

原 著

消化管癌における Plasminogen activator inhibitor-1 過剰発現の検討

名古屋大学大学院病態制御外科学

榊原 巧 日比 健志 小池 聖彦
藤原 道隆 小寺 泰弘 中尾 昭公

はじめに：Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は癌の成長や転移に関与していると報告されている。方法：1994年から2002年までに、名古屋大学病態制御外科で切除された49例の食道扁平上皮癌、55例の大腸癌、76例の胃癌の検体を用いた。それらの正常粘膜と腫瘍組織におけるPAI-1 mRNAの定量RT-PCRを行った。そして、臨床病理学的特徴にて比較検討し、さらに予後因子としての有用性を検討した。結果：すべての消化管癌の腫瘍組織において、1. リンパ節転移陽性例、遠隔転移陽性例では陰性例に比較してPAI-1発現量が有意に上昇しており、病期の進行に従ってPAI-1発現量が有意に上昇していた。2. PAI-1過剰発現の症例では有意差をもって予後不良で、多変量解析を行うとPAI-1発現量は独立した予後決定因子となった。考察：消化管癌において、PAI-1発現が癌の成長、転移に関与していると考えられ、PAI-1発現量は悪性度と相関し、予後を予想するうえで一つの指標となりうる事が示唆された。

緒 言

消化管癌（食道扁平上皮癌、大腸癌、胃癌）の予後の予測は、従来から組織型や深達度、リンパ節転移などの病理組織学的因子にて行われている。近年、分子生物学的因子の転移や予後への関与が検討され、それらの予後因子としての有用性が報告されている^{1)~10)}。

癌の浸潤、転移機構の中で腫瘍細胞の産生するプロテアーゼは、プラスミノゲン活性機構を調節することにより重要な役割を果たしている¹¹⁾。Plasminogen activator inhibitor-1（以下、PAI-1と略記）は分子量45kDのプロテアーゼインヒビターで、プラスミノゲンの活性化を抑制するだけでなく、シグナル伝達、細胞接着、細胞遊走においても重要な役割を果たす分子である¹²⁾¹³⁾。蛋白レベルではPAI-1が腫瘍の浸潤や転移に関与していると報告されており、種々の癌腫では予後不良の指標とされている^{14)~18)}。しかしながら、PAI-1のmRNA発現量を検討した報告は乳癌以外に

はない¹⁹⁾。今回、我々はPAI-1の発現量が消化管癌の悪性度の指標になりうるかを調べるために定量RT-PCRを行い、臨床病理学的データとを比較検討し、予後因子としての有用性を検討した。

対 象

1994年より2002年までに名古屋大学で切除された49例の食道扁平上皮癌（平均63.3歳、50-77歳）、55例の大腸癌（平均64.5歳、41-85歳）、76例の胃癌（平均62.7歳、37-89歳）の検体を用いた。TNM病期では、食道扁平上皮癌；stage I：4例、II：18例、III：25例、IV：2例、大腸癌；stage I：12例、II：12例、III：23例、IV：8例、胃癌；stage I：17例、II：16例、III：25例、IV：21例であった。

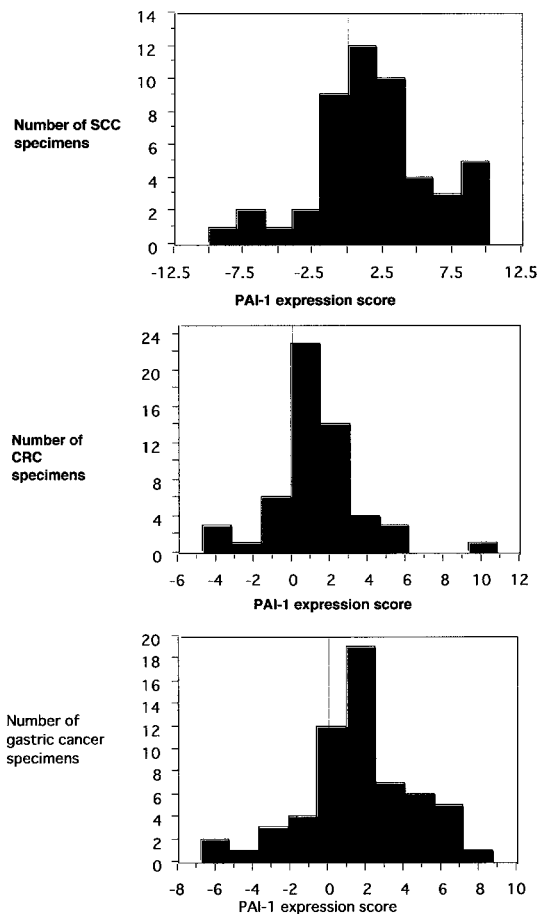
方 法

RNA抽出と逆転写：腫瘍組織は腫瘍先進部より、正常組織は腫瘍から最も離れた部位より採取し、そのtotal RNAをguanidinium thiocyanateにより抽出した。そして濃度を260nmにおける吸光度によって測定した後、1本鎖のcDNAに逆転写した²⁰⁾²¹⁾。

定量RT-PCR：定量RT-PCRはABI sequence

<2006年3月22日受理>別刷請求先：榊原 巧
〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学
大学院病態制御外科学

Fig. 1 The distribution of PAI-1 expression scores in digestive tract cancer. The average \pm SE was 1.77 ± 0.59 in esophageal SCC, 1.35 ± 0.32 in CRC, and 1.55 ± 0.30 in gastric cancer.



system 7000によりSYBR Green PCR Master Mixを用いて行った。2.0 μ lのcDNAとそれぞれ1 μ lのプライマー、25 μ lのSYBR Green Mixを加えて計50 μ lとしPCR(50サイクル)を行った。さらに、コントロールとして、それぞれのサンプルのGAPDHの定量(30サイクル)を行った。

PAI-1発現スコア：腫瘍組織および正常組織のPAI-1発現量をGAPDH量で補正し、(腫瘍組織におけるPAI-1発現量/正常組織におけるPAI-1発現量)の自然対数をPAI-1発現スコアと定義し、平均値 \pm 標準誤差(SE)で表記した。そして平均値に近い2.0をカットオフ値とし、2.0以上をPAI-

1過剰発現とした²²⁾²³⁾。

統計学的解析：年齢、性別、肉眼的分類、病理学的分類、腫瘍の部位、腫瘍径、深達度、リンパ節転移、遠隔転移の有無ではt-testを用い検討した。TNM病期の検定にはANOVAを用いた。生存率の算出にはKaplan-Meier(logrank test)を用い、術後生存に関する危険因子候補の多変量解析は比例ハザードモデルにて算出した。いずれも $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

なお、文献検索には(PubMed：キーワードは「plasminogen activator inhibitor-1」：1950～2005年)を用いた。

結果

49例の食道癌扁平上皮癌、55例の大腸癌、76例の胃癌の検体について定量RT-PCRを行い、PAI-1発現量を解析した。mRNA濃度、MgCl₂濃度、設定温度、サイクル数は至適条件で決定され、鋭敏で信頼できうるreal-time定量RT-PCRであることを確認した。PAI-1、GAPDHとも3回定量し、すべて10%以下の誤差範囲であった。

1. PAI-1発現量の分布

PAI-1発現スコアのヒストグラムを示す(Fig. 1)。平均値は食道扁平上皮癌、大腸癌、胃癌においてそれぞれ 1.77 ± 0.59 、 1.35 ± 0.32 、 1.55 ± 0.30 であった。

2. PAI-1発現量とリンパ節転移の有無

リンパ節転移陽性例では陰性例に比較して有意にPAI-1発現スコアが上昇していた(食道扁平上皮癌；陽性例： 3.08 ± 0.80 、陰性例： -0.31 ± 0.62 、 $p = 0.0042$)(大腸癌；陽性例： 2.19 ± 0.43 、陰性例： 0.35 ± 0.42 、 $p = 0.0037$)(胃癌；陽性例： 2.11 ± 0.35 、陰性例： 0.33 ± 0.49 、 $p = 0.0048$)(Table 1, 3, 5)。

3. PAI-1発現量と遠隔転移の有無

遠隔転移陽性例では陰性例に比較して有意にPAI-1発現スコアが上昇していた(大腸癌；陽性例： 3.50 ± 1.18 、陰性例： 0.99 ± 0.30 、 $p = 0.0052$)(胃癌；陽性例： 3.68 ± 0.58 、陰性例： 1.20 ± 0.32 、 $p = 0.0035$)(Table 1, 3, 5)。

4. PAI-1発現量とTNM stage

PAI-1発現スコアは病期の進行に従って有意に

Table 1 Clinicopathological features and PAI-1 expression scores in esophageal SCC

Clinicopathological feature	Variable	No. of cases	PAI-1 expression score	p value ^a
Age (year)	< 65	29	1.75 ± 0.91	0.98
	65 ≤	20	1.78 ± 0.63	
Sex	male	41	1.93 ± 0.65	0.53
	female	8	0.91 ± 1.46	
Pathological type	well, moderate ^b	40	1.47 ± 0.68	0.30
	poor ^c	9	3.07 ± 1.05	
Depth of tumor invasion	≤ mt ^d	14	0.42 ± 1.32	0.15
	mt <	35	2.30 ± 0.63	
Lymph node metastasis	-	19	- 0.31 ± 0.62	0.0042
	+	30	3.08 ± 0.80	
TNM stage	I, II	22	- 1.06 ± 0.74	0.0001
	III, IV	27	4.07 ± 0.61	

^a Student's *t*-test^b well- and moderately-differentiated SCC^c poorly-differentiated SCC^d muscular tunic**Table 2** Risk factors for overall survival rate determined by univariate or multivariate analysis in esophageal SCC

Clinicopathological feature	Variable	P-value		RR ^a	95%CI ^b
		Univariate	Multivariate		
Depth of tumor invasion	≤ mt ^c / mt <	0.1044	0.6513	1.3	0.45-3.6
Lymph node metastasis	- / +	< 0.0001	0.1826	5.5	0.45-67.2
Distant metastasis	- / +	0.0057	0.1935	2.9	0.58-15.0
TNM stage	I, II/III, IV	< 0.0001	0.9663	1.1	0.10-15.0
PAI-1	< 2.0 / 2.0 ≤	< 0.0001	0.0156	8.6	1.5-49.7

^a relative risk^b confidence interval^c well- and moderately-differentiated SCC^d poorly-differentiated SCC^e muscular tunic

上昇していた(食道扁平上皮癌; stage I: -2.09 ± 2.16 , stage II: -0.83 ± 0.79 , stage III: 3.99 ± 0.65 , stage IV: 5.05 ± 0.65 , $p = 0.05$) (大腸癌; stage I: 0.01 ± 0.63 , stage II: 0.66 ± 0.61 , stage III: 1.67 ± 0.36 , stage IV: 3.50 ± 1.18 , $p = 0.0063$) (胃癌; stage I: -0.11 ± 0.67 , stage II: 0.78 ± 0.66 , stage III: 1.35 ± 0.38 , stage IV: 3.71 ± 0.44 , $p < 0.0001$) (Fig. 2).

5. PAI-1 過剰発現と予後との関連

PAI-1 過剰発現症例は有意に予後不良であった ($p < 0.0001$). 予後に関する危険因子に関する多変量解析を行うと, PAI-1 発現スコアが独立した有

意な予後因子であった(食道扁平上皮癌; $p = 0.0156$) (大腸癌; $p = 0.0432$) (胃癌; $p = 0.0450$) (Table 2, 4, 6).

Stage 別にみると stage I, IV では統計学的には有意な差は認めなかったが, 過剰発現症例では予後不良の傾向があった. 一方, stage II, III の過剰発現症例は有意に予後不良であった(食道扁平上皮癌; stage II: $p = 0.0106$, stage III: $p = 0.0425$) (大腸癌; stage II: $p = 0.0272$, stage III: $p = 0.0206$) (胃癌; stage II: $p = 0.0312$, stage III: $p = 0.0276$) (Fig. 3~5).

Table 3 Clinicopathological features and PAI-1 expression scores in colorectal cancer

Clinicopathological feature	Variable	No. of cases	PAI-1 expression score	p value ^a
Age (year)	< 70	37	1.48 ± 0.42	0.59
	≥ 70	18	1.10 ± 0.51	
Sex	male	37	1.63 ± 0.41	0.27
	female	18	0.87 ± 0.52	
Histology	tub ^b	43	1.25 ± 0.40	0.54
	por, muc, sig ^c	12	1.74 ± 0.46	
Tumor size (mm)	< 50	21	1.49 ± 0.71	0.45
	≥ 50	24	0.92 ± 0.35	
Tumor site	C, A, T ^d	14	1.17 ± 0.47	0.75
	D, S, R ^e	41	1.41 ± 0.41	
Depth of tumor invasion	≤ mt ^f	38	0.84 ± 0.30	0.016
	mt <	17	2.51 ± 0.75	
Lymph node metastasis	-	25	0.35 ± 0.42	0.0037
	+	30	2.19 ± 0.43	
Distant metastasis	-	47	0.99 ± 0.30	0.0052
	+	8	3.50 ± 1.18	
Peritoneal dissemination	-	51	1.23 ± 0.34	0.17
	+	4	2.97 ± 0.96	

^a Student's *t*-test^b tub, tubular adenocarcinoma^c por, poorly-differentiated adenocarcinoma ; muc, mucinous adenocarcinoma ; sig, signet-cell adenocarcinoma^d C, cecum ; A, ascending colon ; T, transverse colon^e D, descending colon ; S, sigmoid colon ; R, rectum^f mt, muscular tunic**Table 4** Risk factors for overall survival rate determined by univariate or multivariate analysis in colorectal cancer

Clinicopathological feature	Variable	P-value		RR ^a	95%CI ^b
		Univariate	Multivariate		
Lymph node metastasis	- / +	< 0.0001	0.0267	11.0	1.3-92
Depth of tumor invasion	≤ mt ^c / mt <	0.0094	0.9850	1.0	0.23-4.3
Distant metastasis	- / +	< 0.0001	0.2759	2.5	0.47-13
Peritoneal dissemination	- / +	0.0009	0.5978	1.5	0.32-7.0
PAI-1	< 2.0/2.0 ≤	< 0.0001	0.0432	3.1	1.0-9.6

^a relative risk^b confidence interval^c muscular tunic

考 察

PAI-1 はこれまで癌の進行をおさえる働きをす
ると考えられてきたが、最近では PAI-1 が血管新
生を促進させ、癌の成長に寄与しているとの考え
が主流となっている。実際に動物実験においては、
PAI-1 発現が癌の浸潤や血管新生に不可欠である
ことが証明されている。しかしながら、PAI-1 発現

の生物学的意義はまだまだ解明されていない^{24)~30)}。

これまで、消化管癌における PAI-1 発現は血清
中の蛋白濃度や免疫組織化学染色法により、蛋白
レベルで研究されてきた。大腸癌、胃癌の進行癌
では、PAI-1 が高発現していることが証明されて
いる^{11)14)30)~35)}。今回、mRNA レベルにおける PAI-
1 発現量を RT-PCR 法を用いて定量した。RT-

Table 5 Clinicopathological features and PAI-1 expression scores in gastric cancer

Clinicopathological feature	Variable	No. of cases	PAI-1 expression score	p value ^a
Age (year)	< 70	55	1.57 ± 0.33	0.91
	≥ 70	24	1.49 ± 0.71	
Sex	male	56	1.39 ± 0.37	0.40
	female	23	1.94 ± 0.48	
Histology	tub ^b	36	1.55 ± 0.40	0.99
	por, muc, sig ^c	43	1.54 ± 0.47	
Tumor size (mm)	< 50	37	1.16 ± 0.47	0.23
	≥ 50	42	1.89 ± 0.38	
Tumor site	C ^d	12	2.12 ± 0.62	0.41
	M, A ^e	67	1.48 ± 0.34	
Depth of tumor invasion	T1-2	51	1.15 ± 0.39	0.071
	T3-4	28	2.23 ± 0.44	
Lymph node metastasis	N0	25	0.33 ± 0.49	0.0048
	N1-3	54	2.11 ± 0.35	
Distant metastasis	M0	68	1.20 ± 0.32	0.0035
	M1	11	3.68 ± 0.58	

^a Student's *t*-test.

^b tub, tubular adenocarcinoma.

^c por, poorly-differentiated adenocarcinoma ; muc, mucinous adenocarcinoma ; sig, signet-cell adenocarcinoma.

^d C, cardia.

^e M, middle ; A, antrum.

Table 6 Risk Factors for overall survival rate determined by univariate or multivariate analysis in gastric cancer

Clinicopathological feature	Variable	P-value		RR ^a	95%CI ^b
		Univariate	Multivariate		
Lymph node metastasis	N0/N1-3	0.0005	0.3929	1.7	0.51-5.5
Depth of Tumour invasion	T1, 2/T3, 4	< 0.0001	0.2222	1.6	0.74-3.6
Distant metastasis	M0/M1	< 0.0001	0.0393	2.3	1.0-5.0
TNM stage	I, II/III, IV	< 0.0001	0.1188	2.4	0.80-7.4
PAI-1	< 2.0/2.0 ≥	< 0.0001	0.0450	2.1	1.0-4.2

^a Relative risk

^b Confidence interval

PCR法は迅速、高効率、高感度の利点を持ち、現在RNAを解析するには、最も広範に用いられている方法である。1日中には結果を出せ、Northern blotting法に比べて、1,000倍程度感度がよいので、発現量の少ない遺伝子でもその発現を検出できる。少量のRNA材料でも解析できるので、臨床応用の面では優れている。

本検討においてPAI-1mRNAの発現量は、消化管癌において病期の進行により上昇しており、予後と有意な関連を認めた。さらに、予後に関する

危険因子についての多変量解析では、独立した有意な予後因子であった。これらの結果はPAI-1発現と消化管癌の悪性度との関連を肯定するものであり、予後を推定できるすぐれたパラメーターといえる。さらに、対象症例は少ないがstage別に検討した結果、stage II, IIIの症例においてPAI-1発現量が生存率に強い影響を与えていた。stage IIの症例のなかにも術後再発を認め予後不良の症例が少なからず存在する。PAI-1発現量がstage II症例における再発高危険群の抽出に有用な因子

Fig. 2 The difference in PAI-1 expression scores according to tumor stage in digestive tract cancer. The upper and lower limits of the boxes, and the line across the boxes, indicate the 75th, 25th percentiles and median, respectively. The upper and lower horizontal bars indicate the 90th, 10th percentiles and median, respectively. Outliers are illustrated as circles. PAI-1 expression scores in esophageal SCC were -2.09 ± 2.16 in stage I, -0.83 ± 0.79 in stage II, 3.99 ± 0.65 in stage III, and 5.05 ± 0.65 in stage IV ($p = 0.05$; ANOVA). PAI-1 expression scores in CRC were 0.01 ± 0.63 in stage I, 0.66 ± 0.61 in stage II, 1.67 ± 0.36 in stage III, and 3.50 ± 1.18 in stage IV ($p = 0.0063$; ANOVA). PAI-1 expression scores in gastric cancer were -0.01 ± 0.67 in stage I, 0.78 ± 0.66 in stage II, 1.35 ± 0.38 in stage III, and 3.71 ± 0.44 in stage IV ($p < 0.0001$; ANOVA).

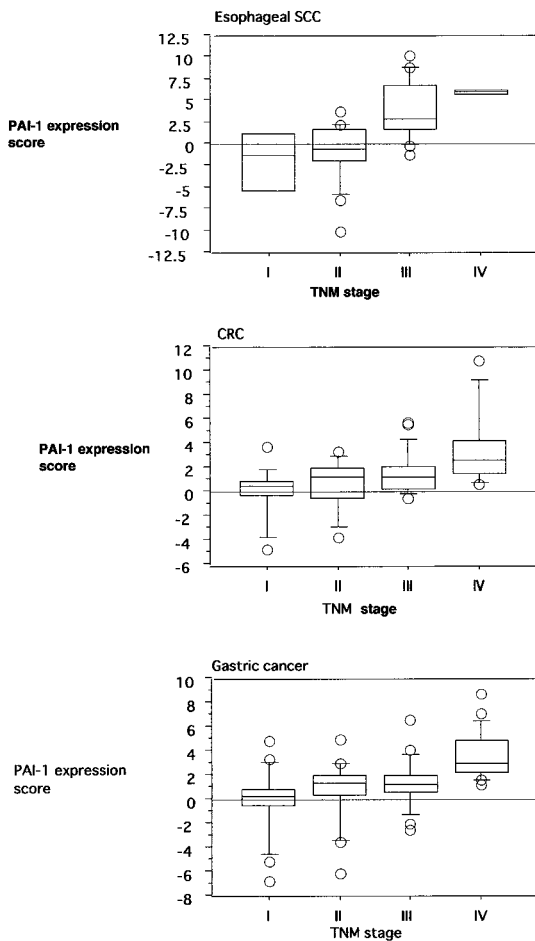
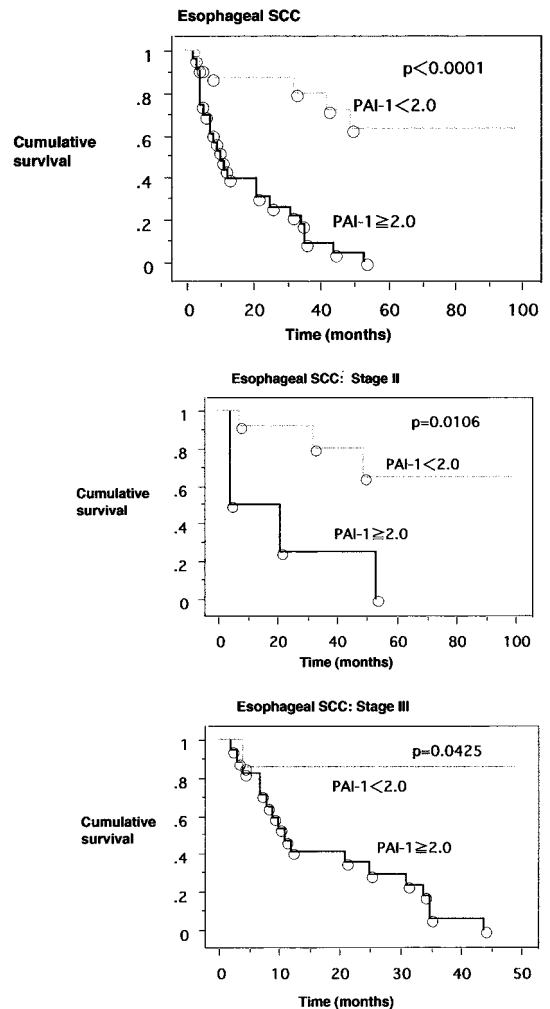


Fig. 3 The cumulative survival of patient groups according to PAI-1 expression scores (2 or less, or more than 2) in esophageal SCC ($n = 49$), in stage II ($n = 18$) and stage III ($n = 25$) esophageal SCC patients. The high PAI-1 expression-score group showed significantly worse survival rates than the low PAI-1 expression-score group ($p < 0.0001$). The high PAI-1 expression-score group showed significantly poorer survival rates than the low PAI-1 expression group in each of stage II ($p = 0.0106$) and stage III ($p = 0.0425$) esophageal SCC patients.



となる可能性が示唆された。

血管新生機構は再生、成長、創傷などにおいて

新しい血管をつくるうえで必須な過程である³⁶⁾。腫瘍の成長や転移は血管新生に依存しており、腫瘍はそれ自身の成長のために毛細血管の成長を促している。さらに、血管新生は、癌細胞が血管内

Fig. 4 The cumulative survival of patient groups according to PAI-1 expression scores (2 or less, or more than 2) in CRC (n = 55), stage II (n = 12) and stage III (n = 23) CRC patients. The high PAI-1 expression-score group showed significantly worse survival rates than the low PAI-1 expression-score group (p < 0.0001). The high PAI-1 expression-score group showed significantly poorer survival rates than the low PAI-1 expression group in each of stage II (p = 0.0272) and stage III (p = 0.0156) colorectal cancer patients.

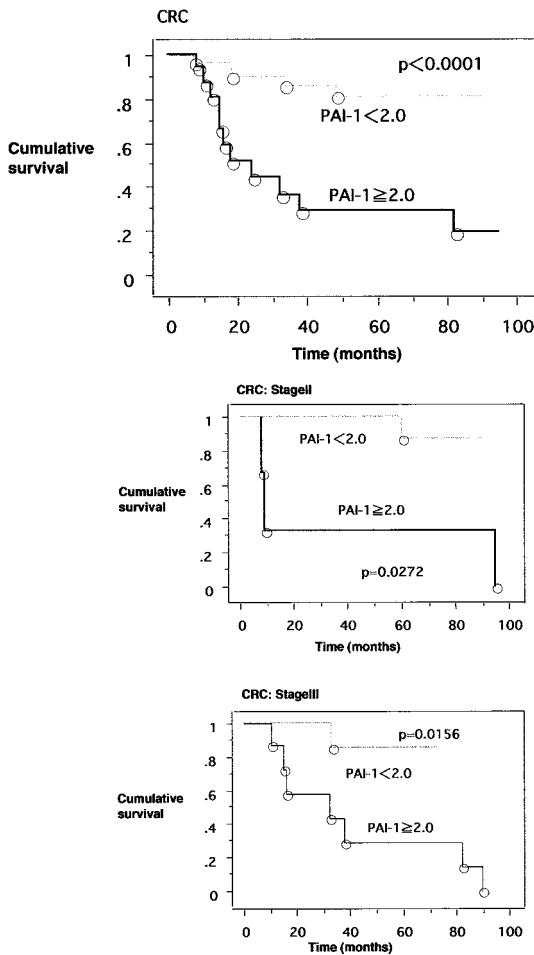
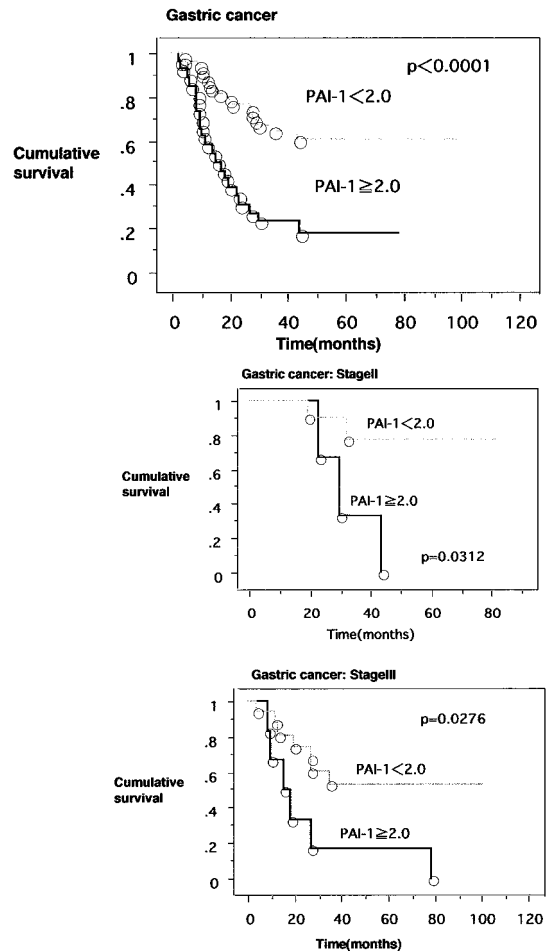


Fig. 5 The cumulative survival of patient groups according to PAI-1 expression scores (2 or less, or more than 2) in gastric cancer (n = 76), stage II (n = 16) and stage III (n = 25) gastric cancer patients. The high PAI-1 expression-score group showed significantly worse survival rates than the low PAI-1 expression-score group (p < 0.0001). The high PAI-1 expression-score group showed significantly poorer survival rates than the low PAI-1 expression group in each of stage II (p = 0.0312) and stage III (p = 0.0276) gastric cancer patients.



に侵入し、肝、肺、骨といった遠隔の部位に転移するのに必須である。癌細胞が血管新生能を獲得するにはさまざまな経路が存在する³⁷⁾。単に消化管癌の生物学的特性が反映されている可能性もあるが、消化管癌においては、PAI-1 発現に起因した血管新生が悪性度を高めていると考えられた。

以上、今回の結果は消化管癌における PAI-1 発現の、分子生物学的メカニズムを解明する研究の基礎となりうる。さらに、PAI-1 発現量は予後を予見する指標になり、治療方針を決定する際の一助になると思われた。

文 献

- 1) Jiang W, Zhang YJ, Kahn SM et al : Altered expression of the cyclin D1 and retinoblastoma genes in human esophageal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **90** : 9026—9030, 1993
- 2) Tsuda T, Tahara E, Kajiyama G et al : High incidence of coamplification of hst1 and int2 genes in human esophageal carcinomas. *Cancer Res* **49** : 5505—5508, 1989
- 3) Hollstein MC, Metcalf RA, Welsh JA et al : Frequent mutation of the p53 gene in human esophageal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **87** : 9958—9961, 1990
- 4) Zhou X, Tarmin L, Yin J et al : The MTS1 gene is frequently mutated in primary human esophageal tumors. *Oncogene* **9** : 3737—3741, 1994
- 5) Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR et al : Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* **327** : 293—297, 1987
- 6) Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER et al : Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* **249** : 912—915, 1990
- 7) Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y et al : Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* **253** : 665—669, 1991
- 8) Leung SY, Yuen ST, Chung LP et al : hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer Res* **59** : 159—164, 1999
- 9) Oue N, Shigeishi H, Kuniyasu H et al : Promoter hypermethylation of MGMT1 is associated with protein loss in gastric carcinoma. *Int J Cancer* **86** : 632—635, 2000
- 10) Kang SH, Choi HH, Kim SG et al : Transcriptional inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-3 gene by DNA hypermethylation of the 5'-CpG island in human gastric cancer cell lines. *Int J Cancer* **86** : 632—635, 2000
- 11) 森健一郎, 天野定雄, 福澤正洋 : 進行胃癌 (stage II, III) における u-PA family および血管内皮細胞増殖因子の発現に関する免疫組織学的検討. *日消外会誌* **33** : 286—293, 2000
- 12) Potempa J, Korzus E, Travis J : The serpin superfamily of proteinase inhibitors : structure, function, and regulation. *J Biol Chem* **269** : 15957—15960, 1994
- 13) Lijnen HR : Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost* **3** : 35—45, 2005
- 14) Nekarda H, Schmitt M, Ulm K et al : Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res* **54** : 2900—2907, 1994
- 15) Cantero D, Friess H, Deflorin J et al : Enhanced expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* **75** : 388—395, 1997
- 16) Chambers SK, Ivins CM, Carcangiu ML et al : Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. *Int J Cancer* **79** : 449—454, 1998
- 17) Foekens JA, Peters HA, Look MP et al : The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res* **60** : 636—643, 2000
- 18) Konecny G, Untch M, Pihan A et al : Association of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor with disease progression and prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* **7** : 1743—1749, 2001
- 19) Castello R, Estelles A, Vazquez C et al : Quantitative real-time reverse transcription-PCR assay for urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type 1, and tissue metalloproteinase inhibitor type 1 gene expressions in primary breast cancer. *Clin Chem* **48** : 1288—1295, 2002
- 20) Hibi K, Nakamura H, Hirai A et al : Loss of H19 imprinting in esophageal cancer. *Cancer Res* **56** : 480—482, 1996
- 21) Hibi K, Takahashi T, Sekido Y et al : Coexpression of the stem cell factor and the c-kit genes in small-cell lung cancer. *Oncogene* **6** : 2291—2296, 1991
- 22) Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA et al : Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 1884—1887, 2001
- 23) Wang EJ, Kripke DF, Stein MT et al : Measurement of illumination exposure in postpartum women. *BMC Psychiatry* **3** : 5, 2003
- 24) McMahon GA, Petitclerc E, Stefansson S et al : Plasminogen activator inhibitor-1 regulates tumor growth and angiogenesis. *J Biol Chem* **276** : 33964—33968, 2001
- 25) Bajou K : Role of PAI-1 plasminogen activator inhibitor in tumor invasion and angiogenesis. *Bull Mem Acad R Med Belg* **157** : 313—318, 2002
- 26) Devy L, Blacher S, Grignet-Debrus C et al : The pro- or antiangiogenic effect of plasminogen activator inhibitor 1 is dose dependent. *FASEB J* **16** : 147—154, 2002
- 27) Bajou K, Noel A, Gerard RD et al : Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization. *Nat Med* **4** : 923—938, 1998
- 28) Bajou K, Maillard C, Jost M et al : Host-derived plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentration is critical for in vivo tumoral angiogenesis

- and growth. *Oncogene* **23** : 6986—6989, 2004
- 29) Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Robinson T et al : Tumor development is retarded in mice lacking the gene for urokinase-type plasminogen activator or its inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1. *Cancer Res* **60** : 5839—5847, 2000
- 30) Cho JY, Chung HC, Noh SH et al : High level of urokinase-type plasminogen activator is a new prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *Cancer* **79** : 878—883, 1997
- 31) Nielsen HJ, Pappot H, Christensen IJ et al : Association between plasma concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 and survival in patients with colorectal cancer. *BMJ* **316** : 829—830, 1998
- 32) Fujii T, Obara T, Tanno S et al : Urokinase-type plasminogen activator inhibitor-1 as a prognostic factor in human colorectal carcinomas. *Hepato-gastroenterology* **46** : 2299—2308, 1999
- 33) Papanicolaou S, Scorilas A, Yotis J et al : Significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in human colorectal carcinomas. *Tumour Biol* **23** : 170—178, 2002
- 34) Abe J, Urano T, Konno H et al : Larger and more invasive colorectal carcinoma contains larger amounts of plasminogen activator inhibitor type 1 and its relative ratio over urokinase receptor correlates well with tumor size. *Cancer* **86** : 2602—2611, 1999
- 35) Kaneko T, Konno H, Baba M et al : Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci* **94** : 43—49, 2002
- 36) Ferreara N, Chen H, Davis-Smyth T et al : Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* **4** : 336—340, 2001
- 37) Folkman J, Shing Y : Angiogenesis. *J Biol Chem* **267** : 10931—10934, 1992

Plasminogen Activator Inhibitor-1 as a Potential Marker for the Malignancy of Digestive Tract Cancer

Takumi Sakakibara, Kenji Hibi, Masahiko Koike,
 Michitaka Fujiwara, Yasuhiro Kodera and Akimasa Nakao
 Department of Surgery II, Nagoya University Graduate School of Medicine

Introduction : PAI-1 has been shown to be a clinical marker of a poor prognosis in several human cancers, and it has also been shown to promote tumor growth and invasion during angiogenesis. **Methods** : To assess PAI-1 as a marker for the malignancy of digestive tract cancer, we performed quantitative RT-PCR for the PAI-1 gene and evaluated the relationship between the PAI-1 gene expression levels and clinicopathological findings in digestive tract cancer. **Results** : A significant increase in PAI-1 expression scores was observed in lymph-node-metastasis-positive digestive tract cancers compared to negative cancers as well as in distant-metastasis-positive digestive tract cancers compared to negative cancers. The PAI-1 expression score increased markedly with tumor stage, and multivariate analysis revealed the PAI-1 expression score to be a strong and independent prognostic factor for digestive tract cancer. **Conclusion** : These results suggested that PAI-1 may serve as a new parameter for the predicting the outcome of digestive tract cancer.

Key words : plasminogen activator inhibitor-1, digestive tract cancer, quantitative RT-PCR

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 1649—1657, 2006]

Reprint requests : Takumi Sakakibara Department of Surgery II, Nagoya University Graduate School of Medicine
 65 Tsurumai-machi, Showa-ku, Nagoya, 466-8560 JAPAN

Accepted : March 22, 2006