

原 著

胸部食道癌組織における matrix metalloproteinase-2の 発現とその臨床的意義

久留米大学第1外科, 同 第2病理*

島 一郎 掛川 暉夫 山名 秀明
藤田 博正 笹栗 靖之* 森松 稔*

食道癌における matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の発現を免疫組織学的に検索し, その臨床的意義について検討した。対象は術前未治療の胸部食道癌89例 (表在癌47例, 進行癌42例) で, パラフィン包埋切片を使用し, MMP-2のポリクローナル抗体を用いて免疫組織化学染色により検討し, 以下の結果を得た。1. 非癌部正常食道上皮では MMP-2は全例陰性であった。2. 癌部では28例(31.5%) に発現を認め, 腫瘍先進部や癌巣辺縁に強い発現を認めた。3. MMP-2発現と臨床病理学的諸因子との検討では, 深達度 ($p < 0.05$), 脈管侵襲 ($p < 0.01$), 腫瘍先進部浸潤形式 ($p < 0.05$), 術後再発 ($p < 0.01$) との間に有意な関連が認められた。

以上より MMP-2は食道癌の浸潤・転移に深く関与していることが示唆され, 細胞外マトリックス分解酵素からみた癌腫の悪性度指標となりうるものと考えられた。

Key words: esophageal cancer, matrix metalloproteinase-2, type IV collagenase, extracellular matrix, metastasis

はじめに

悪性腫瘍は浸潤, 転移という特異な能力を有しているが, 癌細胞が浸潤・転移するためには基底膜を破壊し, 続いて癌細胞の原発巣よりの離脱, 脈管系へ進入, さらに脈管系を受動的に運ばれて末梢管腔の塞栓ないし管腔側壁へ接着し, 再び管腔外へ脱出して, 分裂増殖するといった一連の過程が推測されている¹⁾。この過程には, 細胞の運動性や接着性, 細胞外マトリックスの分解という能力が不可欠であるが, 基底膜や細胞外マトリックスを分解する protease は, 浸潤転移の第1段階として重要な役割を演じていると考えられている^{2)~4)}。なかでも matrix metalloproteinase-2/type IV collagenase (MMP-2)^{5)~7)}は, 基底膜の主構成成分である type IV collagen を特異的に分解し, 癌の浸潤・転移能との高い相関性が報告されている。しかし, これらの報告の多くは in vitro による実験結果に基づくものが多く, in vivo において検討したものは比較的少ない^{8)~10)}。そこで今回われわれは, 生物学的悪性度が

高いとされる食道癌において, 免疫組織学的手法を用いて MMP-2の発現とその臨床的意義に関して検討した。

対象および方法

術前未治療で, 食道の全剖病理組織の詳細な検索を施行した胸部食道癌89例 (表在癌47例, 進行癌42例) を対象とし, MMP-2の発現と組織病理学的所見, リンパ節転移, 組織学的進行度, 術後再発に関して検討を行った。

1) MMP-2の免疫組織学的染色

MMP-2の発現は既報のごとく¹¹⁾, 通常のホルマリン固定後にパラフィン包埋したブロックを用い, ABC法¹²⁾にて免疫組織化学染色を行い検索した。まず, 切片を脱パラフィンした後, 0.3% H₂O₂水溶液にて内因性ペルオキシダーゼ反応を阻害し, さらにブロッキング用血清 (ウサギ正常血清) を20分間反応させ, 非特異的反応を阻止した。次にヒトリウマチ滑膜細胞より抽出, 精製した proMMP-2をヒツジに免疫化して作成し, リン酸緩衝液 (PBS) で400倍に希釈した抗ヒト proMMP-2ポリクローナル抗体¹³⁾を1次抗体として, 4℃にて1晩反応させた。2次抗体はビオチン化ウサ

ギ抗ヒツジ IgG を用い60分間反応させ、さらに ABC 試薬 (Vector 社) と60分間反応させた。発色は3,3 diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) にて行い、癌巣が明瞭に染色された癌腫を MMP-2発現陽性と判定した。

2) 組織病理学的検討

食道癌取扱い規約¹⁴⁾に基づき、深達度、組織型、脈管侵襲に関して検討を行った。脈管侵襲は hematoxylin-eosin (HE) 染色、elastica Van Gieson (EVG)染色を参考として、4段階に分類した。すなわち、脈管侵襲がないものを ly_0 もしくは v_0 、脈管侵襲が1~2個あるものを ly_1 もしくは v_1 、3~4個あるものを ly_2 もしくは v_2 、5個以上あるものを ly_3 もしくは v_3 とした。

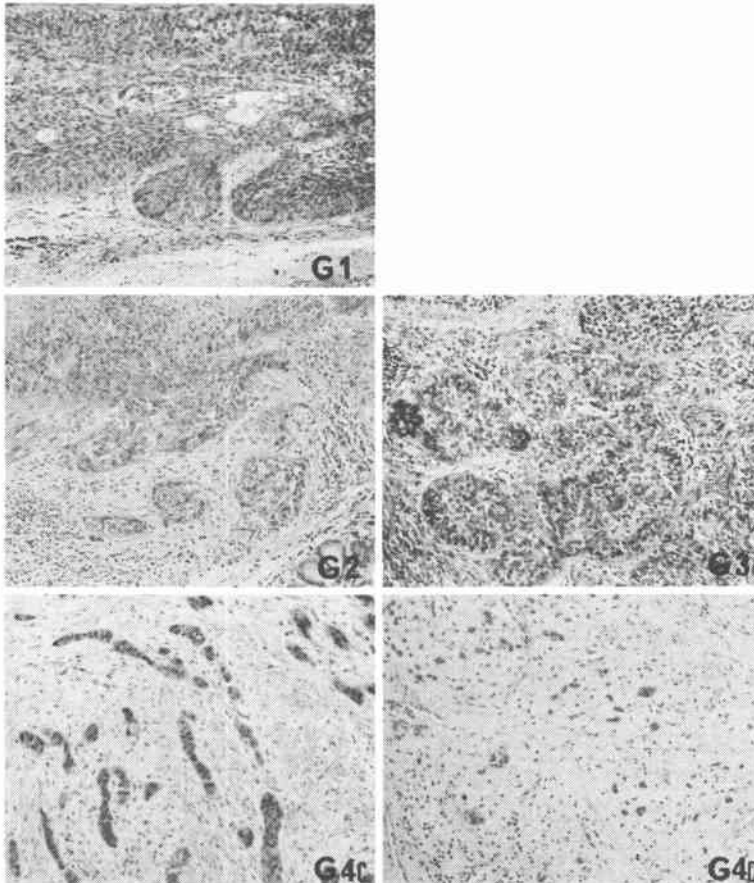
3) 癌の浸潤形式

発育先進部における癌腫の浸潤形式を、食道癌取扱い規約の増殖様式と浸潤度 (INF) に組み合わせたものに相当すると思われる山本・小浜の浸潤度分類¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾を応用し、これに準じて検討した。すなわち、grade 1 (G1) は膨張型で、 $INF\alpha$ 相当、grade 2 (G2) は中間型で、 $INF\beta$ 相当、grade 3 (G3) は浸潤型で $INF\beta$ 、grade 4はさらに cord like pattern (G4C) と diffuse type (G4D) に亜分類し、前者は癌細胞が索状に配列し、 $INF\gamma$ に相当、後者は scirrhous に浸潤増殖するものとし、G1, G2を非浸潤型、G3以上を浸潤型とした (Fig. 1)。

4) 統計学的検定

χ^2 検定により有意差を検定し、 $p < 0.05$ を有意差あ

Fig. 1 Invasion mode at the marginal area of the tumor. G1: well defined borderline, G2; less marked borderline, G3; group of cells, no distinct borderline, G4C; diffuse invasion of cord-like type, G4D; diffuse invasion of scirrhous type (HE, $\times 40$)



りと判定した。

結 果

1. MMP-2の発現頻度

89例中28例(31.5%)にMMP-2の発現を認めた。癌部では癌細胞の胞体が明瞭に染色された。癌胞巣では胞巣中心部よりも辺縁部に(Fig. 2B), また、腫瘍全体からみると先進部あるいは辺縁部の小型索状胞巣に、陽性細胞を多く認めた。一方、非癌部健常食道上皮は陰性、あるいは基底層から傍基底層がわずかに染色される程度であった(Fig. 2A)。

2. 組織学的進行度(stage)とMMP-2の発現

stage IVでは56.2%にMMP-2の発現を認めたが、stageとMMP-2の発現との間には有意な関連性はみられなかった(Table 1)。

3. 深達度とMMP-2の発現

ep癌(2例), mm癌(13例)では全例MMP-2の発

Fig. 2 Immunoreactive MMP-2 expression in esophagus. Light micrographs indicate negligible expression of MMP-2 in normal esophageal epithelium (A, ×20), and MMP-2 expression in squamous cell carcinoma (B, ×100).

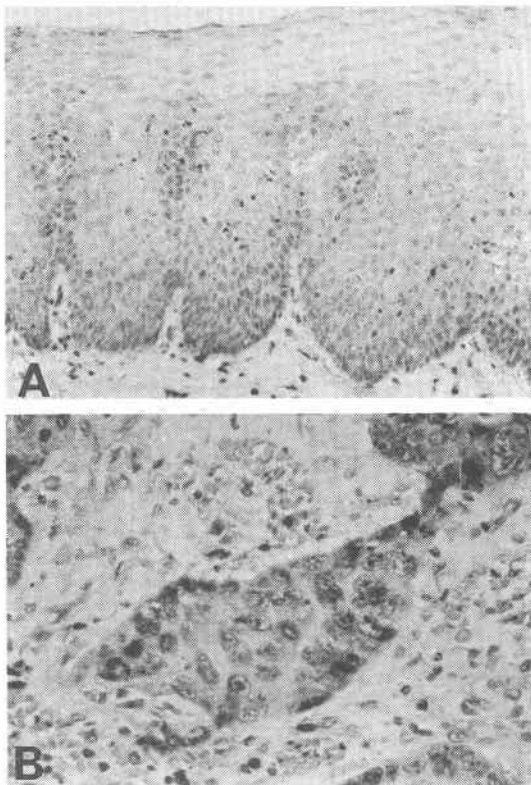


Table 1 Correlation between MMP-2 expression and histologic stage in esophageal carcinomas (%)

Histologic stage	No. of MMP-2 negative cases	No. of MMP-2 positive cases	Total
0	28(82.4)	6(17.6)	34
I	2(50.0)	2(50.0)	4
II	4(80.0)	1(20.0)	5
III	18(66.7)	9(33.3)	27
IV	9(47.4)	10(52.6)	19

Table 2 Correlation between MMP-2 expression and depth of invasion in esophageal carcinomas (%)

Depth of invasion	No. of MMP-2 negative cases	No. of MMP-2 positive cases	Total
ep	2	0	2
mm	13	0	13
sm	23(71.9)	9(28.1)	32
mp	8(72.7)	3(27.3)	11
a ₁	1(50.0)	1(50.0)	2
a ₂	11(45.8)	13(54.2)	24
a ₃	3(60.0)	2(40.0)	5

(p<0.05)

現を認めなかった。一方、sm癌では28%(9/32例)に、mp癌では27.3%(3/11例)、a₁以上では51.6%(16/31例)と、深達度が高度になるほどMMP-2の発現頻度は増加し、両者の有意な関連性が認められた(p<0.05)(Table 2)。

4. 組織型とMMP-2の発現

89症例中85例が扁平上皮癌であった。これらを分化度別にみると、高分化型では35.7%(10/28例)、中分化型では27.7%(13/47例)、低分化型では50.0%(5/10例)と、低分化型にMMP-2の発現を多く認めたが、組織型とMMP-2の間には有意な関連性はみられなかった。なお、癌肉腫(3例)、未分化癌(1例)ではMMP-2の発現はみられなかった(Table 3)。

5. リンパ管侵襲とMMP-2の発現

ly₀では9.1%(3/33例)、ly₁では35.5%(11/31例)、ly₂では41.2%(7/17例)、ly₃では87.5%(7/8例)と、リンパ管侵襲程度とMMP-2の発現との間に有意な相関性が認められた(p<0.01)(Table 4)。

6. 静脈侵襲とMMP-2の発現

v₀では13.5%(5/37例)、v₁では34.5%(10/29例)、v₂では55.6%(8/14例)、v₃では55.6%(5/9例)と、静

Table 3 Correlation between MMP-2 expression and histologic type in esophageal carcinomas

Histologic type	No. of MMP-2 negative cases	No. of MMP-2 positive cases	Total
Well Mode	18(64.3)	10(35.7)	28
Poor	34(72.3)	13(27.7)	47
Others	5(50.0)	5(50.0)	10
Carcinosarcoma	4(100.0)	0(0.0)	4
Undifferentiated carcinoma	3	1	

(%)

Table 4 Correlation between MMP-2 expression and lymphatic invasion in esophageal carcinomas

Lymphatic invasion	No. of MMP-2 negative cases	No. of MMP-2 positive cases	Total
ly ₀	30(90.9)	3(9.1)	33
ly ₁	20(64.5)	11(35.5)	31
ly ₂	10(58.8)	7(41.2)	17
ly ₃	1(12.5)	7(87.5)	8

(p<0.01)

Table 5 Correlation between MMP-2 expression and blood vessel invasion in esophageal carcinomas

Blood vessel invasion	No. of MMP-2 negative cases	No. of MMP-2 positive cases	Total
V ₀	32(86.5)	5(13.5)	37
V ₁	19(65.5)	10(34.5)	29
V ₂	6(44.4)	8(55.6)	14
V ₃	4(44.4)	5(55.6)	9

(p<0.01)

脈侵襲においても MMP-2発現との間に有意な関連性が認められた (p<0.01) (Table 5).

7. 浸潤形式と MMP-2 の発現

非浸潤型は33例 (G1: 7例, G2: 26例), 浸潤型は54例で (G3: 26例, G4C: 28例, G4D: 2例)であった. MMP-2の発現は, 非浸潤型である G1では14.3%, G2では11.5%であったが, 浸潤型である G3では38.5%, G4Cは42.9%, G4Dでは100%と, 発育先進部浸潤形式と MMP-2の発現には有意な関連性が認められた (p<0.05) (Table 6).

8. リンパ節転移と MMP-2 の発現

リンパ節転移陽性44例中, 16例 (57.1%) に MMP-

Table 6 Correlation between MMP-2 expression and mode of invasion in esophageal carcinomas

Mode of invasion	No. of MMP-2 negative cases	No. of MMP-2 positive cases	Total
G1	6(85.7)	1(14.3)	7
G2	23(88.5)	3(11.5)	26
G3	16(61.5)	10(38.5)	26
G4C	16(57.1)	12(42.9)	28
G4D	0(0.0)	2(100)	2

(%)

(p<0.05)

Table 7 Correlation between MMP-2 expression and lymph node metastasis in esophageal carcinomas

Lymphnode metastasis	No. of MMP-2 negative cases	No. of MMP-2 positive cases	Total
n ₀	33(73.3)	12(26.7)	45
n ₁	5(83.3)	1(16.7)	6
n ₂	15(71.4)	6(28.6)	21
n ₃	4(36.4)	7(63.6)	11
n ₄	4(66.7)	2(33.3)	6

(%)

Table 8 Correlation between MMP-2 expression and post-operative recurrence

	MMP-2 positive	MMP-2 negative
No. of patients	9 cases	12 cases
Incidence	14.8%	42.9%
Mode of Recurrence		
Hematogenic	4 cases(44.4%)	4 cases(33.3%)
Lymphnodes	6 cases(66.7%)	6 cases(50.0%)
Local	0 cases(0.0%)	2 cases(16.7%)

2の発現を認めたが, リンパ節転移と MMP-2の発現との間には統計的に有意な関連性はみられなかった. しかし, リンパ節転移を認めた MMP-2発現例16例中9例 (56.3%) が n₃以上の高度遠隔転移例であったのに対し, 非発現例のそれはわずか8例 (28.6%) であった (Table 7).

9. 術後再発と MMP-2 の発現

術後再発は21例に認められ, MMP-2発現例が12例, 非発現例は9例であった. 再発率からみると MMP-2発現例では42.9%, 非発現例ではわずか10.1%で, MMP-2発現例の再発率が有意に高値を示した (p<0.05). 一方, 再発形式では MMP-2発現例, 非発現例

との間に差は認められなかった (Table 8).

考 察

Matrix metalloproteinase (MMP)¹²⁾とは、 Zn^{2+} 依存性で、 Ca^{2+} や Mg^{2+} により活性化され、EDTAやtissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)などにより阻害される一群の酵素で、癌の浸潤転移に深く関与するといわれている。なかでもMMP-2は、type IV collagenaseとも呼ばれ、Liottaら¹⁷⁾が基底膜のtype IV collagenを特異的に分解し、癌細胞に存在することを証明し、さらにmouse melanomaとT241 sarcoma由来の高肺転移株 (pulmonary metastasis of the T241 sarcoma: PMT sarcoma)を用いた実験¹⁸⁾から本酵素活性と転移能との相関性を明らかにして以来、多くの報告がなされている。そこで、パラフィン包埋切片を用いて免疫組織化学的染色を行い、in vivoにおける食道癌のMMP-2発現とその臨床的意義について検討した。

非癌部食道扁平上皮では、MMP-2は陰性もしくは基底層から傍基底層にかけてわずかに染色される程度であった。D'Erizzoら⁸⁾は乳癌、大腸癌の凍結切片を用いて、Hewittら¹⁰⁾は大腸癌の凍結切片を用いてtype IV collagenaseの発現を検討しているが、非癌部正常上皮ではわれわれと同様にいずれも陰性であったと報告している。一方、今回の検索で、癌部では89例中28例(31.5%)にMMP-2の発現を認めた。MMP-2は癌細胞の胞体内が明瞭に染色されたが、病巣内のすべての癌細胞が染色されることは少なく、癌先進部の索状、あるいは小型癌胞巢の、しかも胞巢の辺縁部に強く発現する傾向が認められた。Garbisaら¹⁹⁾も、乳癌組織で検討した結果、癌の辺縁や浸潤部位にtype IV collagenaseを多く認めたと報告しており、周囲組織を破壊・浸潤する過程において、癌細胞がMMP-2をより活発に産生分泌していることを強く示唆するものと考えられた。一方、Hewittら¹⁰⁾は大腸癌の免疫組織学的検索の結果、癌細胞自身よりも癌胞巢周囲に多くのcollagenaseの発現を認めたことから、胞巢周囲の間質細胞と癌細胞との相互作用により、間質細胞から分泌されたのではないかと推察している。癌胞巢辺縁部は癌細胞と間質系細胞とが直ちに接する点で、間葉系細胞である線維芽細胞²⁰⁾や血管内皮細胞²¹⁾が腫瘍細胞と同様にMMP-2を産生分泌し、また、間質に浸潤したマクロファージやリンパ球が腫瘍細胞に作用しcollagenaseの産生や活性を誘起することが指摘されている^{22)~24)}。最近では、乳癌細胞が肥満細胞を介して線

維芽細胞のcollagenase活性を増強させたという報告²⁵⁾もあり、癌細胞-間葉系細胞の細胞間相互作用に関する研究は新しい展開を見せている。しかし、多くの悪性腫瘍^{26)~29)}においてMMP-2の産生が報告されており、今回のMMP-2の免疫組織学的検索においても癌細胞の胞体が明瞭に染色された。さらにわれわれは、in vitroで食道のヒト扁平上皮癌培養細胞が本酵素を産生分泌することを、Western blot法ならびにgelatin zymogramより報告 (著者らが第36回日本消化器外科学会、第80回日本病理学会にて発表)してきた。これらの結果から推察すると、食道癌においても癌細胞自身がMMP-2を産生分泌しているものと考えられた。しかし、MMP-2の産生、活性化に関する機序はいまだ不明な点も多く、増殖因子やcytokineとともに癌細胞-間質系細胞を介した相互作用も深く関与しているものと考えられる。

さて、MMP-2の発現と臨床病理学的諸因子との関係を見ると、深達度 ($p < 0.05$)、脈管侵襲 ($p < 0.01$)、腫瘍先進部浸潤形式 ($p < 0.05$)、術後再発 ($p < 0.01$)との間に有意な関連を認めた。

深達度では、粘膜下層 (sm) 以上に浸潤した癌の30~50%にMMP-2の発現を認め、脈管侵襲では、 ly_0 および v_0 ではMMP-2の発現は10%前後ときわめて低いが、高度脈管侵襲例、とくに ly_3 では87%と高頻度にMMP-2が発現していた。癌の浸潤度からの検討では、癌の発育先進部の索状、あるいは小型癌胞巢にMMP-2の発現を強く認め、リンパ節転移では有意差はないものの、MMP-2発現例では n_3 (+)以上の遠隔転移陽性例が50%を占めていた。以上の結果から、sm以上に浸潤した食道癌では、癌先進部においてMMP-2を活発に産生分泌し、周囲組織を破壊・浸潤、さらに脈管基底膜を破壊して転移するという一連の浸潤・転移メカニズムが想定され、MMP-2がその過程に深く関与していることが示唆された。また、言い換えれば、MMP-2の発現が認められた癌腫は、浸潤傾向が強く、脈管侵襲をきたしやすい形質を獲得したきわめて生物学的悪性度の高い癌腫と考えられ、治療方針の決定や術後の経過観察において、より一層の配慮が必要であると思われる。

近年、細胞核DNA量や増殖因子、細胞動態などさまざまな方面より癌細胞の生物学的特性や悪性度が検討されるようになってきたが³⁰⁾、MMP-2は細胞外マトリックスを直接分解・破壊し、癌の浸潤・転移に関与する重要な酵素と考えられ、しかも通常のパラフィン

包埋標本でも検索が可能であることから、臨床的にも有用な悪性度指標となりうることが示唆された。

文 献

- 1) Hart IR, Goode NT, Wilson RE: Molecular aspects of the metastatic cascade. *Biochem Biophys Acta* 989 : 65-84, 1989
- 2) Herlyn M, Malkowicz SB: Biology of diseases. Regulatory pathways in tumor growth and invasion. *Lab Invest* 65 : 262-271, 1991
- 3) Liotta LA: Tumor invasion and metastasis—Role of the extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res* 46 : 1-7, 1986
- 4) Eisenbach L, Segal S, Feldman M: Proteolytic enzymes in tumor metastasis. I. Plasminogen activator in clones of Lewis lung carcinoma and T10 sarcoma. *JNCI* 74 : 7787-7793, 1985
- 5) Wooly DE: Collagenolytic mechanisms in tumor cell invasion. *Cancer Metastasis Rev* 3 : 361-372, 1984
- 6) Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S et al: Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 284 : 67-68, 1980
- 7) Morikawa K, Walker SM, Nakajima M et al: Influence of organ environment on the growth, selection, and metastasis of human colon carcinoma cells in nude mice. *Cancer Res* 48 : 6863-6871, 1988
- 8) D'Ericco A, Garbisa S, Liotta LA et al: Argumentation of type IV collagenase, laminin receptor, and Ki67 proliferation antigen associated with human colon, gastric, and breast carcinoma progression. *Mod Pathol* 4 : 239-246, 1991
- 9) Monteagudo C, Merino MJ, San-Juan J et al: Immunohistochemical distribution of type IV collagenase in normal, benign, and malignant breast tissue. *Am J Pathol* 136 : 585-592, 1990
- 10) Hewitt RE, Leach IH, Powe DG et al: Distribution of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) in colorectal tumors. *Int J Cancer* 49 : 666-672, 1991
- 11) 島 一郎, 山名秀明, 藤田博正ほか: 胸部食道粘膜炎下層癌の悪性度に関する臨床病理学的検討. *日消外会誌* 25 : 1917-1923, 1992
- 12) Hsu SM, Raine L, Fanger H: The use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) precodures. *J Histochem Cytochem* 29 : 577-580, 1981
- 13) Okada Y, Nagase H, Harris ED Jr: A metalloproteinase from rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. *J Biol Chem* 26 : 14245-14255, 1986
- 14) 食道疾患研究会編: 臨床病理. 食道癌取扱い規約, 第8版, 金原出版, 東京, 1992
- 15) Jacobson PA, Eneroth GM, Killander D et al: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol* 12 : 1-7, 1973
- 16) Yamamoto E, Kohama G, Sunakawa H et al: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51 : 2175-2180, 1983
- 17) Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S et al: Partial purification and characterization of a neutral protease which cleaves type IV collagen. *Biochem* 20 : 100-108, 1981
- 18) Liotta LA, Abe S, Robey PG et al: Preferential digestion of basement membrane collagen by an enzyme derived from a metastatic murine tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 2268-2272, 1979
- 19) Garbisa S, Kniska K, Tryggvason K et al: Quantitation of basement membrane collagen degradation by living tumor cells in vitro. *Cancer Lett* 9 : 359-366, 1980
- 20) Collier IE, Smith J, Kronberger A et al: The structure of human skin fibroblast collagenase gene. *J Biol Chem* 263 : 10711-10713, 1988
- 21) Sasaguri Y, Yanagi H, Nagase H et al: Collagenase production by immortalized human aortic endothelial cells infected simian virus 40. *Virchow Arch [B]* 60 : 91-97, 1991
- 22) Henry N, Van Lamsweerde A, Vaes G et al: Collagen degradation by metastatic variants of Lewis lung carcinoma: Cooperation between tumor cells and macrophages. *Cancer Res* 43 : 5321-5327, 1983
- 23) Dabbous MK, North SM, Haney L et al: Macrophage and lymphocyte potentiation of syngenic tumor cell and host fibroblast collagenolytic activity in rats. *Cancer Res* 48 : 6832-6836, 1988
- 24) Dabbous MK, Wooley DE, Haney L et al: Host-mediated effects of tumor invasion: role of mast cells in matrix degradation. *Clin Exp Metastasis* 4 : 141-152, 1986
- 25) Basset P, Bellocq JP, Wolf C et al: A novel

- metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature* 348 : 699-704, 1990
- 26) Barsky SH, Togo S, Garbisa S et al: Type IV collagenase immunoreactivity in invasive breast carcinoma. *Lancet* 1 : 296-297, 1983
- 27) Irimura T, Yamori T, Bennett SC et al: The relationship of collagenolytic activity to stage of human colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 40 : 24-31, 1987
- 28) 窪地 淳: 組織内IV型コラゲナーゼ活性値測定法の確立とそれによる胃・肺癌組織内同酵素活性に関する研究-I型コラゲナーゼ活性及び病理組織学的所見と対比して-. *日外会誌* 91 : 174-183, 1990
- 29) Hoyhtya M, Hujanen E, Turppeenniemi-Hujanen T et al: Modulation of type IV collagenase activity and invasive behavior of metastatic human melanoma (A2058) cells in vitro by monoclonal antibodies to type-IV collagenase. *Int J Cancer* 46 : 282-286, 1990
- 30) 島一郎, 富田祐輔, 藤 勇二ほか: 食道原発性未分化癌の生物学的特性に関する検討. *日胸外会誌* 40 : 36-42, 1992

Immunohistochemical Detection of Matrix Metalloproteinase-2/Type IV Collagenase in Esophageal Carcinoma

Ichiro Shima, Kakegawa Teruo, Hideaki Yamana, Hiromasa Fujita,
Yasuyuki Sasaguri* and Minoru Morimatsu*

The First Department of Surgery and The Second Department of Pathology*,
Kurume University School of Medicine

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a gene family of zinc enzymes capable of degrading almost all the extracellular matrix macromolecules in vitro. In particular, MMP-2/type IV collagenase (MMP-2) is believed to be responsible for tumor invasion and metastasis. The expression of MMP-2 in 89 esophageal carcinoma samples was investigated by immunohistochemical staining (ABC method), which was performed on surgical specimens by using a monospecific polyclonal antibody against human proMMP-2. Also the relationship between MMP-2 expression and clinico-pathological factors was examined. Twenty-eight tumors (31.8%) showed significant immunoreactivity, as defined by cytoplasmic positivity, and the immunoreactivity of MMP-2 was detected mainly in small cancer nests of the deeply invasive and/or marginal portion of the tumor. However, no immunoreactivity was observed in normal esophageal epithelium. Good correlation between MMP-2 expression and depth of tumor invasion ($p<0.01$), vascular invasion ($p<0.01$), mode of invasion ($p<0.05$), and post-operative recurrence ($p<0.05$) was observed. These results suggest that MMP-2 may be associated with tumor invasion and vascular invasion of esophageal carcinoma through destruction of basement membranes and extracellular matrix components, and may be useful for evaluation of malignant potential in esophageal carcinoma.

Reprint requests: Ichiro Shima The First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
67 Asahi-machi, Kurume-shi, 830 JAPAN