

学位授与番号	医博甲第1366号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
氏名	北川育秀		
学位論文題目	Expression and tissue localization of membrane-types 1, 2, and 3 matrix metalloproteinases in human urothelial carcinomas		
論文審査委員	主査	教授	井上正樹
	副査	教授	中西功夫
		教授	磨伊正義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

癌細胞の転移、浸潤には細胞接着因子やマトリックス分解酵素が複雑に関係しており、様々な癌組織においてこれらの因子の発現異常が報告されている。基底膜の主成分であるIV型コラーゲンに対して強い分解活性をもつmatrix metalloproteinase-2 (MMP-2) は、周囲の線維芽細胞から非活性型酵素の形で産生され、細胞膜型酵素であるmembrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP) により癌細胞表面で活性化される。本研究では尿路移行上皮癌の臨床検体を用いて、3種類のMT-MMPの発現および組織学的局在について検討した。手術的に摘出された尿路移行上皮癌27例（膀胱癌18例，上部尿路癌9例）と正常移行上皮組織10例を対象とし、逆転写PCR法，サザンブロット法にてmRNAの発現を定量した。定量に関しては3種類のMT-MMP塩基配列を含むプラスミドを用い、至適サイクル数を20サイクルに設定し、検量線を作成した。結果は以下の通り要約される。

- 1) MT1-MMP, MT2-MMP mRNAの発現は正常組織に比べ癌組織で増強していたが、MT3-MMPの発現は癌組織、正常組織とも微量であった。検定にてMT1, MT2-MMPにおいて癌組織と正常組織との間に有意差が見られた。MT3-MMPでは発現に差は認められず、尿路上皮癌においてMT1-MMP, MT2-MMPが重要な役割を有していることが示唆された。
- 2) 腫瘍の臨床病理学的特徴についての検討では、多発例でMT1-MMP, MT2-MMP mRNA発現の有意な増強が認められた。MT-MMPが浸潤に関連する因子であることを考えると、MT1-MMP, MT2-MMPが、尿路内での腫瘍のimplantationに関与している可能性が考えられた。
- 3) MT1-MMPについての免疫組織染色では表在性癌、浸潤性癌に共通して癌細胞特異的に細胞膜が強く染色され、MT1-MMPの腫瘍内局在が示された。

以上、本研究は尿路上皮癌におけるMT1-MMP, MT2-MMPの重要性を初めて証明したものであり、将来の癌治療に関して重要な新知見を寄与すると評価された。