

論文要旨

Expression of BMP-7 in human gastric cancer and its clinical significance

〔 胃癌における BMP-7 の発現とその臨床病理学的重要性の検討 〕

青木 雅也

【序論および目的】

骨形成性蛋白：Bone morphogenetic proteins (BMPs) は TGF-beta superfamily に属し、骨組織だけでなく細胞の恒常性や胎生期の発育にかかわりを持つシグナル伝達分子である。BMPs の一つである BMP-7 は腎臓に強く発現しており、腎臓や眼球の発育・骨格形成に関与していると考えられている。また、最近の研究で BMP-7 は様々な癌で発現し、細胞の分化・増殖・浸潤やアポトーシスとの関連性の報告がある。しかしながら、胃癌での BMP-7 の発現と臨床病理学的因子との関連性を報告した論文はない。今回、我々は胃癌における BMP-7 の発現を観察し、その臨床的意義について検討した。

【材料および方法】

はじめに胃癌細胞株 における BMP-7 mRNA の発現を RT-PCR にて観察した。次いで臨床検体における BMP-7 の発現を免疫組織学的に検討した。

使用した胃癌細胞株は KATOIII, NUGC-4, MKN45, MKN74, MKN7 の 5 種類であった。臨床検体は 1995 年から 2004 年までの 10 年間に当科においてリンパ節郭清を伴う根治切除が行われた胃癌症例のうち、粘膜下層以深の浸潤癌 233 例 (男性 161 例、女性 72 例) を対象とした。年齢は 31 歳から 85 歳 (平均 66 歳) であった。臨床病期分類は胃癌取り扱い規約により分類した。組織型に関しては高分化型胃癌 (papillary, well- differentiated, moderately differentiated tubular adenocarcinoma) 118 例と低分化型胃癌 (poorly differentiated adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma) 115 例の 2 群に分類し、検討した。

免疫組織学的染色；パラフィン固定標本を用い、抗 BMP-7 抗体による免疫染色を ABC 法で行った。染色の評価は 200 倍の顕微鏡にて腫瘍部 10 視野、1000 個 (100 個/視野) の癌細胞の細胞質における BMP-7 の発現を観察して行った。癌細胞の 10%以上が染色されるものを BMP-7 陽性群、10%未満のものを BMP-7 陰性群とした。

統計分析；群間比較は χ^2 検定により行った。生存分析には Kaplan-Meier 法を用い、多変量解析には Cox の比例ハザードモデルを用いた。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結 果】

胃癌細胞株 における BMP-7 mRNA の発現は、肝転移巣由来の細胞株である MKN45 と MKN74 に強い発現がみられた。

免疫組織学的検討では、癌細胞の細胞膜および細胞質に BMP-7 の発現が認められた。BMP-7 陽性群、陰性群は各々129 例 (55%)と104 例 (45%) であった。BMP-7 陽性群は陰性群に比べ、大きい腫瘍径、リンパ節転移、リンパ管侵襲や静脈侵襲が陽性に多く (それぞれ $p=0.01$, <0.01 , <0.01 , <0.01)、組織型では高分化型腺癌で有意に高率であった ($p<0.05$)。また、BMP-7 陽性群は陰性群に比べ予後不良であり ($p<0.01$)、多変量解析にて BMP-7 の発現は術後生存に対する独立した予後因子として選択された ($p<0.01$)。さらに、組織型別に予後を解析した結果、高分化型胃癌症例 (118 例)では BMP-7 の発現で予後に有意差を認めなかったが ($p=0.11$)、低分化型胃癌症例 (115 例)では BMP-7 陽性群が陰性群に比べ有意に予後不良であった ($p=0.01$)。

【結論及び考察】

本研究では免疫組織学的染色により胃癌における BMP-7 の蛋白発現を調べ、臨床病理学的因子との関連性を検討した。BMP-7 は胃癌の進展に伴って高発現しており、特にリンパ節転移や脈管侵襲は BMP-7 陽性群に多く認められた。このことより、BMP-7 はリンパ節転移の予測因子となり、早期胃癌におけるリンパ節郭清の有無などの術式を決定する際に有用な因子となる可能性が示唆された。

また、これまでの報告にある大腸癌や悪性黒色腫、乳癌などと同様に、胃癌においても BMP-7 陽性群は予後不良因子であった。さらに今回の多変量解析では、BMP-7 の発現は胃癌の独立した予後因子として選択された。したがって BMP-7 の発現は胃癌においてすぐれた予後予測因子であると考えられた。

組織型では BMP-7 は高分化型胃癌により多く発現を認めた。BMP-7 により多能性胎児性癌細胞株の分化が促進されたという報告や、BMPs の一つである BMP-4 が大腸癌幹細胞の分化を誘導したという報告もある。BMPs はその signaling pathway の活性化により細胞の分化を促進していると考えられるが、その signaling pathway は細胞内外の様々な因子により制御されており、さらに TGF-beta signaling pathway などの他の pathway とも関連している。今回の研究で低分化型胃癌において BMP-7 を高発現しているものは予後不良であった。この群は BMP-7 を高発現しているにもかかわらず分化が抑制されている群であり、BMP-7 signaling pathway を抑制する因子が関与していることも考えられた。

今回の研究により胃癌細胞における BMP-7 の自己分泌・傍分泌のループによってその進展が制御されていると考えられた。BMP-7 はリンパ節転移や予後の予測因子として使用することができる可能性がある。BMP-7 の signaling pathway の活性化は細胞内外より制御されており、胃癌におけるその制御のメカニズムをさらに研究する必要がある。