

F-21 肺腺癌における LYVE-1 mRNA の発現

橋本 博史・尾関 雄一・佐藤 光春・小原 聖勇・松谷 哲行・中岸 義典
津福 達二・尾形 利郎・前原 正明
防衛医科大学校第 2 外科

【目的】LYVE-1 (lymphatic endothelium-specific hyaluronan receptor) は，CD44 のホモログであり，リンパ管内皮に特異的に発現が認められる。今回我々は，肺腺癌における LYVE-1 mRNA の発現を RT-PCR 法で検索し，臨床病理学的因子との関係について検討した。【対象】1997 年から 2001 年に当科で切除した肺腺癌症例のうち検索可能であった 54 例(男性 32 例，女性 22 例，年齢；40～81 歳，平均 64 歳)を対象とした。【方法】肺癌細胞株 5 株及び切除組織の凍結標本から total RNA を抽出し，RT-PCR 法により LYVE-1 mRNA の発現の検索を行い，LYVE-1 シグナルを NIHImage で解析した。正常肺 8 例をコントロールとして，その発現よりも高いものを LYVE-1 高発現，低いものを低発現とし，病理学的因子，脈管侵襲 (ly, v)，予後との関係を検討した。ND 0 症例 (1 例) は n 因子の解析から除外した。統計学的解析は，2 群間の検定には Mann-Whitney U 検定またはカイ 2 乗検定を用い，生存率は logrank 法で検定を行った。p ≤ 0.05 を有意差ありとした。【結果】肺癌細胞株には，いずれも LYVE-1 mRNA の発現を認めなかった。肺腺癌 54 例中 LYVE-1 高発現は 6 例 (11.1%)，低発現は 48 例 (88.9%) であった。各因子との関係は，病期 (I/II/III/IV = 高発現群 0/1/3/2, 低発現群 21/7/18/2, p=0.012), n (n0/n1/n2 = 高発現群 0/1/4, 低発現群 24/9/15, p=0.020), m (m0/m1 = 高発現群 4/2, 低発現群 46/2, p=0.010), v (v0/v1/v2/v3 = 高発現群 0/1/3/2, 低発現群 15/15/16/2, p=0.013) と有意に相関し，ly (ly0/ly1/ly2/ly3 = 高発現群 0/3/1/2, 低発現群 14/20/13/1, p=0.064) と相関する傾向を認めた。また，予後との関係を検討すると，高発現群 6 例中 5 例は癌死しており，低発現群と比較して有意に予後不良であった (p<0.0001)。【結語】肺腺癌切除組織における LYVE-1 mRNA の発現は病期，リンパ節転移，脈管侵襲と相関し，高発現群は予後不良であった。

F-23 ヒト肺癌組織における keratinocyte growth factor (KGF) 並びにその受容体 (KGF-R) の発現と細胞動態

山吉 隆友¹・永安 武¹・角田 順久¹・山下 秀樹¹・松本桂太郎¹
菱川 善隆²・岡 忠之²・綾部 公彦²・小路 武彦²

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍外科；

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 発生分化機能再建講座 動的形態分子解析学分野

【目的】間質細胞から分泌され，一方向的に上皮細胞に作用する KGF は，様々な臓器で上皮細胞の増殖に働いている。人体においては肺で最も高い発現を示し，2 型肺上皮細胞の増殖に加え，血管新生にも作用するとされている。近年種々の癌組織でその受容体である KGF-R とともにその発現が検討されているが，肺については現在皆無である。そこで，本研究では肺癌組織における KGF, KGF-R の発現を免疫組織化学的に検索し，増殖活性と予後への関与を検討した。【方法】1991 年 7 月以降当科にて切除された原発性肺癌 59 例を検討した。組織型は腺癌 30 例，扁平上皮癌 29 例。分化度は高分化 21 例，中分化 19 例，低分化 19 例である。KGF および KGF-R の発現には抗ヒト KGF および KGF-R 抗体 (自作) を用いた。増殖活性は Ki-67 抗原の発現にて検討した。【結果】非小細胞肺癌全体での KGF 発現は 94.9% (56/59 例) で陽性であった。これに対し KGF-R の陽性例は 55.9% (33/59 例) であった。両者の共発現は腺癌の 53.3% (16/30 例)，扁平上皮癌の 58.6% (17/29 例) に認め，腺癌では分化度の低い症例で，逆に扁平上皮癌では分化度の高い症例でこれらを認める傾向であった。腺癌における共発現例では，Ki-67 陽性細胞の割合である labeling index は 32.3% であり，そうでない場合の 19.2% に比べ有意に高い増殖能を示していた。さらに腺癌においては，共発現を認める症例でのリンパ節転移例が有意に増加していた。なお，正常肺組織において，KGF-R は全例で陰性であった。【結論】KGF and/or KGF-R は多くの非小細胞肺癌で発現しており，その発現形態による予後因子としての可能性が示唆された。

F-22 肺野末梢型腺癌における翻訳制御因子 eIF4E 発現の臨床的意義

関 順彦¹・高須太三郎²・西村理恵子³・中田 昌男⁴
佐伯 英行⁴・藤原 義朗¹・梅村 茂樹¹・高田 一郎¹
別所 昭宏¹・江口 研二⁵

¹国立病院四国がんセンター 内科；

²大阪医科大学 第一内科；

³国立病院四国がんセンター 病理部；⁴同 外科；

⁵東海大学 医学部 呼吸器内科

【背景と目的】翻訳制御の異常は細胞増殖や癌化と密接に関連している。我々は翻訳制御因子 eIF4E がヒト肺腺癌において浸潤前病変から非浸潤癌，浸潤癌への進展過程に関与する可能性を報告してきたが，肺癌の進行度や予後に関する報告は未だない。そこで今回は eIF4E が肺腺癌の進行度と予後に及ぼす影響を検討した。【方法】1985 年～97 年までの肺腺癌切除例のうち浸潤癌 120 例(病理病期 1 期 80 例，2-3 期 40 例)を対象に，抗 eIF4E 抗体で免疫組織染色を行った。【結果】eIF4E 強陽性群 (56 例) と弱陽性群 (64 例) で年齢，性別，喫煙歴，腫瘍径，周囲臓器への浸潤・播種，リンパ節転移，病理病期に差を認めない (logistic 回帰分析) が，10 生率は各々 29%，57% であった (p<0.01, logrank)。1 期例でも強陽性群 (36 例) と弱陽性群 (44 例) の背景因子に差を認めないが，10 生率は各々 42%，74% であった (p<0.01)。全例と 1 期例の予後因子解析では共に eIF4E が有意な独立因子であった (各ハザード比 3.3, 2.8)。【総括】翻訳制御因子 eIF4E は肺腺癌の局所進行には影響を及ぼさないが，予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。

F-24 ヒト非小細胞肺癌組織における Maspin タンパク発現の意義について

平井 恭二・小泉 潔・岡田 大輔・川島 徹夫
山岸 茂樹・宮本 哲也・平田 知己・原口 秀司・田中 茂夫
日本医科大学第 2 外科

Maspin は serpin protease inhibitor の 1 つとして知られている。正常乳腺上皮細胞での高発現と乳癌での低発現が報告され，さらに乳癌の進展に対して抑制効果を示すとされている。一方，最近隣癌では正常隣組織で発現が見られなかったのに対し，前癌病変で弱陽性さらに浸潤性腺癌で高い陽性率を示したとの報告もあり，臓器によって異った役割を果たす可能性も示唆されている。ヒト非小細胞肺癌における Maspin タンパク発現の報告は未だ報告されておらず，1998 年～2001 年で切除されたヒト非小細胞肺癌組織 (腺癌 28 例，扁平上皮癌 6 例：IA 期 16 例，III 期 18 例) を対象とし，検討を行った。＜方法＞パラフィン標本切片を用い，Maspin 発現を免疫組織化学的 (LSAB 法) に評価し臨床的検討を行った。陽性細胞 40% 以上を陽性群，40% 未満を陰性群とした。RT-PCR による癌部，非癌部における Maspin mRNA の発現を検討した。＜結果＞免疫組織化学的に正常気管支腺上皮細胞に発現所見を認め，腺癌，扁平上皮癌の癌細胞に強い発現を認めた。III 期肺癌に高い発現率 (88.9% (16/18)) を示したのに対し，IA 期肺癌では 31.3% (5/16) と明らかに発現率は低かった (P<0.01)。癌部，非癌部で Maspin mRNA の発現を認め，癌部における Maspin mRNA の発現の増強が確認された。＜結論＞ヒト非小細胞肺癌での Maspin の発現が確認でき，癌の進展への関与が示唆された。