日消外会誌　29（9）：1881～1890，1996年

膵癌におけるfibronectin発現と臨床病理学的因子との関係に関する研究

島根医科大学第1外科
平原　典幸　　仁尾　義則　　三成　善光
佐藤　仁俊　　角　昭一郎　　田村　勝洋

Fibronectin（以下，FN）の発現，および局在を膵癌原発巣53例（うち，粘液産生膵癌9例），転移巣26例，および膵良性疾患22例において免疫組織学的に検索し，臨床病理学的因子や予後との関連から検討した．基底膜FNの陽性率は原発巣11%，転移巣8%，良性疾患22%で，差はなかったが，粘液産生膵癌では56%で，通常の浸潤性膵管癌に比べ有意に高かった．また，周囲間質FNの陽性率は，原発巣36%，転移巣27%，良性疾患100%で，良性疾患では他の2群に比べ有意に高かった．臨床病理学的因子との関係では，基底膜FNの陽性率はT1群33%，T2以上群7%であり，またN(－)群25%，N（＋）群5%と，T因子，N因子の進行に伴い有意に低下した．さらに，基底膜FN陽性例は，予後良好であった．以上，膵癌におけるFNの発現性低下は予後不良を示唆し，生物学的悪性度を反映していると考えられた．

Key words: fibronectin, pancreatic cancer, basement membrane, local invasion in pancreatic cancer, liver metastasis in pancreatic cancer

はじめに

従来より，癌の転移・浸潤は，Liotta[1]の提唱した3段階説（three step hypotesis），すなわち，第1段階として，癌細胞の基底膜への接着にはじまり，次いで，癌細胞により基底膜が破壊され，さらには癌細胞が転移組織へ移動・着床することにより，成立するとされてきた．しかしながら，現在では，癌の転移・浸潤は，この様な単純な機械的メカニズムだけではなく，癌細胞の生物学的特性と，周囲間質との関係，さらには免疫系などが複雑にからみあって成立することが明らかになってきた．すなわち周囲間質は単なる組織構築の場としてだけでなく，炎症，再生，腫瘍の浸潤・転移など種々の組織反応に積極的に関与し，また癌細胞自身は基底膜，細胞外マトリックスを構成するfibronection(FN)を合成・分泌する一方で，これらのマトリックスを分解する酵素を産生するという一見矛盾した現象がみられることも判明してきている[2)3)]．

これらの細胞外マトリックス構成要素の1つであるFNは1948年にMorrisonら[4)]によって発見され，1970年Mosessonら[5)]によりヒト血漿中からはじめて抽出された．以来，FNの生物学的作用としては，細胞の接着，進展，移動の促進，細胞分化の調節，貪食能，組織修復の促進など，多彩な作用が報告されている[6)~8)]．一方，癌組織におけるFNの発現に関しては，肺癌[9)]，上部および下部消化器癌[10)11)]，子宮癌[12)]などに関しては検討されているが，膵癌に関する報告はなく，膵癌の生物学的特性とFNとの関係は未だ明らかではない．今回，我々は，膵癌原発巣，および転移巣におけるFNの発現を，抗FNモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色にて検討し，細胞質，基底膜，および周囲間質における発現性と膵癌の各種臨床病理学的因子との関連を解析したので報告する．

対象および方法

(1) 対象

1980年10月から1995年6月までの間に島根医科大学第1外科において切除した膵癌原発巣53例，転移巣26例，および膵良性疾患22例を対象とした．原発巣の組織型による内訳は，浸潤性膵管癌47例（うち，管状腺癌42例，粘液癌3例，乳頭腺癌2例），粘液性嚢胞腺癌3例，膵管内乳頭腺癌3例で，転移巣の組織型は浸潤性膵管癌25例，扁平上皮癌1例であった．転移巣の部

＜1996年5月8日受理＞別刷請求先：平原　典幸
〒693　出雲市塩冶町89－1　島根医科大学第1外科

Table 1　Patients characteristics

Histology	Number	Age(Mean±SD)	Sex(M：F)	Stage(TNM)			
				I	II	III	IV
Pancreatic cancer							
Primary lesions	53	64.4±9.0	26：27	9	6	36	2
Invasive ductal ca.	47	64.7±9.3	21：26	4	6	35	2
Papillary adenoca.	2	69.0±2.8	1：1	0	0	2	0
Tubular adenoca.	42	64.4±9.6	19：23	4	3	33	2
Mucinous ca.	3	66.0±8.7	1：2	0	3	0	0
Mucinous cystadenoca.	3	61.3±2.1	2：1	2	0	1	0
Intraductal papillary adenoca.	3	62.7±9.1	3：0	3	0	0	0
Metastatic lesions	26	67.2±9.1	20：6				
Invasive ductal ca.	25	66.5±8.6	19：6				
Squamous cell ca.	1	84.0±0	1：0				
total	79	65.3±9.1	46：33				
Benign tumors							
Hyperplasia	3	63.0±4.4	3：0				
Cystadenoma	2	56.0±0	0：2				
Chronic pancreatitis	17	49.4±12.8	13：4				
total	22	51.8±12.2	16：6				

位（臓器）は肝臓15例（うち，2例は膵臓を生検），腹膜11例であった．良性疾患は過形成3例，嚢胞腺腫2例，慢性膵炎17例であった．これらのなかで，特殊な病態を示し，予後の良好な，いわゆる粘液産生膵癌は原発巣53例中9例で，その内訳は，粘液癌3例，粘液性嚢胞腺癌3例，膵管内乳頭腺癌3例であった(**Table 1**)．

(2) 免疫組織染色

免疫組織染色は，streptoavidin-biotin peroxidase complex 法（SAB 法）にて行った．まず，10%ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを3μm に薄切し，連続切片をスライドグラス上に作製した．脱パラフィン後，0.3%H_2O_2加メタノール中で30分間処理し，内因性ペルオキシダーゼを不活性化した．phosphte buffer saline（PBS）にて洗浄後，0.02%トリプシン（Gibco 社製）にて37°Cで30分間処理し，抗原性の賦活化（unmasking）を行った．再度，PBS にて洗浄し，10%ウサギ正常血清（ニチレイ社製）を，moist chamber 内で室温にて20分間反応させ，非特異的反応を阻止(blocking)した．PBS にて洗浄後，1次抗体である抗 FN モノクローナル抗体（Oncogene Science 社 N-294)と，moist chamber 内にて4°Cで，over night で反応させた．さらに，PBS にて洗浄後，2次抗体としてビオチン標識抗ウサギ IgG(ニチレイ社製)を，室温にて20分間反応させた．PBS にて洗浄後，SAB 酵素試薬（ニチレイ社製）と室温にて20分間反応させた後，3,3,-Diamino-benzidine tetrahydrochloride（DAB）(ニチレイ社製)溶液にて3～8分間処理することにより発色させた．対比染色として，メチルグリーンを用いて核染色し，脱水後，ENTELLAN neu（MERCK 社製）を用いてカバーグラスにて封入し，鏡検した．

(3) FN 発現性の判定

FN の発現性を免疫組織染色の染色性より判定した．通常，強拡大視野にて，同一標本上の別々の部位を3回カウントし，染色陽性細胞が，全細胞に占める割合から染色率を算出した．判定は染色率が10%以上を陽性とし，10%未満を陰性とした．

(4) 統計学的検討

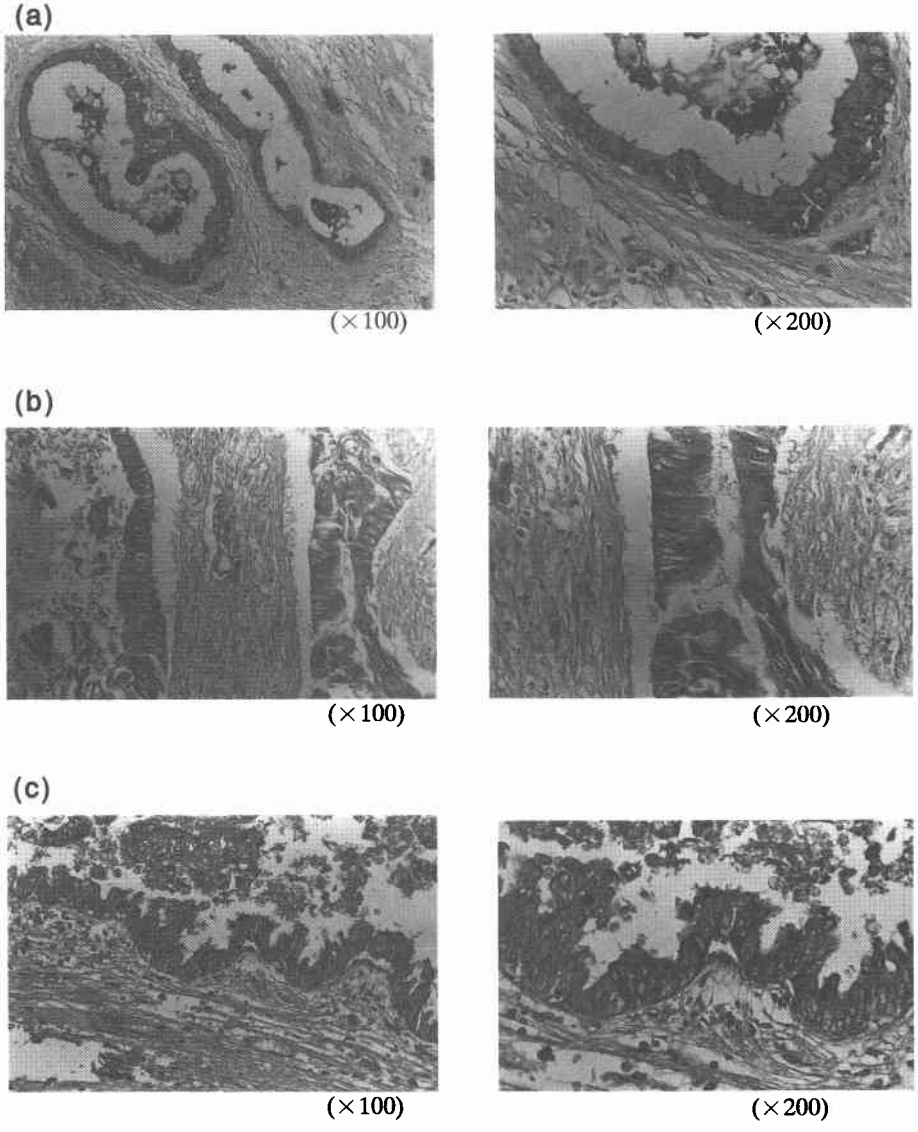
臨床病理学的諸因子は膵癌取扱い規約および TNM 分類[13]に準じ，統計学的検定には χ^2検定を用い，$p<0.05$の場合を有意差ありと判定した．また，累積生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い，生存率の群間検定は Cox-Mantel test と Generalized Wilcoxon test を用いた．

結　果

(1) FN の発現様式

基底膜 FN は，腫瘍細胞集塊を取り囲むように連続性に発現しており，細胞質 FN は顆粒状に発現してい

Fig. 1 Immunohistochemical staining of FN in pancreatic cancer
(a) Positive in the cytoplasm. (Papillary adenocarcinoma), (b) Positive in the cytoplasm and ECM. (Tubular adenocarcinoma), (c) Positive in the basement membrane, cytoplasm, and ECM. (Mucinous carcinoma)



た．周囲間質FNは，炎症により増生した結合組織に一致して発現を認め，良性疾患では全例において発現していた(**Fig. 1**)．染色性の判定は染色率10%以上を陽性としたが，陽性例での染色率は高く，ほぼ100%であった．

(2) 組織型とFN発現性

粘液産生膵癌を含む膵癌原発巣におけるFN陽性率は，細胞質で87%(46/53)，周囲間質で36%(19/53)，基底膜で11% (6/53) であり，転移巣では，細胞質で85% (22/26)，周囲間質27% (7/26)，基底膜8% (2/26)であった．良性疾患での陽性率は細胞質で86%(19/22)，周囲間質で100% (22/22)，基底膜で22% (4/22)であった．このうち細胞質と基底膜でのFN陽性率は，膵癌原発巣，転移巣，および良性疾患の間で有意

Table 2　FN expresson and histology

Histology	CP		ECM		BM	
	FN(+)	FN(−)	(+)	(−)	(+)	(−)
Pancreatic cancer						
Primary lesions	46(87%)	7	20(38%)	33	6(11%)	47
Invasive ductal ca.	41(87%)	6	18(38%)	29	2(4%)	45
Papillary adenoca.	2(100%)	0	2(100%)	0	0(0%)	2
Tubular adenoca.	38(90%)	4	15(36%)	27	1(2%)	41
Mucinous ca.	1(33%)	2	1(33%)	2	1(33%)	2
Mucinous cystadenoca.	2(67%)	1	1(33%)	2	2(67%)	1
Intraductal papillary adenoca	3(100%)	0	1(33%)	2	2(67%)	1
Metastatic lesions	22(85%)	4	7(27%)	19	2(8%)	24
Invasive ductal ca.	22(88%)	3	6(24%)	19	2(8%)	23
Squamous cell ca.	0(0%)	1	1(100%)	0	0(0%)	1
total	68(86%)	11	26(33%)	53	8(10%)	71
Benign tumors						
Hyperplasia	1(33%)	2	3(100%)	0	0(0%)	3
Cystadenoma	2(100%)	0	2(100%)	0	1(50%)	1
Chronic pancreatitis	16(94%)	1	17(100%)	0	3(18%)	14
total	19(86%)	3	22(100%)	0	4(22%)	18

CP : cytoplasm, ECM : extracellular matrix, BM : basement membrane
(　) : FN positive cases/total cases in each histological diagnosis

Table 3　Comparative expression of FN between mucin-producing pancreatic cancer and common invasive ductal carcinoma

Histology	CP		ECM		BM	
	FN(+)	FN(−)	(+)	(−)	(+)	(−)
Common invasive ductal ca.	40(91%)	4	17(39%)	27	1(2%)	43
Papillary adenoca.	2(100%)	0	2(100%)	0	0(0%)	2
Tubular adenoca.	38(90%)	4	15(36%)	27	1(2%)	41
Mucin-producing panc. ca.	6(67%)	3	3(33%)	6	5(56%)	4
Mucious cystadenoca.	2(67%)	1	1(33%)	2	2(67%)	1
Intraductal pap. adenoca.	3(100%)	0	1(33%)	2	2(67%)	1
Mucious ca.	1(33%)	2	1(33%)	2	1(33%)	2

CP : cytoplasm, ECM : extracellular matrix, BM : basement membrane
(　) : FN positive cases/total cases in each histological diagnosis

差を認めなかったが，周囲間質での陽性率は，癌と比較して良性疾患で有意に高かった（**Table 2**）.

粘液産生膵癌と通常の浸潤性膵管癌との FN 発現性を比較した．通常の浸潤性膵管癌における FN 陽性率は，細胞質で90%（40/44），周囲間質39%（17/44），基底膜で2%（1/44）であるのに対し，粘液産生膵癌では，細胞質で67%（6/9），周囲間質で33%（3/9），基底膜で56%（5/9）であり，基底膜における FN 陽性率が粘液産生膵癌では通常の浸潤性膵管癌と比較して有意に高かった（**Table 3**）.

(3) 臨床病期と FN 発現性

TNM 分類による Stage と細胞質と周囲間質における FN 発現性との相関は見いだせなかったが，基底膜における FN 発現率は I，33%(3/9)；II，17%(1/6)；III，6%(2/36)；IV，0%(0/2) であり Stage の進行に伴い発現率が低下する傾向を認めたが，有意差は認めなかった（**Table 4**）.

臨床病期の諸因子のうち，まず，T 因子と FN との関係を解析した．基底膜での FN 陽性率は，T1群，33%(3/9)；T2以上群，7%(3/44) であり，有意差を認め

Table 4 FN expression and TNM classification in primary pancreatic cancer

		CP		ECM		BM	
		FN(+)	FN(−)	(+)	(−)	(+)	(−)
t-factor	1b	7(78%)	2	3(33%)	6	3(33%)	6
	2	9(90%)	1	1(10%)	9	0(0%)	10
	3	30(88%)	4	16(47%)	18	3(9%)	31
n-factor	0	12(75%)	4	7(44%)	9	4(25%)	12
	1	25(93%)	2	9(33%)	18	1(4%)	26
	2	8(89%)	1	3(33%)	6	1(11%)	8
	3	1(100%)	0	1(100%)	0	0(0%)	1
m-factor	0	44(86%)	7	20(39%)	31	5(10%)	46
	1	2(100%)	0	0(0%)	2	1(50%)	1
Stage	1	7(78%)	2	2(22%)	7	3(33%)	6
	2	4(67%)	2	4(67%)	2	1(17%)	5
	3	33(92%)	3	13(36%)	23	2(6%)	34
	4	2(100%)	0	1(50%)	1	0(0%)	2

CP : cytoplasm, ECM : extracellular matrix, BM : basement membrane
( ) : FN positive cases/total cases in each grade

Table 5 FN expression and clinicopathological factors

	FN positive rate				FN positive rate		
	CP	ECM	BM		CP	ECM	BM
v 0	100%(3/3)	33%(1/3)	33%(1/3)	ly 0	100%(2/2)	50%(1/2)	50%(1/2)
1	100%(5/5)	20%(1/5)	0%(0/5)	1	67%(4/6)	17%(1/6)	17%(1/6)
2	81%(13/16)	31%(5/16)	6%(1/16)	2	86%(12/14)	50%(7/14)	7%(1/14)
3	87%(20/23)	48%(11/23)	4%(1/23)	3	92%(24/26)	38%(10/26)	0%(0/26)
pv 0	86%(30/35)	37%(13/35)	14%(5/35)	ne 0	50%(2/4)	75%(3/4)	50%(2/4)
1	83%(5/6)	17%(1/6)	17%(1/6)	1	100%(7/7)	43%(3/7)	0%(0/7)
2	89%(8/9)	44%(4/9)	0%(0/9)	2	89%(8/9)	44%(4/9)	11%(1/9)
3	100%(3/3)	67%(2/3)	0%(0/3)	3	86%(19/22)	36%(8/22)	0%(0/22)
a 0	89%(34/38)	47%(18/38)	11%(4/38)	pl(−)	87%(13/15)	33%(5/15)	13%(2/15)
1〜3	92%(11/12)	33%(4/12)	0%(0/12)	(+)	88%(15/17)	59%(10/17)	0%(0/17)

CP : cytoplasm, ECM : extracellular matrix, BM : basement membrane
( ) : FN positive cases/total cases in each grade

た．一方，細胞質FNの陽性率は，T群，78%(7/9)；T2以上群，89%(39/44)であり，周囲間質での陽性率は，T1群，33%(3/9)；T2以上群，39%(17/44)であり，有意差は認めなかった．

N因子については，リンパ節転移のなかったN(−)症例と，リンパ節転移のあったN(+)症例における基底膜FN陽性率で有意差がみられた．すなわち，基底膜でのFN陽性率は，N(−)群，25%(4/16)；N(+)群，5%(2/37)であった．一方，細胞質での発現率は，N(−)群，75%(12/16)；N(+)群，92%(34/37)，周囲間質での発現率は，N(−)群，44%(7/16)；N(+)，35%(13/37)群であり，有意差は認め

Fig. 2 Survival curves in regard with expression of basement membrane-FN

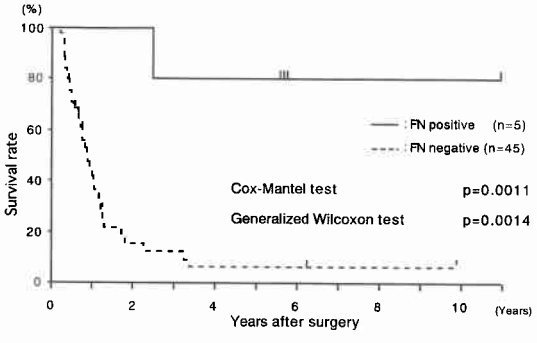


Fig. 3　Survival carves in regard with expression of cytoplasmic FN
(a) Over all cases, (b) Cases after excluding mucin-producing pancreatic cancer

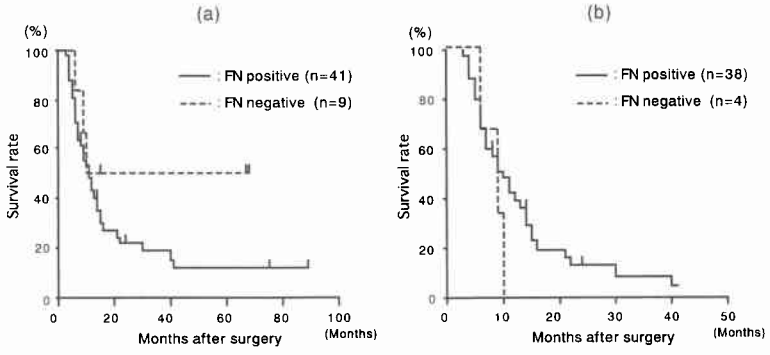
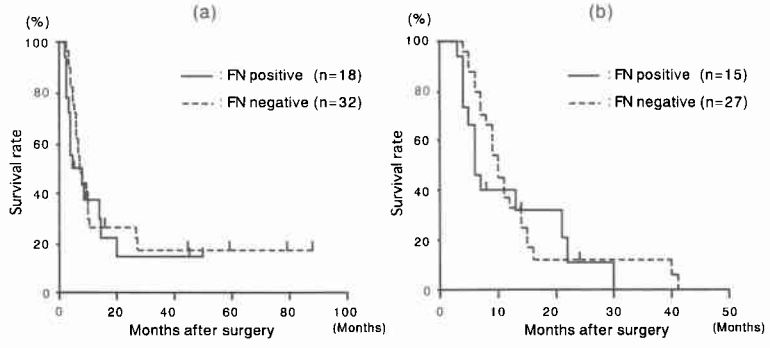


Fig. 4　Survival curves in regard with expression of ECM-FN
(a) Over all cases, (b) Cases after excluding mucin-producing pancreatic cancer



られなかった．

(4) 臨床病理学的因子と FN 発現性

脈管侵襲，リンパ管侵襲，神経侵襲と FN の発現性を検討したが，相関は認められなかった（**Table 5**）．

(5) 予後と FN 発現性

他病死，および術死を除いた膵癌原発巣切除全例の基底膜 FN の発現性から累積生存率を検討したが，陽性例は陰性例に比べ生存率が有意に良好であった（**Fig. 2**）．しかし，予後良好な粘液産生膵癌を除いた場合，陽性例は通常の浸潤性膵管癌では1例のみであり解析できなかった．また，細胞質 FN の発現性と累積生存率との関係を検討したが，基底膜の場合と異なり，有意差は認められなかったが，陰性例の方が長期生存を示す傾向があった（p＝0.078，Cox-Mantel test）．さらに，予後の良好な粘液産生膵癌を除く，通常の浸潤性膵管癌のみでも比較したが，同様に有意差はなかったが，膵癌全例の場合と異なり，陽性例に長期生存例を認めた（**Fig. 3**）．

同様に，膵癌原発巣の周囲間質における FN の発現性から，切除後の累積生存率を膵癌原発巣切除全例と，粘液産生膵癌を除く通常の浸潤性膵管癌のみでも検討したが，陽性例と陰性例との間に有意差は認めなかった（**Fig. 4**）．

(6) 再発形式と FN 発現性

FN の発現，および局在様式と，局所再発や遠隔転移などの再発形式について検討したが，相関は認めなかった（**Table 6**）．

考　察

FN は，分子量がいずれも約230kDa の2本のポリペプチド鎖が S-S 結合した約450kDa の高分子糖蛋白質であり[14)15)]，最近では血漿，羊水などの体液や，細胞表面，細胞外マトリックスなどに広く分布していることが知られている[6)]．この FN に対する細胞表面の受容体である integrin family はいずれも140～200kDa の α 鎖と90～110kDa（180～200kDa の β1は例外）の β 鎖が非共有結合したヘテロダイマーで，その短い細胞

Table 6 FN expression and site of recurrence

Site of Recurrence	CP		ECM		BM	
	FN(+)	FN(−)	(+)	(−)	(+)	(−)
Local	14(82%)	3	5(29%)	12	0(0%)	17
Liver	15(88%)	2	5(29%)	12	0(0%)	17
Lung	4(100%)	0	2(50%)	2	0(0%)	4
Peritoneum	9(90%)	1	5(50%)	5	0(0%)	10
Pleura	2(100%)	0	1(50%)	1	0(0%)	2
Bone meta.	2(100%)	0	0(0%)	2	0(0%)	2

CP : cytoplasm, ECM : extracellular matrix, BM : basement membrane
( ) : FN positive cases/total cases in each recurrence site

質部でタリン，ビンキュリン，α-アクチンを介して細胞外の情報を細胞骨格に伝達していると考えられている[6)~8)]．また，FNの生体における機能としては，組織修復作用，細胞の分化・増殖作用，細胞の遊走・走化性など多彩であるが，さらに，細胞を細胞外マトリックスと結合させ接着因子として細胞の形状や細胞骨格の制御に重要な役割を果たしていることが次第に明らかになってきた．また，近年，接着因子としてのFNの質的・量的変化が正常細胞の癌化，あるいは癌細胞の浸潤・転移に関与する可能性が示唆され[16)17)]，特に胃癌[10)]，大腸癌[11)]で研究されて来ている．一方，膵癌は他の消化器癌と比較して早期に肝転移を来したり，浸潤傾向が非常に強く，他の消化器癌と比較して生物学的悪性度が高いという特徴を有しており，膵癌において接着因子がいかなる役割を果たしているか興味深い課題である．しかしながら，膵癌における接着因子についての検討は未だ報告がない．そこで，今回我々は膵癌原発巣，転移巣および膵良性疾患におけるFNの発現性を免疫組織学的に検索し，臨床病理学的因子や予後との関連について検討した．

FNは，胃や大腸などの消化管では腺管基底膜，間質結合組織，血管基底膜に発現する[10)11)]とされており，今回の検討でも正常膵組織において，同様に腺管基底膜，間質結合組織，血管基底膜に発現を認めた．これより，膵臓においても他の消化管と同様に，FNが細胞構築において上皮細胞間よりも，上皮細胞−細胞外マトリックスの接着相互作用に関与していることが示唆された．

今回の検討では，膵臓の間質結合組織におけるFNは，良性疾患では全例で発現しているのに対し，膵癌原発巣では38%，転移巣では27%に発現するのみで，癌の進行に伴い発現性の低下を認めた．これは癌の転移・浸潤には基底膜と同様，間質が重要な役割を担っている[18)]ことを示唆するものであり，癌組織においてFNは，化学的抑制作用と，癌組織を取り囲むという物理的抑制作用の両者を担っている可能性が示唆された．また，慢性膵炎を含む良性疾患ではFNは全例に発現しているが，特に炎症細胞の遊走を認めた部位に強く認めた．これは炎症に伴う組織損傷の修復過程における結合組織の増生によるものであり，FNが組織修復に関与する[6)~8)]という報告と一致した所見といえる．

癌組織の基底膜におけるFNの陽性率は，膵癌原発巣11%，転移巣8%，および膵良性疾患22%であり，3者の間で有意差は認めなかった．しかし，原発巣において基底膜FNの発現を認めた6例中5例が粘液産生膵癌であり，粘液産生膵癌においては，56%に基底膜FNの発現を認めたのに対し，通常の浸潤性膵管癌では2%に認めたのみで，有意に高かった．今回の検討では基底膜FNの陽性例が少ないため，統計学的検討には十分な数ではないが，基底膜FNの発現率が有意に高かった粘液産生膵癌は，通常の浸潤性膵管癌に比べ悪性度が低く，予後も良好なことより[19)]，基底膜FNは生物学的悪性度を反映し，予後の指標となりうる可能性があると考えられる．しかし，良性疾患，特に慢性膵炎での陽性率も癌組織と同様低率であり，この理由として慢性膵炎の特徴的所見としての膵管周囲間質の線維化，細胞浸潤，および膵管上皮細胞の脱落亢進が膵組織内で起っている可能性が考えられた．すなわち，膵管上皮細胞の脱落に伴って基底膜が損傷したため[20)]，基底膜組織が膵液中へ漏出し[21)]，基底膜FNの発現性が低下したと考えられた．したがって，膵癌でのFN発現性を検討するにあたっては，常に随伴性膵炎の有無を考慮して，評価する必要がある．

細胞質FNの由来については，癌細胞がFNを産生しているとする説[22)23)]と，産生していないとする説[24)]

の2説がある．今回の検討では，細胞質FNは膵癌原発巣87%（46/53），転移巣85%（22/26），膵良性疾患86%（19/22）が陽性であり，各群で有意差が認められず，その臨床的意義を明らかにすることは出来なかった．しかしながら，基底膜FNが10～20%の陽性率に対し，細胞質FNの陽性率は80%以上と高値であり，癌組織においては，膵組織とは異なる転移巣でも発現していること，また，正常腺上皮細胞でも発現していることから細胞質内FNは正常細胞と腫瘍細胞の両者で産生されていると考えることが妥当であろう．

FN発現性と臨床病理学的因子や予後との関係について検討した．まず，T因子では癌細胞が膵組織内に限局するT1症例と，膵組織外への浸潤を伴ったT2以上の症例で，基底膜におけるFNの陽性率は，T1群で有意に高かった．しかし，細胞質，間質結合織では発現に有意差を認めなかった．同様に，N因子でも，リンパ節転移の認められなかったN（－）症例と，リンパ節転移を認めたN（＋）症例で，基底膜FNの陽性率は，N(－)群で有意に高かった．ここでも，基底膜FN陽性例が粘液産生膵癌に多かったことから考えると，基底膜FNは粘液産生膵癌の持つ，浸潤性に乏しく，膨脹性に発育するという性質を反映していると思われた[19]．なお，M因子についても検討したが，M(＋)例は2例のみで症例が少ないため，FNとの関係については解析ができなかったが，stageの進行に伴い，基底膜FNの発現性が低下する傾向を認めた．このことは癌組織におけるFNは転移・浸潤に抑制的に働くことを示唆するものであった．しかし，一方では，他の脈管侵襲，リンパ管侵襲，神経侵襲とFN発現性とは相関せず，再発形式についても，FNの発現性，および局所様式から検討したが相関はなかった．したがって，当然のことながら，浸潤・転移といった現象は，FN単一の因子で説明出来るものではなく，他の細胞外マトリックス構成要素であるlaminin や type IV collagen や，これらの分解酵素がいかに関与するかを，今後検討していく必要があると思われる．

また，予後とFNの発現性，および局在様式についても検討したが，基底膜FN発現例の予後が有意に良好であった．しかし，このことは，基底膜FN陽性例6例中5例が，悪性度の低い粘液産生膵癌であるという特殊な事情によるところが大きいと思われた．すなわち，粘液産生膵癌は臨床的病理学的に：1）十二指腸乳頭の腫大，および開口部の開大を認め，しばしば粘液の排出を伴う；2）主膵管は全長にわたって拡張し，多量の粘液を産生・貯留する；3）浸潤性に乏しく，膨脹性に発育する；4）切除率が高く，予後が良好，などの特徴を有するため，基底膜FN陽性例は陰性例に比べ，予後が良好であったと考えた．この粘液産生膵癌9例中，1例が死亡しており，この症例では基底膜FNは陰性であった．したがって，粘液産生膵癌中，基底膜FN陽性の5例は全例生存し，FN陰性の4例中1例が死亡しており，症例が少ないため，断定的にはいえないが，このことも基底膜FNが癌の生物学的悪性度，浸潤・転移と密接に関与していることを示唆する所見と考えられる．今回の結果は，近年の胃癌[10]，大腸癌[11]における基底膜形成癌に肝転移を多く認める，との報告と，まったく反対の結果である．この理由は不明であるが，膵癌では胃癌や大腸癌とはその周囲組織の形態と構築が大きく異なり，特に膵癌では随伴性膵炎により周囲正常組織の線維化が強く，組織復復過程においてFNが関与しているため膵癌におけるFN発現の評価をより複雑なものにしている可能性がある．ただ，間質FNの発現は生存率に影響しておらず，むしろ膵癌の浸潤にはFNよりも他の接着因子が大きく関与している可能性もある．

以上より，FNは癌の浸潤・転移に抑制的な作用を持つことが示唆されたが，FNが細胞の分化・増殖作用，細胞の遊走・走化性，組織修復の促進などの多彩な作用を持つため，癌組織におけるFNの発現意義をより複雑なものにしている可能性があり，今後他の細胞外マトリックス構成要素を組み合わせて検討して行く必要がある．

本研究論文を終えるにあたり，研究の御手伝いをしていただきました島根医科大学第1外科研究室の栂とも子，石原　幸，園山康子の3女史に深謝いたします．

文　献

1) Liotta LA: Tumor invasion and metastases-role of the extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture. Cancer Res 46：1—7，1986
2) Liotta LA: Tumor invasion and metastases-role of the basement membrane. Am J Pathol 117：339—348，1984
3) 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および病理組織学的所見と対比して—．日外会誌　91：174—183，1990
4) Morrison PR, Edsall JT, Miller SG: Preparation and properties of serum and plasma proteins. X VII. The separation of purified

ffbrinogen from fraction I of human plasma. J Am Chem Soc 70：3103—3108, 1948
5) Mosesson MW, Umfleet RA: The cold-insoluble globulin of human plasma. J Biol Chem 245：5728—5736, 1970
6) Yamada KM, Yamada SS, Pastan I: Cell surface protein partially restores morphology, adhesiveness, and contact inhibition of movement to transformed fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 73：1217—1221, 1976
7) Gudewicz PW, Molnar J, Lai MZ: Fibronectin-mediated uptake of gelatin-coated latex particles by peritoneal macrophages. J Cell Biol 87：427—433, 1980
8) McDonald JA, Kelley DG, Broekelmann TJ: Role of fibronectin in collagen deposition: Fab' to the gelatin-binding domain of fibronectin inhibits both fibronectin and collagen organization fibroblast extracellular matrix. J Cell Biol 92：485—492, 1982
9) 久吉隆郎：肺扁平上皮癌におけるIa (DR) 抗原・fibronectin・IV型collagen・laminin の局在と予後との関連．日外会誌 94：1209—1217, 1993
10) 迎 徹：胃癌組織におけるFinronectin, laminin の免疫組織学的検討．日癌治療会誌 25：2468—2476, 1990
11) 中村正人，犬惣春彦，足立俊之：大腸癌における癌胎児性 Fibronectin と正常型 Fibronectin の局在—とくに組織学的進行度，肝転移および予後との関連性について—．日消外会誌 27：884—891, 1994
12) 山本嘉昭，天崎寿夫，高橋良樹：婦人性器悪性腫瘍患者における尿中フィブロネクチンの臨床的意義．J Jpn Cancer Ther 29：795—800, 1994
13) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約．改訂第4版．金原出版，東京，1993
14) 伊勢村護：フィブロネクチン．生体の科学 39：299—302, 1988
15) 伊勢村護，高橋 達：細胞外マトリックス(基質糖蛋白質) Fibronectin．肝・胆・膵 23：638—645, 1991
16) Kleinman HK, Klebe RJ, Martin GR: Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells. J Cell Biol 88：473—482, 1981
17) Woodly DT, Rao CN, Hassell JR: Interaction of basement components. Biochem Biophys Acta 761：278—283, 1983
18) Yamada KM, Olden K: Fibronectin-adhesive glycoproteins of cell surface and blood. Nature 275：179—184, 1978
19) 木村 健：粘膜産生膵癌の臨床病理学的研究．膵臓 8：1—20, 1993
20) Kennedy RH, Bockman DE, Uscanga L: Pancreatic extracellular matrix alternations in chronic pancreatitis. Pancreas 2：61—72, 1987
21) 原田英雄，越智浩二，妹尾敏伸：膵線維化と膵液中フィブロネクチン．胆と膵 10：1687—1690, 1989
22) Smith HS, Riggs JL, Mosesson MW: Production of fibronectin by human epithelial cells in culture. Cancer Res 39：4138—4144, 1979
23) Taylor-Papadimitriou J, Burchell J, Hurst J: Production of fibronectin by normal and malignant human mammary epithelial cells. Cancer Res 41：2491—2500, 1981
24) Labat-Robert J, Birembaut P, Adent JJ et al: Loss of fibronectin in human breast cancer. Cell Biol Int Rep 4：609—616, 1980

Clinicopathological Significance of the Expression of Fibronectin in Human Pancreatic Cancer

Noriyuki Hirahara, Yoshinori Nio, Yoshimitsu Minari, Yoshitoshi Sato, Shoichiro Sumi and Katsuhiro Tamura
First Department of Surgery, Shimane Medical University

In the present study immunohistochemical staining was used to detect for fibronectin (FN) in 53 primary pancreatic cancers (including 9 mucin-producing pancreatic cancers), 26 metastatic lesions and 22 benign diseases. Its expression was examined in regard to its relation to the clinicopathological factors and the patients' prognosis. FN was present in the basement membrane (BM) in 11% of primary pancreatic cancers (6/53), 8% of metastatic lesions (2/26) and 22% of benign diseases (4.22). Five of the six cases of primary pancreatic cancer in which FN was positive in the BM were mucin-producing pancreatic cancers, which are well known to have a relatively good prognosis in general. The rate of positive BM-FN in mucin-producing pancreatic cancers was significantly higher than that in non-

producing common invasive ductal carcinomas. But there were no significant differences in the rate of positive FN in the cytoplasm among the three groups. The rate of positive FN in the extracellular matrix of benign diseases was significantly higher than those of primary pancreatic cancers and metastatic lesions. The rate of positive BM-FN in low-stage cancers was significantly higher than that in high-stage cancers. Among the patients whose primary pancreatic cancers had been resected, the long-term survivors were seen in the BM-FN-positive groups. These results suggest that FN may play an important role in inhibiting the invasion and metastasis of pancreatic cancer.

Reprint requests: Noriyuki Hirahara First Department of Surgery, Shimane Medical University
89-1, Enya-cho, Izumo, 693 JAPAN