日消外会誌　32（10）：2325～2332，1999年

原　　著

胃癌における thymidine phosphorylase 活性の臨床的意義，特にリンパ節転移，再発形式について

県立がんセンター新潟病院外科
藪崎　　裕　　梨本　　篤　　土屋　嘉昭
筒井　光広　　田中　乙雄　　佐々木壽英

75例の胃癌切除標本を用い，原発巣，肉眼的転移陽性リンパ節，正常胃粘膜における thymidine phosphorylase（dThdPase）値を定量し，臨床病理学的因子，再発形式と比較検討した．さらに，原発巣における dThdPase の免疫染色を行い，定量値との相関性およびその意義を検討した．活性値はリンパ節転移巣，原発巣，正常粘膜の順に高値で，原発巣とリンパ節転移巣の活性値には正の相関を認めた．原発巣の dThdPase 値は血行性転移を来しやすい限局型，髄様型で高く，他に INFα，リンパ節転移陰性例で高値だった．限局型での原発巣免疫染色陽性例の定量値は陰性例より高値だった．腹膜播種再発例の活性値は非再発例，他の再発形式より低値だった．以上より dThdPase の発現はリンパ節転移巣において高く，原発巣での発現は血行性転移との関連が推測され，腹膜播種再発とは負の相関関係にあった．また，組織型を考慮した免疫染色は有用な方法であると考えられた．

Key words： thymidine phosphorylase, gastric cancer, lymph node metastasis of gastric cancer, relapsing forms of gastric cancer, immunohistochemical study

はじめに

Thymidine phosphorylase（以下，dThdPase と略記）は近年血管新生因子の１つ platelet-derived endothelial cell growth factor（以下，PD-ECGF と略記）と同一蛋白と同定され[1)2)]，胃癌において血行性転移あるいは予後因子として検討されている[3)4)]．しかし，dThdPase とリンパ節転移，再発形式との関係を論じた報告は少なく，臨床的意義は不明な点が多い．今回，胃癌切除例の原発巣，肉眼的転移陽性リンパ節および対象として正常胃粘膜，正常リンパ節における dThdPase 値を定量し，それぞれ臨床病理学的因子，再発形式と比較検討した．さらに，原発巣における dThdPase の免疫組織学的局在を明らかにし，定量値との相関性およびその意義を検討した．

対象と方法

1997年５月以降，当科で手術した初発進行胃癌のうち，切除が可能であった75例を対象とした（**Table 1**）．男性50例，女性25例であり，年齢は36～88歳（平均61.1歳）であった．

＜1999年５月25日受理＞別刷請求先：藪崎　　裕
〒951-8566　新潟市川岸町2―15―3　新潟県立がんセンター新潟病院外科

dThdPase 値の測定は切除後速やかに，原発巣中心部近くの壊死に陥っていない，癌組織が比較的豊富な部分から組織を採取し，液体窒素で－80℃に凍結保存後，日本ロッシュ研究所にて HCT116ヒト大腸癌細胞から精製・樹立した dThdPase モノクローナル抗体 MoAb232-2を用いた ELISA 法で定量測定した[5)]．また，胃癌原発巣の他に，同一症例の正常胃粘膜組織，肉眼的転移陽性リンパ節および正常リンパ節についても同様の方法で定量し，これらの活性値と臨床病理学的因子および再発形式との関連について比較検討した．

免疫組織化学的検査は，パラフィン包埋ブロックより腫瘍の最大割面と周辺非癌部正常胃粘膜を含む連続パラフィン切片を作成し，1次抗体 MoAb654-1（日本ロッシュ研究所より提供[5)]）を用いて酵素抗体 ABC 法に準じて染色した．腫瘍部の染色性の判定は光顕的に行い，癌細胞の核または細胞質が明らかに褐色に染色されるものが全体の20%以上に認められるものを陽性（＋），20%未満の染色または間質のみ染色されるものを陰性（－）と評価し，定量値との相関を検討した．

なお，臨床病理学的諸因子は胃癌取扱い規約改定第12版に準じ[6)]，統計学的処理は２群間の平均値の差の

Table 1　Clinicopathological characteristics of 75 patients operated gastric cancer during 1997. 5—1998. 8 in Niigata Cancer Center Hospital

Variable		No. of case
Mean age (range)	61.1 y.o. (36−88 y.o.)	
Sex	female/male	25/50
Macroscopic type	expansive/invasive	39/35
Surgical procedures	total GR*/subtotal GR*	29/44
Lymph node dissection	D1/D2/D3	9/47/17
Conclusive stage	Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ	14/13/18/29
Curability	A/B/C	22/36/17

GR* : gastrectomy

Fig. 1　dThdPase activity in metastatic lymph nodes (158.212±129.036) was significantly higher than in normal tissues (36.514±22.349) (p<0.0001) and cancerous tissues (93.774±60.601) (p=0.0002)

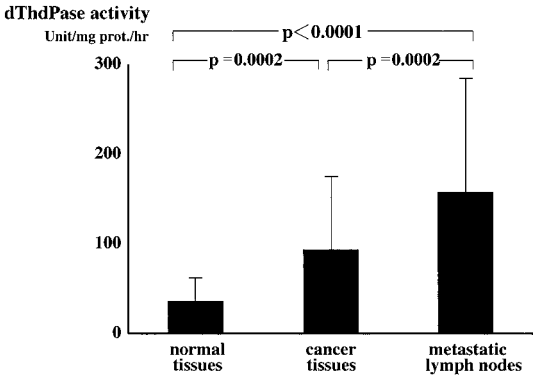
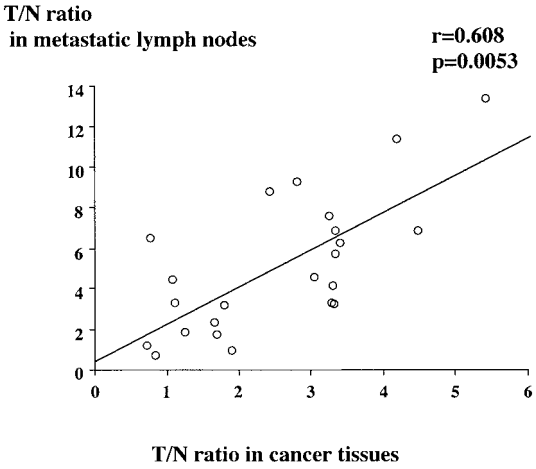


Fig. 2　Spearman's correlation coefficient analysis revealed a significant correlation between T/N ratio of cancer tissues and metastatic lymph nodes



検定には Student T 検定，Mann-Whitney の U 検定，χ^2検定, Fisher の直接確率法，3 群以上の比較には分散分析（One-way Factorial ANOVA），2 群間の相関は Spearman の順位相関を用い，p<0.05を有意差ありとした．

結　果

1）各部位における dThdPase 活性値の検討

dThdPase 値はリンパ節転移巣158.212±129.036 Unit/mg prot./hr，原発巣93.774±60.601Unit/mg prot./hr，正常胃粘膜36.514±22.349Unit/mg prot./hr の順に高値であった．それぞれの間において，リンパ節転移巣は正常胃粘膜より高値であり(p<0.0001)，原発巣と比較しても高値であった(p=0.0002)．また，原発巣は正常胃粘膜より高値であった(p=0.0002)(**Fig. 1**)．今回，正常リンパ節の測定数は 5 例と少ないが，参考値としてあげると89.700±7.649Unit/mg prot./hr であり，正常胃粘膜より高値で原発巣より低値であった．

また, Spearman の順位相関係数において, 原発巣と正常胃粘膜の dThdPase 値の比（T/N 比）の間には，統計学上有意な正の相関が認められた（順位相関係数＝0.608, n=23, p=0.0053)(**Fig. 2**)．

2）dThdPase 値と臨床病理学的因子との検討

原発巣の dThdPase 値を肉眼型，組織型，腹膜播種，血行性転移，組織学的壁深達度，組織学的リンパ節転移，脈管侵襲，静脈侵襲，間質量，浸潤増殖様式，根治度の臨床病理学的因子について検討した．

肉眼型では限局型113.681±68.904Unit/mg prot./hr，浸潤型76.213±50.500Unit/mg prot./hr，間質量では髄様型115.836±68.566Unit/mg prot./hr，中間型71.003±69.021Unit/mg prot./hr, 硬性型65.750±25.824 Unit/mg prot./hr，浸潤増殖様式では INFα 138.400±97.642Unit/mg prot./hr, INFβ104.600±62.056Unit/

Table 2 Relationship between dThdPase expression in cancer tissues and clinicopathologic variables in gastric cancer

Variable	number	dThdPase activity	*p*-value
Macroscopic type			
Expansive type	31	113.681±68.904	
Invasive type	31	76.213±50.500	0.0176
Histological type			
differenciated	30	105.993±65.845	
undifferenciated	37	87.316±56.141	0.2146
Peritoneal metastasis			
negative	58	99.933±64.216	
positive	12	64.008±22.390	0.0769
Hematogenous metastasis			
negative	63	93.648±59.768	
positive	7	94.914±79.925	0.9586
Depth of penetration			
t_2	23	107.017±61.278	
t_3	33	90.503±49.401	
t_4	12	88.325±84.709	0.5470
Lymph node metastasis			
negative	20	118.345±71.121	
positive	49	85.376±53.108	0.0383
Lymphatic invasion			
negative	15	99.273±68.956	
positive	54	93.726±58.277	0.7550
Venous invasion			
negative	42	83.814±51.418	
positive	27	112.226±69.410	0.0553
Stroma in tumors			
medullary	14	115.836±68.566	
intermediate	29	71.003±69.021	
scirrhous	26	65.750±25.824	0.0057
Mode of infiltrative growth			
alpha	5	138.400±97.642	
beta	37	104.600±62.056	
gamma	27	73.633±41.603	0.0289
Surgical curability			
curative	53	100.162±62.216	
non curative	17	73.859±51.966	0.1202

mg prot./hr, INFγ 73.633±41.603Unit/mg prot./hr，リンパ節転移では陰性例118.345±71.121Unit/mg prot./hr, 陽性例85.376±53.108Unit/mg prot./hr と, 限局型, 髄様型，INFα，リンパ節転移陰性例が，それぞれ統計学的に有意に高値であった. また, v 因子陽性例が陰性例よりも(p=0.0553)，腹膜播種陰性例が陽性例よりも(p=0.0769)，それぞれ高い傾向を示した（**Table 2**）.

一方，リンパ節転移巣の dThdPase 値で，リンパ節転移因子を除き同様の検討をしたところ，臨床病理学的諸因子において有意差を認めるものはなかった（**Table 3**）.

3）原発巣 dThdPase 免疫染色性と臨床病理学的因子との検討

dThdPase モノクローナル抗体による原発巣免疫染色性と定量値とを，肉眼型における限局型と浸潤型それぞれにおいて比較検討した結果，限局型の染色陽性例は181.311±75.075Unit/mg prot./hr，染色陰性例は78.881±30.568Unit/mg prot./hr と, 有意に染色陽性例の活性値が高かったが(p=0.0001)，浸潤型においては染色陽性例99.944±69.777Unit/mg prot./hr，染色陰性

Table 3 Relationship between dThdPase expression in metastatic lymphnodes and clinicopathologic variables in gastric cancer

Variable	number	dThdPase activity	*P*-value
Macroscopic type			
Expansive type	10	158.910±131.580	
Invasive type	15	159.147±136.271	0.9966
Histological type			
differenciated	11	165.127±122.956	
undifferenciated	15	153.140±137.363	0.8204
Peritoneal metastasis			
negative	19	170.379±146.215	
positive	7	125.186± 59.144	0.6646
Hematogenous metastasis			
negative	22	170.550±136.478	
positive	4	90.350± 33.350	0.2008
Depth of penetration			
t_2	4	218.075±195.453	
t_3	18	155.311±125.121	
t_4	4	111.400± 63.928	0.5163
Lymphatic invasion			
negative	3	97.267± 6.007	
positive	23	166.161±135.443	0.2786
Venous invasion			
negative	13	122.814±104.194	
positive	13	194.285±144.955	0.1580
Stroma in tumors			
medullary	5	235.180± 68.566	
intermediate	10	158.500±161.935	
scirrhous	11	122.964± 21.250	0.2829
Mode of infiltrative growth			
alpha	1	68.500± 0.0	
beta	13	194.523±166.481	
gamma	12	126.350± 64.873	0.3390
Surgical curability			
curative	16	188.325±152.386	
non curative	10	110.030± 57.938	0.1264

例59.936±25.781Unit/mg prot./hr と差がなかった（**Fig. 3**）.

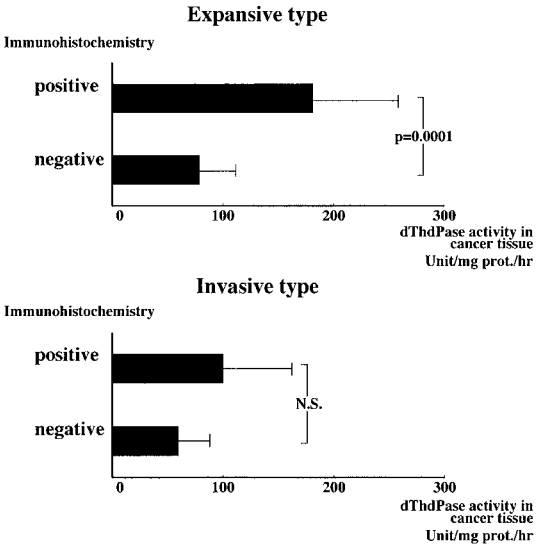
4）dThdPase 活性値と再発形式との検討

現在まで再発が確認されているものは24例である．再発形式の内訳は重複例も含めて肝転移など血行性転移再発11例，リンパ節転移再発 5 例，腹膜播種性転移再発13例，非再発51例であった．これらの原発巣 dThdPase 値において，腹膜播種再発例（58.400±26.364Unit/mg prot./hr）は，非再発例（109.638±85.320 Unit/mg prot./hr）および腹膜再発以外の例（110.528±87.880Unit/mg prot./hr）より有意に低値であった（p=0.0475, p=0.0289）．T/N 比では，肝転移再発例（5.525±6.866Unit/mg prot./hr）は腹膜播種再発例（1.944±1.537Unit/mg prot./hr）より高い傾向を認めた（p=0.0840）（**Table 4**）.

考　察

PyNPase とは核酸合成に関与し，Pyrimidine nucleoside を加リン酸分解する酵素の総称で salvage pathway として働き，ヒトでは PyNPase として dThdPase が多く存在する．従来，腫瘍組織に dThdPase 活性が高いこと[7)8)]，また，dThdPase は抗癌剤5 ’-deoxy-5-fluorouridine（5 ’-DFUR）を代表とするフッ化ピリミジン系抗癌剤を代謝・活性化する[9)]という特徴を有し，5 ’-DFUR 抗腫瘍効果増強を目的に，

Fig. 3 dThdPase activity in cancer tissue was significantly higher in positive staining group（181.311±75.075）than in negative staining group（78.881±30.568）(p=0.0001) of expansive type, but not significantly different between positive staining group（99.944±69.777）and negative staining group（59.936±25.781）of invasive type



1つは dThdPase と cytokines や taxol をはじめとする Up-regulator との併用や，さらには dThdPase を導入した遺伝子治療への応用の可能性が期待されている．

また, 近年の動向として, dThdPase と血管新生の密接な関連が重要視されている．すなわち，Folkman ら[10]の先駆的な業績以来，Angiogenesis が腫瘍の増殖・癌細胞の転移に非常に重要な役割をはたすと考えられ，血管新生と癌の増殖，維持および転移との関連について検討が積み重ねられてきた．最近 dThdPase の遺伝子を導入することで癌組織の微小血管密度が増加すること[11]あるいは dThdPase は血管新生因子の１つ PD-ECGF と同一蛋白であり，癌の血管新生に関与していることが判明し，非常に注目される酵素の１つとなった．

最近では，乳癌[12]，大腸癌[13]に少し遅れる形でようやく胃癌臨床例における同酵素に関しての報告，とくに dThdPase の発現と胃癌における微小血管形成や肝転移再発などの悪性度・予後との関連が報告されるようになった[14)～16]．

われわれの測定結果による原発巣 dThdPase 値と臨床病理学的因子との関係では，限局型，髄様型において有意に高値であり, v 陽性群は高い傾向にあった．これは従来より限局型，髄様型の胃癌に血行性転移の傾向が強い[17]とされていることと合致し，とくに，v 因子については血管新生の点からも非常に興味深く，肝転移因子では活性値の差は認めなかったが，血行性転移との関連を示唆する結果であった．

また, dThdPase 活性とリンパ節転移との関連[18)19]あるいはリンパ管侵襲との関連[20)21]についても検討されており，多くは両者の相関性を認めている．今回の解析でも，リンパ節転移巣の活性値が正常胃粘膜および原発巣と比較し有意に高値を示し，しかも新たに原発巣とリンパ節転移巣との活性値には正の相関を認めることがわかった．

一方, 胃癌に対して5-FU を regimen に用いた, 当科での術前化学療法（FLP 療法）[22]，術後補助化学療法（MXF 療法）[23]あるいは文献的には FLEP 療法[24]では，リンパ節転移巣に対する奏功率が67～86.8%と，他の肝転移, 腹膜播種に対する奏功率0～25%と比較して非常に高値であることが報告されている．その理由として今回明らかになった転移リンパ節巣において

Table 4 Relapsed cases of peritoneal dissemination were significantly low dThdPase activity in cancer tissues（58.400±26.364）compared to non-relapsed cases（109.638±85.320）and other relapsing forms（110.528±87.880）. Relapsed cases of liver metastasis tended to have lower T/N ratio（5.525±6.866）compared to peritoneal dissemination（1.944±1.537）

relapsing form	dThdPase activity in cancer tissues (Unit/mg prot./hr)		T/N ratio
peritoneal dissemination	58.400±26.364		1.944±1.537
liver metastasis	111.982±94.785		5.525±6.866
lymphnodes metastasis	117.660±121.109	110.528±87.880	5.410±0.0
non-relapsed cases	109.638±85.320		3.321±3.094

*p=0.0475　**p=0.0289　***p=0.0840

dThdPase の発現が高いことが関係していると考えられる．しかし，リンパ節転移の有無と原発巣の活性値は負の相関を示し，一般的な知見とは相反する結果となったが，これに関しては今後の検討を要する．

免疫染色では，核の dThdPase 陽性度が細胞質同様，活性値に相関することが報告されており[25]，実際に腫瘍細胞の細胞質だけでなく核にも染色像が得られたため，20%以上の核または細胞質が染色されたものを陽性とした．その結果，我々の検討では原発巣の免疫染色陽性率は38.2%であった．諸家の報告による42%[16]，61%[26]，53.8%[14]と比較しやや低い値であるが，これは染色率5～10%以上を陽性としている理由の他に，組織内における dThdPase の局在性，とくに，間質の染色性を陽性ととるか否かの問題と考えられる．dThdPase は一般には腫瘍細胞内に局在するとはされているが[7]，腫瘍細胞自体より周辺の間質に同酵素の存在が認められることは以前から指摘されており[3]，今回の染色結果も同様であった．小林ら[27]もこの点を指摘しており，特に，浸潤型においては腫瘍細胞そのものよりむしろ間質に強い染色性を認める例が存在し，非充実性腫瘍の活性値は，周辺間質における非腫瘍細胞の酵素活性が関与していることがわかった．このように，免疫染色することによって dThdPase の発現が腫瘍細胞自体であるのか，間質系細胞であるのかを確認することが可能であった．しかし，今回の結果のように，浸潤型では陽性例と陰性例で活性値の差が認められないこともあり，組織型によっては，免疫染色の判定には十分に注意する必要があると考えられる．

胃癌における免疫染色と予後に関する検討では，dThdPase 陽性例の予後は陰性例に比較し悪いとの報告が多くみられる[14)19)24]．本研究では限局型に関しては活性値と免疫染色の相関が統計学的に証明されたため，組織型を限定すれば，活性値の定量法と比較し，より簡便な方法である免疫染色は非常に有用と考えられた．

再発形式と dThdPase 活性値との検討では，腹膜播種再発の原発巣 dThdPase 値が有意に低い結果が出たが，これまで腹膜播種と dThdPase 値の関連を指摘した文献はなく，臨床病理学的因子における腹膜播種転移の活性値が低い傾向であったことと合わせ，非常に興味深い結果であった．実際，1例の腹膜播種結節の dThdPase 活性値を定量した結果，55.3Unit/mg prot./hr と低値を示した．術来，播種性転移は浸潤型に多く認められ，先に述べたように，浸潤型は限局型と比較し，原発巣 dThdPase 値が有意に低値である．従って，結果的に腹膜播種再発例の dThdPase 値が低くなったものと考えられる．さらに，腹膜播種に代表される播種性転移は，血行性転移と全く異なるわけではなく，血行性転移の血管新生・浸潤を除いた過程を経て成立すると考えられており，血管新生因子である dThdPase の発現が低い細胞が，播種性転移を来すとも推測される．また，一般的には肝転移再発例に dThdPase 高値あるいは陽性例が有意に多いとされているが[3)15]，今回の結果では，腹膜播種再発と比較したときに傾向がみられたのみであり，今後も dThdPase 値と血行性転移再発を中心に，リンパ節再発などとの関連性も含め検討を重ねる必要がある．

文　献

1）Furukawa T, Yoshimura A, Sumizawa T et al：Angiogenic factor. Nature **356**：668, 1992

2）Haraguchi M, Miyadera K, Uemura K et al：Angiogenic activity of enzymes. Nature **368**：198, 1994

3）前田　清，鄭　容錫，小川佳成ほか：Thymidine phosphorylase の発現から見た胃癌の悪性度．癌と化療　**22**：679―682, 1995

4）児山　新, 寺島信也, 星野　豊ほか：胃癌組織における Pyrimidine nucleoside phosphorylase 活性の意義―臨床病理学的因子, 予後に関して―. 日臨外会誌　**60**：316―319, 1999

5）Nishida M, Hino A, Mori K et al：Preparation of anti-human thymidine phosphorylase monoclonal antibodies useful for detecting the enzyme levels in tumor tissues. Biol Pharm Bull **19**：1407―1411, 1996

6）胃癌研究会：胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版，東京，1993

7）Yoshimura A, Kuwazuru Y, Fukukawa T et al：Purification and tissue distribution of human thymidine phosphorylase：high expression in lymphocytes, reticulocytes and tumors. Biochim Biophys Acta **1034**：107―113, 1990

8）前田治伸，宮本峻光，持永信夫ほか：5'-DFUR 投与による胃癌，大腸癌および乳癌患者の組織内 5-FU 濃度の検討．癌と化療　**18**：965―969, 1991

9）Ishitsuka H, Miwa M, Takemoto K et al：Role of uridine phosphorylase for antitumor activity of 5'-deoxy-5-fluorouridine. Gann **71**：112―123, 1980

10）Folkman J, Klagsbrun M：Angiogenic factor. Science **235**：442―447, 1987

11）Ishikawa F, Miyazono K, Hellman U et al：Identi-

fication of angiogenic activity and the clonig and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. Nature **338**：557—562, 1989
12）Toi M, Hoshina S, Takayanagi T et al：Association of vascular endothelial growth factor expression and with early relapse in primary breast carcinoma. Jpn J Cancer Res **85**：1045—1049, 1994
13）Takebayashi Y, Akiyama S, Akiba S et al：Clinicopathologic and prognostic significance of angiogenic factor, thymidine phosphorylase, in human colorectal carcinoma. J Natl Cancer Inst **88**：1110—1117, 1996
14）Takahashi Y, Bucana CD, Akagi Y et al：Significance of platelet-derived endothelial cell growth factor in the angiogenesis of human gastrc cancer. Clin Cancer Res **4**：429—434, 1998
15）Maeda K, Kang SM, Ogawa M et al：Combined analysis of vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor expression in gastric carcinoma. Int J Cancer **74**：545—550, 1997
16）Ohwada S, Ogawa T, Izumi M et al：Effect of 5'-DFUR and OK-432 on cytokines and thymidine phosphorylase in tumor tissue of gastric cancer patients. Anticancer Res **17**：2313—2318, 1997
17）荒川　明, 小玉雅志, 千田禎佐緒ほか：胃低分化腺癌における髄様型と硬性型の臨床病理学的差異とその意義．日臨外医会誌　**55**：21—24, 1994
18）竹村和郎, 柳　栄浩, 長嶋　隆ほか：胃癌における Pyrimidine Nucleoside Phosphorylase の発現と腫瘍内浸潤 T 細胞に関する免疫組織化学的検討．Biotherapy **10**：784—786, 1996
19）竹林勇二, 秋山伸一, 原口みさ子ほか：Thymidine phosphorylase（TP）と血管新生．Biotherapy **10**：993—1000, 1996
20）Takebayashi Y, Miyadera K, Akiyama S et al：Expression of thymidine phosphorylase in human gastric carcinoma. Jpn J Cancer Res **87**：288—295, 1996
21）児山　新, 寺島信也, 寺西　寧ほか：胃癌組織における PyNPase 活性の検討．外科治療　**74**：382—383, 1996
22）梨本　篤, 佐々木壽英, 田中乙雄ほか：切除不能または非治癒因子を有する高度進行胃癌に対する術前化学療法の可能性．日消外会誌　**31**：2199—2205, 1998
23）梨本　篤，佐々木壽英：進行・再発胃癌に対する MMC+MTX/5FU 交代療法．J Jpn Soc Cancer Ther **29**：27—35, 1994
24）Nakajima T, Ota K, Ishihara S et al：Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. Ann Surg Oncol **4**：203—208, 1997
25）鴨井青龍, 川本雅司, 太田雄治郎ほか：子宮頸癌および子宮内膜癌患者における Thymidine phosphorylase 活性と免疫組織学的局在．癌と化療 **23**：801—804, 1996
26）Maeda K, Chung Y, Ogawa Y et al：Thymidine phosphorylase / platelet-derived endothelial cell growth factor expression associated with hepatic metastasis in gastric carcinoma. Br J Cancer **73**：884—888, 1996
27）小林利彦, 木村泰三, 吉田雅行ほか：胃癌組織におけるチミジンホスホリラーゼ（thymidine phosphorylase）活性の定量および免疫組織学的検討．癌の臨　**42**：62—66, 1996

Clinical Evaluation of Thymidine Phosphorylase Activity in Human Gastric Cancer with Special Reference to Metastatic Lymph Nodes and Relapsing Forms

Hiroshi Yabusaki, Atsushi Nashimoto, Yoshiaki Tsuchiya, Mitsuhiro Tsutsui,
Otsuo Tanaka and Juei Sasaki
Division of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital

To investigate the expression of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor (dThdPase/PD-ECGF) in gastric cancer, we measured its activity in normal tissues, cancer tissues and metastatic lymph nodes of 75 patients with resected advanced gastric cancer, and compared the results with histopathological features. We also evaluated cancer tissues immunohistochemically using anti-dThdPase antibody. The dThdPase activity was significantly higher in metastatic lymph nodes than in normal tissues ($p<0.0001$) and in cancer tissues ($p=0.0002$). There exists a definite correlation between cancer tissues and metastatic lymph nodes. Furthermore, dThdPase activity in cancer tissues was significantly higher in expansive type in growth pattern ($p=0.0176$), medullary type in stroma ($p=0.0057$), they are thought to have a close relationship with hematogenous metastasis, and INFα type in mode of infiltrative growth ($p=0.0289$), and also significantly lower in negative of lymph node metastasis ($p=0.0383$). Immunohistochemical study clarified that dThdPase activity of cancer tissue was significantly higher in the positive staining group than in the negative staining group of expansive type. Relapsed cases of peritoneal dissemination had significantly lower dThdPase activity in cancer tissue compared to non relapsed cases and other relapsing forms. In conclusion, dThdPase expression in advanced gastric cancer is higher in metastatic lymph nodes, and the relation between its expression in cancer tissues and hematogenous metastasis is speculated. Also, dThdPase expression has negative correlation with lymph nodes metastasis and a relapsed form of peritoneal disemination. Immunohistochemical study of expansive type is considered to be a very useful method.

Reprint requests：Hiroshi Yabusaki　Division of Surgery, Niigata Cancer Center Hopsital
2-15-3 Kawagishicho, Niigata, 951-8566 JAPAN