

学位授与番号	医博甲第1044号		
学位授与年月日	平成4年3月25日		
氏名	木村 顕子		
学位論文題目	肺癌におけるマトリックスメタロプロテナーゼ —その産生,局在と癌細胞の浸潤・転移における役割—		
論文審査委員	主査	教授	中西 功夫
	副査	教授	渡辺 洋宇
		教授	中沼 安二

内容の要旨および審査の結果の要旨

マトリックスメタロプロテナーゼ (MMPs) はほとんど全ての細胞外マトリックス成分を分解する酵素群であることから、癌の浸潤・転移に重要な役割を果たしていると考えられている。本研究は原発性肺癌92症例(腺癌47例, 扁平上皮癌30例, その他の組織型15例)の癌組織と対照組織のMMP-1 (組織コラーゲナーゼ), MMP-2 (72kDaゼラチナーゼ), MMP-3 (ストロムライシン-1), MMP-9 (92kDaゼラチナーゼ)とそのインヒビター (TIMP-1) の免疫組織学的局在と, その組織培養液中に分泌されるMMP-3, MMP-9およびTIMP-1の産生量とゼラチン分解活性を測定し, 癌の浸潤におけるMMPsの役割について検討した。得られた成績は次のように要約される。

1. 免疫組織学的には, MMP-1とMMP-9がそれぞれ68.5% (63/92), 64.1% (59/92)の肺癌症例において癌細胞に陽性であった。癌細胞巢内に占める陽性細胞の比率は, MMP-1, 27.8±33.3%; MMP-9, 12.9±20.5%であった。MMP-2およびMMP-3陽性症例はそれぞれ3.3% (3/92)と5.4% (5/92)で陽性細胞の比率も低かった。TIMP-1は18.5% (17/92)の症例で癌細胞に陽性であったが, 癌巢内の比率は1.2±6.5%と低値であった。
2. 組織培養上清中に分泌されたMMP-9は肺癌組織 (0.29±0.40n mol/g組織重量)と肺炎組織 (0.20±0.22n mol/g)において正常肺組織 (0.12±0.16n mol/g)よりも有意に高値であった (P<0.05)。TIMP-1分泌量は肺癌 (2.77±0.92n mol/g), 肺炎 (3.55±2.38n mol/g)および正常肺 (3.19±2.22n mol/g)の各群間で有意差はなかった。MMP-3は少数の症例において検出されるにすぎなかったが, その場合には対照群に比べて有意に高値であった。
3. ゼラチン分解活性は癌組織 (24.7±46.9u/g組織重量)が正常肺組織 (6.6±12.9u/g)よりも有意に高かった (P<0.01)。
4. ゼラチンサブストレートゲル電気泳動では, 主要なゼラチン分解活性はMMP-9とMMP-2であり, とくにMMP-9が最も強く全症例に認められた。

以上, 本研究は肺癌において, 癌細胞がMMP-1とMMP-9を主に合成・分泌し, TIMP-1との間に不均衡を引き起こしていることを証明したものであり, 癌の浸潤・転移を理解する上で極めて重要な知見を提供した論文であると評価された。