

山吉隆友学位論文内容の要旨

主論文

Expression of keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7 and its receptor in human lung cancer: Correlation with tumour proliferative activity and patient prognosis

角化細胞増殖因子およびその受容体の肺癌組織における発現：
特に腫瘍増殖活性と予後との関連について

山吉隆友、永安 武、松本桂太郎、阿保貴章、菱川善隆、小路武彦

Journal of Pathology 204 (1):110-118, 2004

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：永安 武)

【緒言】

肺癌は、現在癌死亡原因の上位を占め、いまだ罹患率も上昇中である。早期あるいは治癒切除された症例でも高い確率で再発が生じ、外科的切除に付加する治療法につき様々な検討が行われている。近年、増殖因子とその受容体の発現が癌細胞増殖や血管新生あるいは生命予後に関与していることが知られ、肺癌において **epidermal growth factor receptor** 等に注目した分子治療が一部臨床応用されている。

Keratinocyte growth factor (KGF) は間質細胞から一方向的に上皮細胞に作用する増殖因子で、臓器中肺において最も発現が高く、2 型肺胞上皮細胞の増殖および 1 型上皮細胞への分化を促進するほか、血管新生および発生段階における気管支形成の促進等に関与している。近年 **KGF** およびその受容体である **KGF receptor (KGFR)** が種々の癌組織において過剰発現や発現低下を示し、また胃癌や前立腺癌などでは組織分化度や予後にも関与していることが報告されているが、肺癌組織での **KGF** の関与については詳細な検討が皆無である。本研究では肺癌における **KGF**、**KGFR** の発現を免疫組織細胞化学的に検索し、増殖活性など細胞動態への関与を検討すると共に、予後との関連も検討することを目的とした。

【対象と方法】

1991 年 7 月以降当科にて切除された原発性肺癌 61 例を対象とし、組織型は腺癌 31 例、扁平上皮癌 30 例、分化度は高分化 22 例、中分化 19 例、低分化

20例であった。切除標本の非腫瘍部分を正常肺組織として10例使用した。採取した癌組織をホモゲナイズ後蛋白を抽出し、western blotting に用いた。10%中性緩衝ホルマリンで固定したパラフィンブロックから連続切片を作成し、KGF、KGFR の発現については自作の抗ヒト KGF、KGFR ポリクローナル抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。細胞増殖に関しては Ki-67 抗原の発現をモノクローナル抗体(MIB-1)を用いて免疫組織化学的に検索し、それぞれ KGF、KGFR 発現との関係を検討した。

【結果】

まず western blotting により肺癌組織での KGF (28kD)及び KGFR (116kD)の蛋白の存在を確認した。続く免疫組織化学的検討では非小細胞肺癌全体の 96.7% (59/61 例)で KGF 陽性であり、癌細胞の細胞質に発現を認めた。これに対し KGFR 発現陽性例は 54.1% (33/61 例)で、癌細胞の細胞膜にその発現を認めた。両者の共発現は腺癌の 51.6% (16/31 例)、扁平上皮癌の 56.7% (17/30 例)で陽性であり、腺癌では分化度の低い症例で、逆に扁平上皮癌では分化度の高い症例で有意な増加を示した。腺癌における共発現例では、Ki-67 陽性細胞の割合である labeling index が 32.3%を示し、共発現していない場合の 19.2%に比べ有意に高い増殖能を示すと共に、リンパ節転移例が有意に増加し、5 年生存率も有意に低下していた。なお、対照に用いた 10 例の正常肺組織における KGFR の発現は全て陰性であった。

【考察】

KGF 及び KGFR は非小細胞肺癌の癌細胞で高頻度に発現し、組織型及び分化度と深く関係していた。扁平上皮癌では角化など細胞分化の誘導に作用し、逆に腺癌においては細胞増殖の活性化と関連しており、より未分化あるいはリンパ節転移例で高頻度に発現が認められ、癌の進行に作用していると考えられる。KGF が組織型による作用の相違を生じる機序は現在不明であるが、近年 KGF は肺泡 2 型細胞に対して増殖誘導のみならず、成熟した 1 型細胞への分化促進にも強力に作用しており、この相反する作用が異なる細胞内伝達経路を介して生じる可能性が示唆され、将来機序解明への手掛りとなると思われる。また、今回対照に用いた正常肺組織では KGFR が陰性であったことから、肺泡細胞動態に何らかの変化が生じる際には KGFR が一時的に発現する可能性も示唆された。

更に KGF は VEGF を介して血管新生にも作用する。VEGF に起因する微小血管濃度が肺癌の予後に関与するという報告もあり、腺癌では選択的に KGF が血管新生に作用している可能性もある。以上の知見は KGF と KGFR の発現状態と腺癌の悪性度との関連を根拠付けるものであり、新たな人為制御の分子標的となりえるものと思われる。