

氏 名（本籍）	さ とう えい いち 佐 藤 永 一
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 7 0 3 号
学位授与年月日	平成 13 年 3 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	胃癌組織の組織形態形成と胃癌細胞浸潤に対する マトリクス分解酵素発現の意義

(主 査)

論文審査委員	教授 名 倉 宏 教授 堀 井 明
	教授 福 本 学

# 論文内容要旨

## 【背景】

スキルス胃癌には癌細胞のびまん性かつ単離性増殖と癌細胞の強い浸潤性 (diffuse infiltrative growth), 間質結合組織の著明な増生を主要な特徴としている。癌細胞の diffuse infiltrative growth には細胞間の接着をつかさどる E-カドヘリンや  $\alpha$ -カテニンの発現低下が関わり, 間質結合組織の増生のメカニズムについては, 間質増生に関連する増殖因子の関与が想定されている。一方その強い浸潤性には matrix metalloproteases (MMPs) をはじめとする細胞外基質蛋白分解酵素の関与が想定されている。しかし, ヒト癌組織での MMPs の大部分が間質細胞に由来することが示されており, その矛盾点も指摘されている。また細胞外基質蛋白分解酵素は間質結合組織の再構築を司る因子でもあり, その発現が細胞外基質蛋白の代謝回転に関与することが知られている。したがって, 癌組織での細胞外基質蛋白分解酵素の発現については従来の癌細胞の浸潤促進因子としての観点からの考察のみならず, 細胞外基質の再構築の観点も含めた多方面からの解析が必要であり, 特に間質反応に特徴のあるスキルス胃癌について, その観点からの解析が求められている。

## 【研究目的】

スキルス胃癌の間質結合組織の増生機序を明らかにすることを目的とし, ヒト胃癌組織を用い, 細胞外基質蛋白分解酵素である MMP-1, FAP/seprase, CD26 及び MMPs の抑制因子である TIMP-1 並びにマトリックス合成を調べるために I 型コラーゲンの前駆体である type 1 procollagen の発現局在を検索する。さらに細胞外基質蛋白分解酵素の癌組織の発現について, 癌細胞の浸潤促進因子としての観点, および間質結合組織再構築の観点の両面から解析し, それぞれの妥当性を検討する。

## 【研究方法】

免疫組織化学法, 免疫電子顕微鏡法, *in situ* hybridization を用いた。

## 【研究結果】

癌細胞では, 細胞外基質蛋白分解酵素及びその抑制因子のうち, CD26 のみ癌細胞での産生が免疫電子顕微鏡観察と *in situ* hybridization により確認されたが, 他の検索対象については癌細胞での産生は確認されなかった。CD26 の癌細胞での発現は腺管構築が明瞭な癌巣では腫瘍

腺管の内腔面に局限していたが、胞巣構築が乱れるにつれて癌細胞の基底膜側にも観察され、スキルス胃癌の癌細胞では癌細胞膜全面に発現していた。

CD26, MMP-1, FAP/seprase, TIMP-1 は免疫電子顕微鏡観察で癌間質の紡錘形細胞の粗面小胞体での局在を確認し、それら細胞による産生を確認した。それらの発現領域、発現細胞は type 1 procollagen の発現と一致していた。intestinal type の胃癌とスキルス胃癌を比較すると MMP-1 の癌間質および癌先進部での発現がスキルス胃癌で有意に低かった。

### 【考 察】

MMP-1, FAP/seprase, TIMP-1 については癌細胞での産生あるいは局在は確認されず、癌細胞の局所での浸潤促進因子とは考え難い。また同時に CD26 は間質紡錘形細胞での産生が確認され、type 1 procollagen の発現とあわせて、間質結合組織の細胞並びに細胞外基質の代謝回転に関与していると考えられた。MMP-1 の発現がスキルス胃癌で有意に低いことは、スキルス胃癌の高度な結合組織の増生を説明していた。また CD26 は癌細胞に広く発現しており、CD26 の癌細胞での発現は、癌胞巣の構造異型が著しく、より浸潤性が高いと想定されるスキルス胃癌の癌細胞では癌細胞膜全面に認められた。すなわち CD26 は特にスキルス胃癌における癌細胞の局所での浸潤性の高さに関与している可能性が示唆された。

### 【結 論】

本研究では実際のヒト胃癌組織での細胞外基質蛋白分解酵素の発現は部分的に癌細胞の浸潤促進因子として解釈し得るが、すべてがその観点から説明可能ではないことを示した。それについては、癌間質反応としての間質結合組織の再構築という新しい概念を導入することにより、妥当な解釈が与えられた。

## 審査結果の要旨

スキルス胃癌は予後が悪く、その外科的治療にも限界が多く、病理学的には癌細胞のびまん性かつ単離性増殖と癌細胞の強い浸潤性 (diffuse infiltrative growth)、間質結合組織の著明な増生を主要な特徴としている。その癌細胞の diffuse infiltrative growth には細胞間の接着をつかさどる E-カドヘリンや  $\alpha$ -カテニンの発現低下が関わり、間質結合組織の増生のメカニズムについては、間質増生に関連する増殖因子の関与が想定されている。一方その強い浸潤性には matrix metalloproteases (MMPs) をはじめとする細胞外基質蛋白分解酵素の関与が想定されている。しかし、ヒト癌組織での MMPs の大部分が間質細胞に由来することが示されており、その矛盾点も指摘されている。

本研究は、スキルス胃癌の間質結合組織の増生と強い単離性浸潤性増殖の機序を明らかにすることを目的にし、ヒト胃癌組織を用い、細胞外基質蛋白分解酵素である MMP-1, FAP/seprase および CD26, MMPs の抑制因子である TIMP-1, 並びにマトリックス合成を調べるために I 型コラーゲンの前駆体である type 1 procollagen の発現局在を検索した。さらにその観察結果から、細胞外基質蛋白分解酵素の癌組織の発現について、癌細胞の浸潤促進因子としての観点、および間質結合組織再構築の観点の両面から解析し、それぞれの妥当性を検討した。

癌細胞では細胞外基質蛋白およびその抑制因子のうち、CD26 のみ産生が免疫電子顕微鏡観察と in situ hybridization により観察されたが、他については癌細胞での産生は確認されなかった。CD26 の癌細胞での発現は、腺管構築が明瞭な癌巣では腫瘍腺管の内腔面に限局していたが、胞巣構築が乱れるにつれて癌細胞の基底膜側にも観察され、スキルス胃癌の癌細胞では癌細胞膜全面に発現していた。しかし、CD26, MMP-1, FAP/seprase, TIMP-1 は免疫電子顕微鏡観察で癌間質紡錘形細胞の粗面小胞体での局在を確認し、それら細胞による産生を確認した。それらの発現領域、発現細胞は type 1 procollagen の発現と一致していた。intestinal type の胃癌とスキルス胃癌を比較すると MMP-1 の癌間質および癌先進部での発現がスキルス胃癌で有意に低かった。

以上の観察結果から、実際のヒト胃癌組織での細胞外基質蛋白分解酵素の発現は部分的に癌細胞の浸潤促進因子として解釈し得るが、従来からいわれているようには、すべてがその観点から説明可能ではないことを示した。それについては、癌間質反応としての間質結合組織の再構築という新しい概念を導入することにより、妥当な解釈が与えられることが明らかにされた。

本研究は、このようにスキルス胃癌という、胃癌細胞とそれに対する間質反応の機構を解明するに最も良いモデルに注目し、それを形態学的手法を駆使して解明したオリジナリティの高い論文である。将来癌細胞と間質との相互関係から新しいコンセプトにたつて癌治療の開発の手がかりを与えるものと高く評価され学位論文にふさわしいと判定された。