

氏名	三 枚 史 子		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	第 4864 号		
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学位論文名	Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase in Uterine Endometrial Carcinoma and a Correlation between Expression of Matrix Metalloproteinase-7 and Prognosis (子宮内膜癌における MMP、TIMP の発現および MMP-7 の発現と予後の関係について)		
論文審査委員	主査 教授 石 河 修	副査 教授 荒 川 哲 男	
	副査 教授 平 川 弘 聖		

#### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 Matrix metalloproteinase (MMP) は、いくつかの悪性腫瘍の浸潤・転移に関与することが知られている。また、MMP7 は癌細胞自身より産生されていることが報告されている。われわれは、子宮内膜癌において MMP2, 7, 9 および TIMP 1, 2 の発現を調べ、clinicopathological characteristics について比較検討した。

【方法】 1996 年から 2002 年の間に、大阪市立大学医学部附属病院で初回手術を行った子宮内膜癌患者 256 名中、インフォームドコンセントの得られた 196 症例の組織標本を用い、免疫組織化学染色をおこない MMP 2, 7, 9 および TIMP 1, 2 の発現をしらべた。さらに、子宮内膜癌より生成された細胞 (cell stain) の浸潤能を調べるため、子宮内膜癌細胞株 (KLE) を用いてインベンジョンアッセイを行った。

【結果】 MMP 2, 7, 9 および TIMP 1, 2 腫瘍細胞の細胞質で発現していた。MMP 2, 7 および TIMP 1, 2 は腫瘍細胞の周囲の間質細胞内にも発現を認めた。MMP 2 は臨床進行期、グレードともにその発現に有意な差を認めなかった。MMP 7 はグレードが高くなるにつれて発現が有意に強くなり ( $P < 0.05$ )、MMP 9 および TIMP 1, 2 は発現が弱くなった ( $P < 0.05$ )。インベンジョンアッセイでは、TIMP 1, 2 により子宮内膜癌細胞の浸潤が優位に抑制された ( $P < 0.05$ )。また、MMP 7 が強発現していると有意に無病生存期間が短かった ( $P < 0.05$ )。

【結論】 子宮内膜癌において高いグレード (high grade) での MMP 7 強発現は腫瘍の浸潤・転移に関係し、子宮内膜癌の予後因子と考えられた。

#### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Matrix metalloproteinase (MMP) は、いくつかの悪性腫瘍の浸潤・転移に関与することが知られている。また、MMP-7 は癌細胞自身より産生されていることが報告されている。本研究では、子宮内膜癌において MMP-2, 7, 9 および TIMP-1, 2 の発現を調べ、clinicopathological characteristics について比較検討した。

1996 年から 2002 年の間に、大阪市立大学医学部附属病院で初回手術を行った子宮内膜癌患者 256 名中、インフォームドコンセントの得られた 196 症例の組織標本を用い、免疫組織化学染色をおこない MMP-2, 7, 9 および TIMP-1, 2 の発現を調べた。さらに、子宮内膜癌細胞株 (KLE) を用いて invasion assay をおこない、その細胞浸潤能を調べた。

MMP-2, 7, 9 および TIMP-1, 2 は、腫瘍細胞の細胞質で発現していた。MMP-2, 7 および TIMP-1, 2 は腫瘍細胞周囲の間質細胞内にも発現を認めた。MMP-2 の発現は、臨床進行期および分化度と有意な関連を認めなかった。分化度が低くなるにつれて、MMP-7 の発現は有意に強くなったが ( $P < 0.05$ )、MMP-9 および TIMP-1, 2 の発現は逆に有意に弱くなった ( $P < 0.05$ )。Invasion assay では、TIMP-1, 2 添加により子宮内膜癌細胞の浸潤が有意に抑制された ( $P < 0.05$ )。また、MMP-7 強発現群では有意に無病生存期間が短かった ( $P < 0.05$ )。

以上の結果から、子宮内膜癌における MMP-7 の発現は腫瘍の浸潤・転移に関係し、子宮内膜癌の予後因子と考えられた。

本研究は、子宮内膜癌の予後因子の一つとして MMP-7 の関与を示した先駆的研究であり、子宮内膜癌の新たな治療法開発の基盤となる可能性を有するものである。従って、著者は博士（医学）の称号を授与されるに値するものと判断した。