (1989) 三浦一浩、成高義彦、大石俊典、小川智子、若林敏弘、小豆畑博、大谷洋一、菊池友允、小川健治、梶原哲郎
- 2) 上行結腸結核症の一例。日本大腸肛門病会誌 43(3)：467-472 (1990) 三浦一浩、成高義彦、今村洋、大石俊典、石川信也、島川 武、瀬口雅人、小豆畑博、大谷洋一、菊池友允、小川健治、梶原哲郎
- 3) 胃癌治療における血清 immunosuppressive acidic protein (IAP) 値の臨床的意義—宿主側要因を表す指標として—。日臨外医会誌 54(4)：879-884 (1993) 小川健治、渡辺俊明、勝部隆男、石川信也、平井雅倫、若杉慎司、三浦一浩、成高義彦、矢川裕一、梶原哲郎
- 4) 組織型からみた早期胃癌の検討—印環細胞癌を中心に—。癌の臨 39(3)：261-266 (1993) 小川健

治、矢川裕一、勝部隆男、石川信也、平井雅倫、成高義彦、若杉慎司、三浦一浩、成高義彦、梶原哲郎

- 5) 漿膜下層浸潤胃癌 (ss 胃癌) 分類の問題点に関する検討。癌の臨 39(10)：1103-1108 (1993) 小川健治、勝部隆男、若杉慎司、三浦一浩、渡辺俊明、平井雅倫、石川信也、成高義彦、矢川裕一、梶原哲郎
- 6) 粘膜下層 (sm) 胃癌の臨床病理学的検討—リンパ節転移陽性例の臨床病理像を中心に—。癌の臨 39(15)：1785-1790 (1993) 小川健治、石川信也、勝部隆男、三浦一浩、若杉慎司、渡辺俊明、平井雅倫、島川 武、成高義彦、矢川裕一、梶原哲郎
- 7) Lentinan 腫瘍局所投与に関する検討—投与局所の変化を中心に—。癌と化療 21(13)：2101-2104 (1994) 小川健治、渡辺俊明、勝部隆男、三浦一浩、平井雅倫、若杉慎司、矢川裕一、梶原哲郎、須賀哲也、羽室淳爾
- 8) 胃全摘術における食道空腸器械吻合の検討—術後合併症を中心に—。癌の臨 40(11)：1095-1100 (1994) 小川健治、勝部隆男、平井雅倫、渡辺俊明、若杉慎司、三浦一浩、石川信也、成高義彦、矢川裕一、梶原哲郎