

学位授与番号	医博甲第1370号		
学位授与年月日	平成11年3月31日		
氏名	中田光俊		
学位論文題目	Expression and Tissue Localization of Membrane-Type 1, 2, and 3 Matrix Metalloproteinases in Human Astrocytic Tumors		
論文審査委員	主査	教授	中西 功夫
	副査	教授	佐々木 琢磨
		教授	中 沼 安 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

癌の浸潤・転移に、癌細胞周囲や血管基底膜の細胞外マトリックス (ECM) 分解は必須である。ECM分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 群の中でも、特にMMP-2 (ゼラチナーゼA) は多くのヒト癌組織において癌細胞の浸潤・転移とよく相関することが知られている。MMP-2は、潜在型酵素 (proMMP-2) として分泌され細胞膜上で3種類の細胞膜貫通型MMP (MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP) により活性化される。本研究では、浸潤能の高いヒト神経膠腫組織を用いて、3種類の細胞膜貫通型MMPの発現と局在を調べ、proMMP-2の活性化としての関連性につき検討した。結果は次のように要約される。

1. 正常脳5例と神経膠腫35例 (星細胞腫9例; 退形成性星細胞腫9例; 膠芽腫17例) につき、MMP-2量をイムノアッセイ (EIA) 法で測定すると、退形成性星細胞腫 ($0.021 \pm 0.01 \text{ nmol/g weight}$) と膠芽腫 (0.038 ± 0.023) で正常脳 (0.006 ± 0.003), 星細胞腫 (0.012 ± 0.008) と比較し有意に高値を示した。2. Gelatin zymographyで潜在型MMP-2活性化率を測定すると正常脳, 星細胞腫では活性化型MMP-2を認めず、退形成性星細胞腫 ($5 \pm 4\%$) と膠芽腫 ($15 \pm 6\%$) で有意に上昇していた ($P < 0.01$)。3. MT1-MMPとMT2-MMPのmRNA発現は、それぞれが膠芽腫の100% (17/17例) と71% (12/17例) の症例で認められ、その発現量はMT1-MMPとMT2-MMPで同程度であった。4. proMMP-2活性化率とMT1, 2, 3-MMPの発現量の相関を検討すると、MT1-MMP ($r = 0.893, p < 0.01$) とMT2-MMP ($r = 0.792, p < 0.01$) で正の相関を示し、MT3-MMPとは相関関係を示さなかった。また、MT1-MMP+MT2-MMPとはより高い相関係数 ($r = 0.953, p < 0.01$) を持って正の相関関係を示した。5. MT1-MMPとMT2-MMPの局在をin situ hybridization及び免疫染色を用いて検討すると、共に膠芽腫組織で陽性であり、腫瘍細胞に強く局在した。ウェスタンブロット法により検討すると、MT1-MMPは66kDaの潜在型と60kDaの活性化型が膠芽腫組織に出現した。MT2-MMPも同様に潜在型と活性化型が膠芽腫組織に出現し、それぞれ68kDaと62kDaであった。6. in situ zymography法でゼラチン分解活性の組織内局在を調べたところ、正常脳組織ではゼラチン分解活性を認めず、膠芽腫組織において強いゼラチン分解活性を認めた。また、その分解活性はMMPの特異的なインヒビターであるBB94によって完全に抑制された。

以上より、本研究はヒト神経膠腫のうち特に浸潤能の高い膠芽腫においてはMMP-2産生量が高く、その活性化にMT1, 2-MMPが相加的に作用すること、およびゼラチン分解活性が腫瘍組織に局在することを初めて明らかにしたものであり、脳腫瘍学に貢献する価値ある研究であると評価された。