

青木 大勇 論文内容の要旨

主論文

Coexpression of Keratinocyte Growth Factor and Its Receptor in Normal
and Prostate Cancer Tissues: Possible Formation of Autonomous
Andromedin Loop

前立腺正常組織と癌組織における角化細胞増殖因子とその受容体の共発現
について；自動的アンドロゲン誘導性上皮増殖回路形成の可能性

青木 大勇、福田 智美、菱川 善隆、中村 充、酒井 英樹、
金武 洋、小路 武彦

掲載雑誌名：ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA 37:379-389, 2004

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)

(緒言)

前立腺癌はアンドロゲン依存性に増殖を来すことが知られているが、その病因については未だ不明な点が多い。角化細胞増殖因子(KGF)はアンドロゲン依存性上皮細胞特異的増殖因子でありこれまで前立腺組織における細胞増殖および分化に対し重要な役割を演じている事が知られている。今回我々は非癌部(正常部位および前立腺肥大症)および前立腺癌のパラフィン切片組織を用いて KGF とその受容体である KGFR の蛋白および mRNA の発現を免疫組織化学的手法にて検討を行った。また同時にアンドロゲン受容体(AR)、Ki-67 の発現についても併せて検討を行った。さらに臨床的に内分泌療法抵抗性となった期間について各症例における KGF、KGFR の発現との関連比較を行った。

(対象と方法)

試料としては41症例の前立腺癌患者(年齢中央値70歳)10%中性緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋前立腺針生検標本を用いた。癌組織の対照として正常前立腺は生検にて癌陰性標本、前立腺肥大症として被膜下摘除標本を用いた。前立腺癌の組織学的分類には Gleason grade を用いた。なお Ki-67 および AR については市販抗体を用い、KGF および KGFR の発現は今回我々が、新たに作成したポリクローナル抗体を用い、酵素抗体間接法によりその発現を検討した。In situ hybridization については T-T ダイマー法を用いた。診断確定後、症例全員に

対して内分泌療法が施行された。

(結果)

1. 抗体の特異性

今回我々が新たに作成したポリクローナル抗体の特異性についてウエスタンブロット法およびペプチド吸収試験を行い特異性を証明した。

2. 免疫組織化学

非癌部(正常部位および前立腺肥大症)組織において、KGF は前立腺間質と上皮細胞の一部に発現を認め、KGFR は前立腺上皮細胞のみに発現を認めた。一方、前立腺癌においては、14 症例において癌細胞自身に KGF および KGFR の共発現を認め、共発現群は非共発現群と比較してグリソンスコア、Ki-67LI と統計学的に有意に相関していたが AR とは相関が認められなかった。

3. In situ hybridization

非癌部(正常部位および前立腺肥大症)組織において KGF の mRNA は前立腺間質のみに発現を認め、KGFR の mRNA は前立腺上皮細胞のみに発現を認めた。免疫組織化学にて共発現を認めた前立腺癌の症例は mRNA でも KGF と KGFR の共発現を認めた。

4. 骨転移と内分泌療法抵抗性までの期間

KGF、KGFR 共発現群は非共発現群と比較して有意に骨転移を有する率が高かった。また内分泌療法抵抗性までの期間についても共発現群が非共発現群よりもその期間が短かった。

(結論)

KGF および KGFR の共発現を認める前立腺癌症例は高い増殖能や骨転移能を有し、さらにホルモン感受性も低い傾向にある。KGF、KGFR の共発現症例はオートクライン機構による自己細胞増殖誘導の可能性が示唆された。