

氏 名	いし かわ しん や 石 川 真 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2863 号
学位授与の日付	平 成 17 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 外 科 系 専 攻
学位論文題目	MMP-2 Status in Stromal Fibroblasts, Not in Tumor Cells, Is a Significant Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer (腫瘍細胞を取り巻く間質の線維芽細胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼ2の発現は、非小細胞肺癌において有意な予後因子である)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 三 嶋 理 晃

論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍の浸潤・転移や血管新生においては腫瘍周囲の細胞外基質が分解される必要があり、この細胞外基質分解に関与する多くのマトリックスメタロプロテアーゼ（以下、MMP）が同定されてきた。これらのうち、主な細胞外基質であるコラーゲンⅣを分解する MMP-2 と MMP-9 は、多くの悪性腫瘍の進展に重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、非小細胞肺癌における MMP-2/9 発現の臨床的意義は未だに明らかではない。多くの臨床研究では腫瘍細胞における MMP-2/9 の発現が検討されているが、最近の基礎的検討において腫瘍の進展における腫瘍細胞と間質との相互関係の意義が明らかにされ、腫瘍細胞のみならず間質における線維芽細胞での MMP 発現、特に MMP-2 発現、の重要性が指摘されるようになってきた。そこで本研究においては、非小細胞肺癌における MMP-2/9 発現の臨床的意義を、特に間質での発現に注目して、免疫組織学的検討した。

1985年1月から1990年12月までの間に京都大学呼吸器外科で切除された非小細胞肺癌症例218例（病理病期Ⅰ—Ⅲ期、男性157例／女性61例、腺癌122例、扁平上皮癌77例、その他19例）を対象とした。腫瘍における MMP-2 発現、MMP-9 発現、腫瘍内血管密度、増殖能及び p53 発現を免疫組織学的に検討した。MMP-2 については腫瘍周囲の間質の線維芽細胞における発現も同様に検討した。さらに、TUNEL 法でアポトーシスについても検討した。

まず、腫瘍細胞、腫瘍周囲の間質の線維芽細胞における MMP-2 強発現は、それぞれ54例（24.8%）、132例（60.6%）に見られた。腫瘍細胞における MMP-2 強発現は、扁平上皮癌（13.0%）に比べ腺癌（31.1%）に有意に多く認めた（ $p=0.004$ ）。一方、間質線維芽細胞における MMP-2 強発現は、腺癌（54.9%）に比べ扁平上皮癌（72.7%）に有意に多く認めた（ $p=0.016$ ）。また、間質線維芽細胞で MMP-2 が強発現している腫瘍は、弱発現の腫瘍に比べ、有意に腫瘍内血管密度が高かった（ $p=0.003$ ）。このことは、扁平上皮癌で特に有意であった（ $p=0.002$ ）。腫瘍の増殖能では、間質線維芽細胞で MMP-2 が強発現している腫瘍は、弱発現の腫瘍に比べ、有意に高かった（ $p=0.004$ ）。さらに、間質線維芽細胞で MMP-2 が強発現している症例は、弱発現症例に比べ有意に術後予後不良であり（ $p=0.032$ ）、このことは扁平上皮癌患者で、特に、術後病理病期Ⅰ期の扁平上皮癌患者で顕著であった。多変量解析では、間質線維芽細胞 MMP-2 強発現は扁平上皮癌における有意な予後不良因子であった。しかしながら腫瘍細胞での MMP-2、MMP-9 発現はいずれも有意な予後因子とはならなかった。

以上の結果は、腫瘍細胞ではなく、それらを取り巻く間質の線維芽細胞における MMP-2 の発現は、血管新生と関連し、また、非小細胞肺癌における有意な予後因子であることを示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腫瘍の浸潤・転移では細胞外基質が分解される必要がある。この分解に関与する MMP-2/9 は腫瘍進展に重要である。非小細胞肺癌における MMP-2/9 の意義は未だ不明である。最近では腫瘍と間質との相互関係の意義がいわれ間質線維芽細胞

胞 MMP の重要性が指摘されている。本研究では、非小細胞肺癌における MMP-2/9 発現の意義を特に間質に注目して免疫組織学的に検討した。外科的切除された非小細胞肺癌218例を対象とし、腫瘍細胞 MMP-2/9 発現、間質線維芽細胞 MMP-2 発現、腫瘍内血管密度、増殖能を検討した。腫瘍細胞 MMP-2 強発現は腺癌に有意に多く認められた ($p=0.004$)。一方、間質線維芽細胞 MMP-2 強発現は扁平上皮癌に有意に多く認められた ($p=0.016$)。また、間質線維芽細胞 MMP-2 強発現腫瘍は有意に腫瘍内血管密度が高かった ($p=0.003$)。間質線維芽細胞 MMP-2 強発現例で有意に増殖能が高かった ($p=0.004$)。さらに、間質線維芽細胞 MMP-2 強発現例は有意に予後不良であった ($p=0.032$)。多変量解析では間質線維芽細胞 MMP-2 強発現は扁平上皮癌で有意な予後不良因子であった。

以上の結果から、間質線維芽細胞 MMP-2 発現は血管新生と関連し非小細胞肺癌における有意な予後因子であることが示唆された。

以上の研究は、肺癌の進展機序の解明に貢献し、胸部外科学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17年1月19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。