

氏 名	丁 永 増
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2671 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Clinicopathological significance of human macrophage metalloelastase expression in esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌におけるヒトマクロファージメタロエラスターゼ発現の臨床病理学的意義)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 潤 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 今 村 正 之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (緒言)

食道癌の浸潤に MMP 2, 7, 9 が関与していると報告されている。申請者は、食道扁平上皮癌における human macrophage metalloelastase (別名 MMP-12) の発現を調べ、臨床病理学的因子と予後の相関について検討した。

#### (材料と方法)

京都大学腫瘍外科において、1994年から2000年までに切除された食道扁平上皮癌67例と食道扁平上皮癌細胞株 (KYSE series) 21株を対象として Northern Blot 法にて MMP-12 mRNA の発現を解析した。さらに MMP-12 mRNA 発現の由来細胞を確認するために、食道扁平上皮癌67例のうち、12例について in situ hybridization を行なった。

#### (結果)

(1) Northern Blot の結果から、食道扁平上皮癌67例のうち27例において、癌部の MMP-12 mRNA 発現が周辺正常粘膜より高値を示した。MMP-12の癌部/正常部 (T/N) 値は0.76~19.30であった。KYSE-seriesでは Northern Blot 法による MMP-12の発現は認められなかった。

(2) In situ hybridization では、食道扁平上皮癌12例のうち6例で MMP-12 mRNA が陽性であった。この結果は Northern Blot の結果と一致していた。MMP-12 mRNA の局在は in situ hybridization により腫瘍巢の食道扁平上皮癌細胞で均一に求められ、中央部分と辺縁部分の癌細胞では MMP-12 mRNA の発現に差は見られなかった。正常食道扁平上皮、平滑筋細胞および血管内皮細胞では MMP-12 mRNA の発現は認めなかった。

(3) 食道扁平上皮癌67例中、T/N値が1.2以上 (MMP-12 mRNA 発現陽性群) 27例 (40%)、T/N値が1.2未満 (MMP-12 mRNA 発現陰性群) は40例 (60%) であった。腫瘍深達度及びリンパ節転移と MMP-12 mRNA の発現には有意の相関を認めた ( $p < 0.01$ )。その他の臨床病理学的因子と、MMP-12 mRNA 発現には有意の相関は認められなかった。予後の検討では、MMP-12 mRNA 陽性群は MMP-12 mRNA 陰性群に比較し、有意に予後不良であった ( $p < 0.05$ )。しかし多変量解析では MMP-12 mRNA の発現は独立した予後因子ではなかった。

(結論) MMP-12 mRNA 発現は、食道扁平上皮癌の浸潤とリンパ節転移に関係していた。MMP-12 mRNA の発現を抑制することによって、食道扁平上皮癌の進展を制御できる可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

(緒言) 食道癌の浸潤に MMP 2, 7, 9 が関与していると報告されている。申請者は、食道扁平上皮癌における human macrophage metalloelastase (別名 MMP-12) の発現を調べ、臨床病理学的因子と予後の相関について検討した。(材料と方法) 食道扁平上皮癌67例と食道扁平上皮癌細胞株 (KYSE series) 21株を対象として Northern Blot 法にて MMP-12 mRNA の発現を解析した。さらに MMP-12 mRNA 発現の由来細胞を確認させるために、食道扁平上皮癌67例のうち、12

例について in situ hybridization と CD68 免疫組織染色学を行なった。(結果) Northern Blot の結果から、食道扁平上皮癌 67 例のうち 27 例において、癌部の MMP-12 mRNA 発現周辺正常粘膜より高値を示した。KYSE-series では Northern Blot 法による MMP-12 の発現は認められなかった。(2) In situ hybridization では、食道扁平上皮癌 12 例のうち 6 例で MMP-12 mRNA が陽性であった。この結果は Northern Blot の結果と一致していた。CD68 は免疫染色法による MMP-12 mRNA 発現を有するマクロファージに認められた。(3) 食道扁平上皮癌 67 例中、MMP-12 mRNA 発現陽性群は 27 例、MMP-12 mRNA 発現陰性群は 40 例であった。腫瘍深達度及びリンパ節転移と、MMP-12 mRNA 発現に有意の相関を認めた。MMP-12 mRNA 陽性群は MMP-12 mRNA 陰性群に比較し、有意に予後不良であった。しかし多変量解析では MMP-12 mRNA の発現は独立した予後因子ではなかった。(結論) MMP-12 mRNA 発現は食道扁平上皮癌の浸潤とリンパ節転移に関係していた。MMP-12 mRNA の発現を抑制することによって、食道扁平上皮癌の進展を制御できる可能性が示唆された。

以上の研究は食道扁平上皮癌の浸潤とリンパ節転移の解明に貢献し食道癌に治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 15 年 11 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。