AMCoR
Asahikawa Medical University Repository http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/

耳鼻咽喉科免疫アレルギー (2001.06) 19巻2号:172～173.

舌・口腔底扁平上皮癌におけるマトリックスメタロプロテアーゼに関する検討

片山昭公, 坂東伸幸, 高原　幹, 今田正信, 林　達哉, 野中聡, 原渕保明

53. 舌・口腔底扁平上皮癌におけるマトリックスメタロプロテアーゼに関する検討

○片山昭公，坂東伸幸，高原　幹，今田正信，林　達哉，野中　聡，原渕保明
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室

Matrix metalloprotainases in tongue and oral base squamous cell carcinoma

Katayama A, Bandoh N, Takahara M, Imada M, Hayashi T, Nonaka S, Harabuchi Y
Dept. of Otolaryngology, Asahikawa Medical College

はじめに

癌の浸潤、転移は、癌細胞が強力なバリヤーとして存在している基底膜を通過して細胞外基質に進展することで始まり、Ⅳ型コラーゲンはこの基底膜の主要構成成分であることが知られている。近年、Ⅳ型コラーゲンに分解活性を持つ酵素である主な matrix metalloprotainase（MMP）である MMP-2、MMP-9 が注目され、癌の浸潤、転移、予後との関連性が報告されている。酵素活性を持たない潜在型 MMP-2 は癌細胞膜上に発現する tissue inhibitor of metalloprotainase-2（TIMP-2）／membrane type 1 matrix metalloprotainase（MTI-MMP）複合体に親和性があり、MTI- MMP-2／MTI- MMP／TIMP-2 複合体を形成し、そこで TIMP-2 と結合していない MT1-MMP によって分解され、活性型 MMP-2 に変換される[1]。このように、TIMP-2 は以上のようにして MMP-2 の活性化に関与している一方、活性型 MMP-2 を不活化する働きを持っていることが証明されている。今回我々は口腔扁平上皮癌早期症例において4種類の MMP 関連蛋白（MMP-9、MMP-2、MTI-MMP、TIMP-2）の免疫染色での発現像を観察し、各々の蛋白発現の間連性、臨床像との関連性を統計学的に検討した。

1. 対象

開学以来当科で治療を行った口腔扁平上皮癌早期症例53例（舌44例、口腔底9例）症例を対象とした。性別は男性41例、女性12例、年齢は42歳～84歳（中央値59歳）、T 分類は T1 が22例、T2 が31例、病理学的分化度は高分化型41例、中分化型10例、低分化型2例、観察期間は5カ月～222カ月（平均値66.8カ月）、一次治療法としてレーザー手術を含む手術単独が22例、手術＋放射線療法が25例、放射線単独療法が6例であった。

2. 方法

生検あるいは手術摘出された組織の10％ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて免疫染色を行った。脱パラフィン後マイクロウェーブによる抗原の賦活化を施し一次抗体として4種類の抗 MMP 関連タンパク抗体（抗ヒト MMP-9、MMP-2、MTI-MMP、TIMP-2 マウスモノクローナル抗体、富士薬品工業社製）を用いた。MMP 関連蛋白の染色強度の判定は、光学顕微鏡下にて3名の験者で行い、以下の如く4段階に分類、スコア化した。癌組織の殆ど全てに濃い染色を認めたものを強陽性＝3、癌組織全体にびまん性に淡い染色を認めたものを中等度陽性＝2、癌組織の一部に淡い染色を認めたものを弱陽性＝1、癌組織にほとんど染色が認められないものを陰性＝0。

3. 結果

MMP 関連蛋白の発現を認めた症例すなわちスコア1～3を示したものは MMP-9（57％）、MMP-2（48％）、MT1-MMP（74％）、TIMP-2（93％）であった。MMP 関連タンパクの発現スコアを Spearman 順位相関検定を行ったところ MMP-2 は、MMP-9、MT1-MMP、TIMP-2 のいずれとも有意な正の相関を認めた。MMP 関連タンパク発現スコアと一次治療後の頸部リンパ節転移、遠隔転移との関連について検定を施行したところ、頸部リンパ節転移群では有意に MMP-9 と TIMP-2 の発現スコアが高値であり、遠隔転移群では有意に

TIMP-2 の発現スコアが高い傾向にあった。MMP 関連タンパク発現と生存率について Kaplan-Mayer 法を用い検討したところ、MMP-9 では、スコア 1 以上の症例がスコア 0 の症例に比して対して、TIMP-2 ではスコア 3 の症例がスコア 2 以下の症例に比して有意に生存率が低下していた（図 1）。また MMP-2 では、スコア 0 の症例は全例生存していた。cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析による予後因子の検討を行ったところ、TIMP-2 発現陽性は独立した予後不良因子であり信頼区間 95% で TIMP-2 発現陽性のものは陰性のものに対して18.3倍の危険率で有意に原病死に至ることが示された。

4. 考察

matrix metalloprotainase は近年癌の浸潤、転移、予後との関連性が報告されている。今回の我々の検討に用いた 4 種類の MMP 関連蛋白のなかで TIMP-2 が頸部リンパ節転移、遠隔転移、生存率にもっとも影響を与えていた。TIMP-2 の発現を検討した過去の報告では、筆者ら同様の結果を得られているものもあるが、TIMP-2 の発現が予後に良好な結果をもたらしているものも存在する。MMP の活性化機構は複雑であり今後さらなる検討が必要であると思われた。

（参考文献）

1) Btler, G.S., Btler, M.J., et al.: The Membrane Type 1 Metalloprotainase "Receptor" Regulates the Concertraction and Efficient Activation of Progelatinase A. J. Biol. Chem. 273: 871-880, 1998.

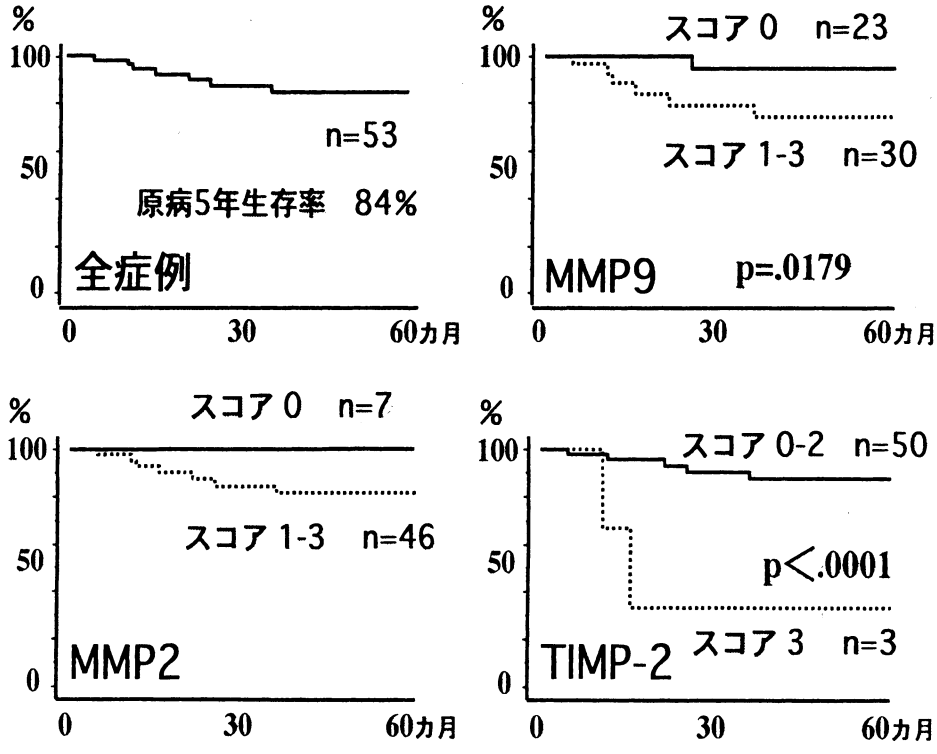

図 1 MMP 蛋白発現スコアと生存率