

丸田 大 論文内容の要旨

主 論 文

E1AF expression is associated with extra-prostatic growth and matrix metalloproteinase-7 expression in prostate cancer

E1AF 発現は前立腺癌における被膜外浸潤および matrix metalloproteinase-7 発現と関連している

丸田 大、酒井 英樹、神田 滋、林 徳眞吉、金武 洋、宮田 康好

APMIS : Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica
117(11):791-796, 2009

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：酒井 英樹 教授)

【緒 言】

前立腺癌を含む多くの癌腫において、周囲臓器への浸潤は宿主の生存や QOL へ多大な影響を及ぼす。したがって癌細胞の浸潤や腫瘍増大の制御に関する情報は、特に転移のない症例において、治療戦略を計画するうえで重要となる。

転写因子群 *ets family* の一つである E1AF は、様々な悪性腫瘍で過剰発現し、その発現は腫瘍の浸潤や予後不良性と関連していることが報告されている。その機序として、E1AF は腫瘍周囲の細胞外基質の分解を通して、腫瘍浸潤の重要な役割を果たしている matrix metalloproteinases (MMPs) を制御することにより、腫瘍の進展（特に腫瘍浸潤の初期段階）と関連していると考えられている。しかし、前立腺癌患者における E1AF と MMPs の臨床的意義は明らかにされていない。

今回我々は、前立腺癌における E1AF 発現と MMP-1, -3, -7, -9, -14 の発現およびこれらの発現分布パターンの関連に関して検討を行った。

【対象と方法】

1998～2005年にかけて長崎大学病院にて、限局性前立腺癌として根治的前立腺全摘除術を施行された50例を対象とした（pT4症例、臨床的・病理学的に転移陽性例およびneo-adjuvant療法を施行された症例は除外した）。抗E1AF抗体、抗MMP-1、-3、-7、-9、-14抗体を使用した免疫組織化学染色を行った。E1AF、各MMPsの発現を1視野中の発現細胞数/総癌細胞数×100（%）で半定量化を行い、またその発現細胞の分布パターンについても評価を行った。

【結果】

E1AF発現は主に細胞核で確認され、前立腺癌細胞におけるE1AF発現率（平均値±SD%）は $8.56 \pm 5.22\%$ であり、非腫瘍細胞における $1.17 \pm 0.61\%$ と比較し有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。また、pT3群におけるE1AF発現率は $12.74 \pm 4.80\%$ であり、pT2群の $5.78 \pm 3.31\%$ と比較し有意に高値となっていた（ $p < 0.001$ ）。高Gleason's score（GS）群は低GS群・中間GS群よりE1AF発現率が高くなる傾向があったが統計学的有意差はなく、また同様に診断時の年齢やPSA値による有意差も認められなかった。

MMP-1、-3、-7、-9、-14の発現率はそれぞれ、 $21.7 \pm 4.2\%$ 、 $37.1 \pm 6.2\%$ 、 $32.7 \pm 10.0\%$ 、 $42.8 \pm 6.9\%$ 、 $26.3 \pm 6.4\%$ であった。またE1AFの発現率はMMP-7およびMMP-9の発現率と相関する傾向を示した（各々 $r = 0.47$ 、 $p < 0.001$ および $r = 0.41$ 、 $p = 0.004$ ）。

これらの結果に基づき、MMP-7およびMMP-9発現率をpT3群とpT2群で比較を行ったところ、MMP-7発現率はpT3群（ $38.5 \pm 10.6\%$ ）ではpT2群（ $28.9 \pm 7.5\%$ ）より有意に高値であり（ $p < 0.001$ ）、同様にMMP-9発現率はpT3群（ $51.6 \pm 5.3\%$ ）ではpT2群（ $45.3 \pm 6.8\%$ ）より有意に高値であった（ $p = 0.001$ ）。E1AF、MMP-7、MMP-9の発現率がpT stageと関連していたため、pT stageを含む多変量解析を行ったところ、E1AFはMMP-7のみと有意に関連していることが示された（OR = 5.81、95%CI = 1.27 - 26.59、 $p = 0.023$ ）。

【考察】

今回の結果からE1AF発現はMMP-7発現と関連することが示された。この2つの因子が機能的関連性を有するとは断定できないが、E1AFおよびMMP-7の発現パターンが類似していたという所見はその関連性を支持しているものと考えられた。前立腺癌におけるMMP-7発現の病理組織学的意義に関して、MMP-7過剰発現はin vivoおよびin vitroの双方で癌細胞浸潤・転移に関連しているといういくつかの報告があり、我々の結果もMMP-7発現はpT stageと関連していた。これらの結果に基づき、E1AFは癌の浸潤において重要な役割を果たしていると推測され、前立腺癌における腫瘍進展の治療または予防のターゲットとなり得る可能性が示唆された。