

73 卵巣癌の進展に伴う MMP (matrix metalloproteinase) および TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) の血中動態

愛知医大

成宮尚男、薮下廣光、古谷 博、澤口啓造、
黒木 妙、野口昌良、中西正美

【目的】 Extracellular matrix の分解酵素である matrix metalloproteinase (MMP) とそのインヒビターである tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) の卵巣癌の進展にかかわる役割を明らかにすべく、卵巣癌患者血中の MMP-1、MMP-2、MMP-3、TIMP-1、TIMP-2 を測定するとともに、これらの組織内局在の有無も検討した。【方法】 各 MMP と各 TIMP の血中値は卵巣癌患者 27 例 (I 期 12 例、II 期 1 例、III 期 9 例、IV 期 5 例) の血清を材料とし、one step sandwich EIA 法にて測定した。尚、cut off 値は健常婦人 100 例の M+2SD 値とし、MMP-1 18.9ng/ml、MMP-2 806ng/ml、MMP-3 70ng/ml、TIMP-1 268ng/ml、TIMP-2 70.8ng/ml に設定した。組織内局在は 10 例の原発巣組織を材料とし、PLP 固定し、ABC 法により検討した。【成績】 1) 各血中値の陽性率は、MMP-1 48.1%、MMP-2 14.8%、MMP-3 25.9%、TIMP-1 66.7%、TIMP-2 63.0% であった。また、MMP-1 は、I・II 期群 7.7%、III・IV 期群 71.4%、TIMP-1 は I・II 期群 53.8%、III・IV 期群 78.6% と、ともに病期の進行に伴い陽性率は増加した。なお、III・IV 期群の 57.1% が MMP-1、TIMP-1 とともに陽性、14.2% が MMP-2、TIMP-2 とともに陽性であり、I・II 期群の 46.2% が MMP-1 陰性・TIMP-1 陽性、53.8% が MMP-2 陰性・TIMP-2 陽性であった。2) 10 例中 9 例で MMP-1 の組織内局在を認めたが、TIMP-1 は 1 例しか局在を認めなかった。

【結論】 卵巣癌の進展には、主に MMP-1 と TIMP-1 が関与し、MMP-1 が局所で産生され、これに伴い血中の TIMP-1 が増加し、病巣が進展すると TIMP-1 とともに MMP-1 の血中値も上昇することより、TIMP-1 と MMP-1 の血中動態は卵巣癌の進展を反映する。

74 卵巣癌の転移における urokinase - type plasminogen activator とその receptor および inhibitor の臨床的意義

東女医大

柿木成子、滝沢 憲、菊地愛子、生田雅昭、
中林正雄、武田佳彦

【目的】 悪性腫瘍の増殖、転移には線溶系酵素である urokinase-type plasminogen activator (uPA) とその receptor (uPAR)、および inhibitor である PAI-1 の関与が示唆されている。本研究では卵巣癌の原発巣および転移巣におけるこれらの酵素の関与について検討した。【方法】 卵巣癌 I～IV 期の原発巣および腹膜転移巣より腫瘍組織を採取し、細切、可溶化し、uPA、uPAR、PAI-1 を EIA 法により測定した。また uPA、PAI-1 の局在を免疫組織染色により検討した。

【成績】 良性卵巣腫瘍 (n=5) では uPA 1.0n μ /g (湿重量) 以下、uPAR 21.6 $\pm$ 8.6n μ /g、(平均 $\pm$ SD) PAI-1 17.6 $\pm$ 6.3n μ /g、卵巣癌原発巣 (n=18) では uPA 46.9 $\pm$ 32.5n μ /g、uPAR 61.9 $\pm$ 33.8n μ /g、PAI-1 21.0 $\pm$ 11.2n μ /g であり、uPA と uPAR が高値を示した。一方転移巣 (n=3) では原発巣に比べ、uPA は差がなく、uPAR が 2～3 倍の高値、PAI-1 は 10～20 倍の高値を示した。進行期による差はなかった。免疫組織染色では原発巣では uPA、PAI-1 とともに腫瘍細胞の細胞質に強い染色性が認められたが、転移巣では間質細胞に PAI-1 が強陽性に認められ、原発巣とは異なった染色性を示した。

【結論】 卵巣癌では良性腫瘍に比べて uPA、uPAR が高値を示し、転移巣は原発巣に比べ、uPAR と PAI-1 が高値であった。uPAR は癌細胞の細胞質で発現し、PAI-1 は転移巣の間質に多量に存在しており、これらは転移に促進的に作用している可能性が示唆された。