氏　　名	河本和幸（かわもと かずゆき）
学位(専攻分野)	博　士（医　学）
学位記番号	医博第2058号
学位授与の日付	平成10年11月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科分子医学系専攻
学位論文題目	Role of Insulin-like growth factor -2 in colorectal cancer. （大腸癌における Insulin-like growth factor-2の役割）
論文調査委員	（主査） 教授 下遠野邦忠　教授 日合　弘　教授 今村正之

論文内容の要旨

lnsulin like growth factor-2（IGF-2）は種々の細胞の増殖を刺激し，特に胎生期の成長に重要な増殖因子である。加齢とともにその発現は減少し，成人期には肝，神経組織など一部の臓器でしか発現が認められなくなる。悪性腫瘍とIGF-2の関連の報告は多く，大腸癌でもいくつかの細胞株及び切除標本で発現の増強が報告されている。細胞株を使用した実験ではautocrine loopの形成を証明した報告もあるが，実際の大腸癌患者においてどのような作用をしているかは，殆ど明らかにされていない。

大腸癌細胞がIGF-2を自ら分泌し，細胞増殖を刺激しているなら，IGF-2発現例では細胞増殖活性が増加している可能性がある。大腸癌原発巣のIGF-2染色と細胞増殖活性の指標としてのProliferating cell nuclear antigen(PCNA) 染色を行い，臨床病理因子及び予後との関連を検討した。

IGF-2は正常大腸粘膜に比べ大腸癌原発巣で高率に発現していた。特に大きな，深く浸潤している腫瘍ほど高率に染色される傾向があり，細胞増殖活性の指標であるPCNA染色とも相関があることから，IGF-2が大腸癌細胞の増殖を刺激している可能性が示唆された。予後との検討ではIGF-2染色陽性群では有意に予後不良であり，多変量解析の結果Dukes分類，壁深達度，リンパ節転移などと同様にIGF-2染色は有意な予後因子と考えられた。PCNA染色では最大腫瘍径，壁深達度，組織分化度，リンパ管侵襲，静脈侵襲と有意な関連を認めたが，予後との検討では有意差は認められず，独立した予後因子とは考えられなかった。

大腸癌細胞の増殖を刺激する因子の一つと考えられるIGF-2は成人の肝臓で産生されることが知られている。ゆえに大腸癌肝転移巣では肝細胞の産生したIGF-2がparacrine的に癌細胞に作用し，転移巣形成を有利にしている可能性があると考え，大腸癌肝転移巣のIGF-2とそのリガンドのIGF-1レセプター（IGF-1R）の発現を検討した。また細胞増殖活性の指標としてPCNAの染色を同時に行つた。組織切片の観察はIGF-2染色に対しては腫瘍中心部，腫瘍先進部，腫瘍近傍部肝そして遠位部肝の4カ所で行い，IGF-1R，PCNAについては腫瘍先進部でのみ行った。正常肝のIGF-2染色率は80%を超える高率であった。特に肝転移巣近傍では肝細胞が帯状に強陽性に染色される症例が多く認められた。連続切片に対するin situ hydridizationの結果は，肝転移巣近傍の肝細胞でのIGF-2 mRNA発現の増強を示していた。肝転移巣先進部ではIGF-2，IGF-1R染色陽性率は高値であった。陽性症例では陰性症例に比べPCNA染色率が有意に高値を示し，細胞増殖活性が高かった。IGF-2は大腸癌のautocrine growth factorのひとつと考えられているが，大腸癌肝転移巣では肝細胞由来のIGF-2がparacrineに癌細胞に作用し，転移巣形成に有利に作用している可能性が示唆された。

IGF-2は大腸癌細胞の増殖に関わる重要な因子のひとつと考えられる。新たな予後因子或いは肝転移巣に対する治療の新たなターゲットとなる可能性があり，今後更なる検討を加えていく必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

胎生期に重要なインシュリン様増殖因子２（IGF-２）は大腸癌細胞の自己増殖因子と考えられている。しかし実際の大腸癌患者での作用については，殆ど明らかでない。まず大腸癌患者92例の原発巣でのIGF-２発現と臨床病理因子及び予後との関連を検討し，次にIGF-２を産生する肝臓での大腸癌転移巣のIGF-２発現を30例において検討した。

IGF-２は大きく，深く浸潤している症例ほど高率に染色され（大きさ，壁深達度それぞれp＝0.022，0.026），大腸癌細胞の増殖促進因子と考えられた。更にIGF-２染色陽性群では予後不良であり（p＝0.013），IGF-２染色は有意な予後因子と考えられた。一方肝転移巣でのIGF-２染色陽性症例では細胞増殖活性が高く（p＝0.0065），なおかつ近傍の肝細胞のIGF-２発現が増強しており（22例，73%），肝転移巣では肝細胞由来のIGF-２が癌細胞に作用し，転移巣形成を有利にしている可能性が示唆された。

以上に研究は大腸癌細胞増殖におけるIGF-２の役割の解明に貢献し，新たな大腸癌の予後因子，肝転移に対する治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（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10年10月21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。