

Title	Association of maspin expression with the malignancy grade and tumor vascularization in breast cancer tissues.
Sub Title	乳癌組織におけるmaspin蛋白の発現と組織学的悪性度と血管新生との関係についての解析。
Author	北條, 隆
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.35-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0035

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Association of maspin expression with the malignancy grade and tumor vascularization in breast cancer tissues.

乳癌組織におけるmaspin蛋白の発現と組織学的悪性度と血管新生との関係についての解析。

北 條 隆

内容の要旨

Serpin (serin protease inhibitor) familyの一員であるMaspinは癌細胞の浸潤と転移の抑制や血管新生の抑制に関与し、更にp53による発現の制御を受けるといった報告がなされている。Maspinは正常乳腺上皮と乳癌細胞由来の遺伝子を用いたdifferential display法により同定された癌抑制遺伝子の一つである。我々は乳癌組織において、癌細胞周囲に存在する筋上皮細胞でのMaspinの発現の有無と病理学的悪性度、間質での腫瘍血管数、癌細胞でのp53およびc-erbB2の発現パターン、更にMaspinとc-erbB2の発現の有無と5年無病率との相関を検討した。乳癌組織49例を用いて抗Maspin抗体、筋上皮細胞の確認に対し抗平滑筋抗体(SMA)、腫瘍新生血管に対して抗第Ⅳ因子抗体、さらに抗p53および抗c-erbB2抗体を用い免疫染色を行い、顕微鏡下にて反応の有無を確認し検討した。Maspinの筋上皮細胞での発現の内訳は陰性29例、陽性20例であった。癌細胞の周囲間質への浸潤様式と強い相関を認めた。また間質での腫瘍新生血管数はMaspin陰性症例に有意に多く、癌細胞におけるc-erbB2の発現はMaspin陰性症例に多く認められた。しかしMaspinとp53の発現には有意な相関は見られなかった。更に術後5年間の無病生存率と比較したところ、Maspin陽性症例は陰性症例と比較し再発が少ない傾向がみられ、またc-erbB2陰性症例は陽性症例と比較し有意に再発率が少なかった。以上の結果より、腫瘍周囲に存在する筋上皮細胞より産生されるMaspinが腫瘍の増悪に対し抑制的に作用し、腫瘍の周囲間質への進展を制御している可能性が示される。いくつかの研究では、筋上皮培養細胞を用いて、筋上皮細胞が細胞死を誘導する事により乳癌細胞の増殖抑制効果を引き起こすことが証明され、さらに筋上皮細胞の存在が癌細胞の浸潤や転移を抑制している事も示唆している。筋上皮細胞でのMaspinの発現が腫瘍間で差を認める理由としては、Maspin発現抑制に関してMaspin promoter活性を抑制する因子の存在や、promoter領域部分のmethylationなどが考えられる。今回の研究においては、有意差は認めなかったがMaspin陽性症例は陰性症例と比較して、術後5年間の再発症例が少ない傾向が見られた。これらの結果より、筋上皮細胞でのMaspinの発現の有無が乳癌局所での癌の進展や腫瘍血管新生などの病理学的悪性度、さらには術後乳癌の再発に少なからず関与している事が示唆され、今後新たな予後因子としてのマーカーとなる可能性が示された。

論文審査の要旨

本研究では乳癌臨床検体を使用し、癌巣における筋上皮細胞でのserine protease inhibitorであるMaspinの発現様式とその臨床病理学的意義と癌浸潤先進部における血管新生に及ぼす影響について免疫組織染色にて検討した。結果Maspin陽性症例では、腫瘍増殖形式のexpanding patternが有意に多く、周囲間質への浸潤様式との相関が示唆され、さらに新生血管数は有意に少なかった。また、乳癌悪性度指標のひとつであるc-erbB2の発現の低い症例と相関している可能性が示唆された。

審査では、まずMaspin蛋白の正常部と癌部での発現について質問がなされた。免疫組織染色においては、正常乳腺では筋上皮細胞に発現している。また、今までの研究では筋上皮細胞と癌細胞自体にも発現を見ることがあるといわれており、悪性度に従い漸減し高悪性度群や転移巣では完全に消失すると報告されているが、今回の研究では悪性度に関係なく乳癌細胞では発現を見ない症例が大多数であったと回答がなされた。筋上皮細胞に発現しているMaspinと上皮細胞である癌細胞の増殖、また間質での血管新生との関係について問われ、正常組織でのMaspinの主な働きは、乳腺の発生・発育・発達および授乳期においては、乳管局所での乳管上皮の過剰な増殖を抑制することにより恒常性を保つといわれている。従って、癌巣内の筋上皮細胞に発現するMaspinは、乳管局所においてパラクライン的に癌細胞の増殖を抑制している可能性が考えられ、血管新生の抑制については細胞外に分泌されたMaspinがその血管新生抑制作用により血管新生を抑制しているという回答がなされた。Maspinの染色性とmutationとの関係についての質問に対しては、乳癌では、癌の進展に伴いMaspin発現の減少が報告されているが、遺伝子のmutationや欠損は報告されておらず、プロモーター領域のメチル化がその発現や消失に関与していると説明された。乳癌以外の癌種でのMaspinの発現様式について質疑され、Maspinは正常乳腺の筋上皮細胞や前立腺の基底細胞に恒常的に発現され、乳癌や前立腺癌では癌の進展や悪性度に伴い発現が抑制される。一方膵癌や胃癌や卵巣癌では正常組織に発現はなく、癌化に伴って発現が見られるという対照的な現象が報告されているが、それら癌細胞でのMaspinの役割は明らかにされていないと回答された。今回の研究では筋上皮細胞のマーカーとしてanti-human smooth muscle actinを使用しているが、他の筋上皮細胞の抗体であるS100やCD10を使用し検討すべきであったと指摘された。

以上のように、本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているが、乳癌におけるMaspinの役割を解明する手がかりとなる有意な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
病理学 岡田 保典 病理学 坂元 亨字
先端医科学 河上 裕
学力確認担当者: 北島 政樹、岡田 保典
審査委員長: 岡田 保典

試問日: 平成17年 8月 4日