氏　　名　川　部　　篤（かわべ　あつし）
学位(専攻分野)　博　士（医　学）
学位記番号　論医博第1766号
学位授与の日付　平成13年11月26日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当
学位論文題目　Expression of cyclooxygenase-2 is associated with carcinogenesis of the lower part of thoracic esophageal squamous cell carcinoma and p53 expression.
（食道扁平上皮癌におけるCyclooxygenase-2の発現は胸部下部食道扁平上皮癌の発癌とp53に関連している）
論文調査委員　（主査）教授 武藤　誠　教授 山岡義生　教授 今村正之

論文内容の要旨

以前からNSAIDsによる発癌抑制および癌の増殖抑制が報告され，その機序としてアラキドン酸カスケードの律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）の酵素活性阻害が注目されてきた。COXには，恒常的に発現し生体の恒常性を維持しているCOX-1と，サイトカインや増殖因子そしてp53変異などさまざまな要因により誘導，発現調節されるCOX-2があり，特にCOX-2は大腸癌において高発現している。そこで大腸の発癌やその進展，NSAIDsやCOX-2選択的阻害剤の効果との関連が盛んに研究されてきた。食道癌においては他癌腫と同様に疫学的にNSAIDsの発癌抑制効果が報告されているが，詳細はまだ明らかではない。本研究では，食道癌におけるCOX-2の発現を調べ，臨床病理学的因子とp53，さらに予後との相関について検討した。

京都大学腫瘍外科において，1987年6月から1997年12月までに切除された175例の食道扁平上皮癌を用い，ホルマリン固定パラフィン包埋標本を，抗COX-2抗体にて免疫組織化学染色を施行した。判定は，COX-2染色陽性細胞の割合と染色強度より発現強度を評価し，その結果57.7%の腫瘍がCOX-2高発現と判定された。また，免疫組織化学染色によりCOX-2低発現と判定された2症例，高発現と判定された3症例のそれぞれ非癌部及び癌部から蛋白を抽出し，ウェスタンブロット法にてCOX-1，COX-2蛋白の発現を比較した。COX-2は免疫組織化学染色にて高発現を示した症例の癌部において高発現しており，その発現強度も染色の結果に一致していた。非癌部においてはいずれの症例もその発現を認めなかった。COX-1においては，すべての標本において発現がみられたが，COX-2発現や癌部，非癌部との相関は認められなかった。

免疫組織化学染色によるCOX-2発現と臨床病理学的因子では，腫瘍の局在が胸部中部，下部すなわち気管分岐部以下の食道癌症例が頚部，胸部上部の症例に比べ有意にCOX-2が高発現していた（$p=0.0014$）。その他の臨床病理学的因子とCOX-2発現には有意な相関は認められなかった。更に，175例のうち根治切除された149例に関してCOX-2発現と5年生存率との相関を検討したが，有意な相関は認められなかった。

また，食道の発癌及びCOX-2発現の調整に関与が示唆されているp53の検討では41.7%の症例がp53陽性と判定され，その発現とCOX-2の発現は有意な正の相関を示した（$p=0.0122$）。

以上の結果より，食道癌においてもCOX-2の発現が誘導されており，特に気管分岐部以下の症例でその発現強度が高く，p53と伴にその発癌，進展に関与している可能性が示唆された。

腫瘍の局在によるCOX-2発現強度差の原因に関しては更なる検討を要するが，食道扁平上皮癌においても胃十二指腸液の逆流が発癌の一因と考えられており，胃十二指腸液の正常食道上皮におけるCOX-2発現に与える影響に関して検討が必要と考えられる。

論文審査の結果の要旨

近年NSAIDsによる発癌抑制および癌の増殖抑制が報告され，その機序としてアラキドン酸カスケードの律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ2（COX-2）の酵素活性阻害が注目されてきた。食道癌においても疫学的にNSAIDsの発癌抑制

効果が報告されているが，詳細は不明である。申請者は，ヒト食道癌におけるCOX-2の発現を調べ，臨床病理学的因子，食道発癌に関係するp53，さらに予後について相関の有無を検討した。

① 175例のヒト食道扁平上皮癌組織において101例（57.7%）の腫瘍にCOX-2の高発現を認めた。COX-2発現と臨床病理学的因子では，腫瘍の局在が胸部中部，下部食道癌すなわち気管分岐部位以下に局在する食道癌症例がそれより上に局在する食道癌に比し有意にCOX-2が高発現していた（p＝0.0014）。その他性，年齢，腫瘍分化度，脈管侵襲，TNM分類及び5年生存率とCOX-2発現には有意な相関は認めなかった。

② 食道発癌に関与し，COX-2発現の調整に関与が示唆されているp53は73例（41.7%）の症例にp53陽性であり，P53発現とCOX-2発現は有意な相関を認めた（p＝0.0122）。

以上の結果はヒト食道癌におけるCOX-2発現の意義を明らかにして，食道癌の発生と進展の機序を解明する上で示唆に富むところが多い。

したがって，本論分は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成13年10月29日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け，合格と認められたものである。