

大庭康司郎 論文内容の要旨

主論文

Expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA), uPA receptor, and PA inhibitors in patients with renal cell carcinoma : Correlation with tumor-associated macrophage and prognosis

(腎細胞癌における urokinase-type plasminogen activator、そのレセプターおよびインヒビターの発現と、腫瘍関連マクロファージ・予後との関係)

Kojiro Ohba, Yasuyoshi Miyata, Shigeru Kanda, Shigehiko Koga,
Tomayoshi Hayashi, Hiroshi Kanetake

The Journal of Urology (in press)

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：金武 洋 教授)

【論文内容の要旨】

緒言

腎細胞癌は泌尿器科領域における主要な悪性腫瘍の1つであり、その24-30%に局所浸潤や遠隔転移が見られると報告されている。腎細胞癌の進展には多くの因子が関与しているが、urokinase-type plasminogen activator (uPA)は、細胞外基質の分解を促進することで癌細胞の局所浸潤や遠隔転移に影響を与えることが知られている。このような uPA の作用の多くはその受容体である uPA receptor (uPAR)を介しており、この uPA と uPAR の相互作用に対して阻害的に働く物質として PA inhibitor (PAI)-1 および PAI-2 の2種類の糖蛋白が知られている。これら PAI は uPA に直接的に、あるいは、uPA と uPAR の複合体に作用することで uPA 活性を調節している。このことから PAI-1 および PAI-2 は癌細胞の進展を抑制すると考えられてきたのだが、PAI-1 が高発現している癌で予後が悪いとする報告もあり、また、PAI-2 の癌組織における意義に関してはほとんど報告されていない。腎細胞癌においては uPA、uPAR、PAI-1 の発現がその進展や予後と関係するという報告と関係しないとする報告があり、また、PAI-2 に関する報告はない。今回、腎細胞癌組織において、uPA system を構成するこれら4因子の臨床病理学的意義や、予後予測因子としての有用性を検討する。また、腎細胞癌の進展に重要な働きをすることが知られている tumor associated macrophage (TAM)が、ある種の癌細胞において uPA system に影響するとの報告があることから、腎細胞癌組織における TAM と uPA system の関

連についても併せて検討する。

対象と方法

1992年から2002年までに腎細胞癌にて手術療法を施行された106例を対象とした。1997年TNM分類に沿って病期分類を行い、細胞核異型度はFuhrman gradeを採用した。病期分類はT分類については2群に分け、核異型度は3群に分類した。ホルマリン固定パラフィン包埋標本においてuPA、uPAR、PAI-1、PAI-2の発現を免疫組織化学的に検討した。また、TAMは抗CD68抗体を用いて同定、測定した。uPA familyについては、染色強度および範囲によって0-6に分類し(immunoreactive score)3以上を陽性とした。またTAMについては400倍視野にて陽性細胞をcountした。

結果

摘出標本の病理組織学的検討では、G1が33例、G2が54例、G3が19例であった。またlow pT stage (pT1 + 2)が72例で、high pT stage (pT3 + 4)は34例であった。また、7例にリンパ節転移を認め、10例に遠隔転移を認めた(1例が重複、16例に転移)。uPA、uPAR、PAI-1、PAI-2は細胞質に発現しており、uPARのみが細胞膜にも発現がみられた。Immunoreactive scoreの平均値はuPAが3.09、uPARが2.22、PAI-1が1.99で、PAI-2は0.56であった。また、すべての因子で、細胞異型度の高い群、転移を有する群でimmunoreactive scoreは有意に高値であった。また、単変量解析でuPA、uPAR、PAI-1が高発現している患者では癌特異生存率の短縮が見られたが、PAI-2との関連は認めなかった。uPA、uPAR、PAI-1の独立した影響を見るためにこれらの因子で多変量解析を行ったところ、PAI-1のみが独立して癌特異生存率に影響していた。また、TAMはPAI-1の発現が高い癌組織で有意に多く発現していた。ただし、生存に関与していた他因子(転移、pT stage、核異型度)を加えたモデルでの多変量解析では、転移の存在のみが有意な独立した予後予測因子であった。

考察

腎細胞癌組織においてuPA systemが悪性度および転移に関連することが示唆された。しかし、その4つの因子のなかで、PAI-2は生命予後との関連が薄いことが示され、PAI-1が唯一独立した有意な予後予測因子であることがわかった。また、PAI-1のみがTAMと関連しており、PAI-1の持つこのような作用の一部にTAMが関連していると推察された。転移を含めたモデルの多変量解析ではuPA systemのいずれの因子も独立した予後予測因子ではなかったが、今回の結果は腎細胞癌患者の治療戦略上有益な情報を与えると思われた。