

学位授与番号	医博甲第1330号
学位授与年月日	平成10年11月4日
氏名	山下 要
学位論文題目	EXPRESSION AND TISSUE LOCALIZATION OF MATRIX METALLOPROTEINASE 7 (MATRILYSIN) IN HUMAN GASTRIC CARCINOMAS. IMPLICATIONS FOR VESSEL INVASION AND METASTASIS
論文審査委員	主査 教授 佐藤 博 副査 教授 三輪 晃一 教授 渡邊 洋宇

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) は細胞外マトリックス (Extracellular Matrix, ECM) を分解することにより、癌の浸潤転移に重要な役割を果たしている。マトリライシン (MMP-7) はヘモペキシン様ドメインを欠く構造的に最も短いMMPである。そのECM分解活性は他のMMPsに比べ強力で、癌の浸潤・転移との関連が注目されてきたが、胃癌での詳細な報告は未だない。本研究では胃癌におけるMMP-7の発現と産生を胃癌手術症例42例を材料として検索し、その意義を臨床病理学的に検討した。その成績は以下の如く要約される。

1. 胃癌組織、正常粘膜のMMP-7蛋白分泌量をサンドイッチイムノアッセイ法で測定したところ、胃癌組織では正常粘膜に比べ多量のMMP-7を分泌しており ( $P < 0.01$ )、またintestinal-typeがdiffuse-typeに比較し優位であった ( $P < 0.05$ )。
2. 免疫組織化学法では、MMP-7蛋白は癌細胞に特異的に局在した。免疫組織化学陽性細胞の全癌細胞数に対する比率は、intestinal-type (median = 26%) がdiffuse-type (3%) に比べ高く ( $P < 0.05$ )、さらにリンパ管侵襲陽性例 (12%)、リンパ節転移陽性例 (15%)、静脈侵襲陽性例 (28%)、肝転移陽性例 (49%) が陰性例 (0%, 2%, 6%, 6%) に対しそれぞれ陽性率が高かった ( $P < 0.05$ )。早期胃癌と進行胃癌、腹膜播種の有無では陽性率に差を認めなかった。
3. ウェスタンブロット法では28kDaの潜在型MMP-7、19kDaの活性型MMP-7のバンドを検出した。
4. RT-PCR法、*in situ* hybridization法によるMMP-7 mRNAの検索においても、MMP-7 mRNAは癌細胞特異的に発現し、intestinal-typeに優位であった。

本研究では胃癌における癌細胞特異的なMMP-7産生が、胃癌細胞の脈管侵襲と転移に寄与する可能性が示唆された。さらにintestinal-type、肝転移症例優位であることは胃癌の転移を考える上で非常に興味深く、胃癌転移の分子機序の解明に寄与する労作と評価された。