

氏名	山本 紳一
学位(専攻分野)	博士 (医学)
学位記番号	論医博第 1692 号
学位授与の日付	平成 11 年 5 月 24 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 vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels (上皮性卵巢腫瘍における vascular endothelial growth factor 発現に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 山邊博彦 教授 日合 弘 教授 藤井信吾

### 論文内容の要旨

Vascular endothelial growth factor (VEGF) は、当初、血管透過性を亢進させる因子 vascular permeability factor として発見された分子量 45 kDa の糖蛋白で、強力な血管新生作用を有し、種々の癌において血管新生や腫瘍進展における VEGF の関与が示唆されている。卵巢癌は婦人科悪性腫瘍のうちでも最も予後不良の疾患であり、その主要な進展経路は腹膜播種と腹水貯留を伴う癌性腹膜炎の発症である。これまでに卵巢癌細胞も VEGF を発現していることが知られていたが、良性および境界悪性の卵巢腫瘍との VEGF 発現の差異、癌の進行度や患者の予後と VEGF 発現との相関については明らかでなかった。そこで、上皮性卵巢腫瘍 110 例 (良性 15 例, 境界悪性 25 例, 悪性 [卵巢癌] 70 例) のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、VEGF 発現を免疫組織学的に検討し、強陽性、弱陽性、陰性の 3 段階で評価した。また卵巢癌における VEGF 発現と種々の臨床病理学的因子、および Kaplan-Meier 法による患者生存率との相関を解析した。さらに、VEGF が血管透過性を亢進させるならば VEGF そのものが血中にも漏出しこれを測定することで腫瘍マーカーとして利用できる可能性が想定されることから、上皮性卵巢腫瘍 38 例 (良性 10 例, 境界悪性 7 例, 悪性 21 例) において、腫瘍内容液、腹水、および血清中の VEGF 値を enzyme immunoassay 法により測定し、血清値は CA 125 値とも比較検討した。

上皮性卵巢腫瘍において、免疫染色による VEGF 強陽性の頻度は良性 1 / 15 例 (7%), 境界悪性 2 / 25 例 (8%), 悪性 39 / 70 例 (56%) と、悪性例で有意に高かった ( $p < 0.01$ )。悪性例における VEGF 強陽性は、組織型では明細胞癌で有意に高頻度であり、また I 期 12 / 32 例 (38%), II 期 4 / 5 例 (80%), III 期 16 / 25 例 (64%), IV 期 7 / 8 例 (88%) と、進行期との有意な相関性が認められた ( $p < 0.05$ )。さらに、VEGF 強陽性は、腹水量  $> 500$  ml の 16 / 23 例 (70%), 500 ml 以下の 21 / 45 例 (45%) であり、また腹水細胞診陽性の 17 / 23 例 (74%), 陰性の 13 / 37 例 (35%) に認められた ( $p < 0.01$ )。生存率では VEGF 強陽性例は弱陽性 / 陰性例に比し有意に予後不良であった ( $p = 0.006$ )。しかし、多変量解析において有意の予後因子は進行期であり VEGF 発現はこれに従属する因子と考えられた。

腫瘍内容液中の VEGF 値は良性  $1.662 \pm 2.076$  pg/ml (M $\pm$ SD), 境界悪性  $2.739 \pm 1.196$  pg/ml, 悪性  $10.908 \pm 9.576$  pg/ml と、悪性例で有意に高値であり ( $p < 0.05$ )、また悪性例の腹水中にも  $2.971 \pm 4.025$  pg/ml の VEGF が見いだされた。さらに、血清 VEGF 値は健常対象  $90 \pm 92$  pg/ml, 良性  $78 \pm 85$  pg/ml, 境界悪性  $101 \pm 98$  pg/ml, 悪性  $295 \pm 237$  pg/ml と、悪性例では他群に比し有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。血清 VEGF 値は CA 125 値との間に関連性がなく、CA 125 値正常の I 期明細胞癌の 2 / 3 例が VEGF 高値を示した。血清 VEGF 値  $> 250$  pg/ml を上昇と定義すると、悪性例の 10 / 21 例に上昇が認められ、術後すみやかに低下したが、試験開腹の 1 例では低下せず、また再発に伴う VEGF 値の再上昇も観察された。

今回の検討により、上皮性卵巢腫瘍のうちでも、悪性腫瘍は良性腫瘍に比べ VEGF 発現がより強度であり、また腫瘍内容

液中の VEGF 値も高値を示したことから、卵巣癌はより活発に VEGF を産生していることが示唆された。さらに VEGF 強陽性の頻度は卵巣癌の進行度に伴って増加し、腹水細胞診陽性との相関性も認められた。このことは VEGF がその血管透過性亢進作用を介して癌性腹膜炎の発症に関与している可能性を示唆するものと考えられる。さらに、血清 VEGF 値が卵巣癌患者の約半数において上昇し臨床経過ともよく相関して推移していたことから、血清 VEGF 値は卵巣癌の腫瘍マーカーとして有用であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、卵巣癌において、血管新生因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) の果たす役割の解明を目的として、種々の卵巣上皮性腫瘍 110 例における VEGF 発現を免疫組織学的に検討するとともに、腫瘍内容液、腹水中、血清中の VEGF 値を解析した。卵巣癌において VEGF 強発現は、70 例中 39 例 (56%) と良性・境界悪性腫瘍に比し高頻度に認められ、また臨床進行期、腹水細胞診陽性と正相関を示し、患者の予後と負の相関を示した。卵巣癌の腫瘍内容液中 VEGF 値は良性・境界悪性腫瘍に比し有意に高値であり、卵巣癌患者では血清値も有意に上昇し臨床経過ともよく相関して推移していた。さらに VEGF は卵巣癌患者の腹水量の多い症例に強く発現していた。以上より、VEGF は卵巣癌の腹腔内進展に関与している可能性があり、また卵巣癌の腫瘍マーカーとしても利用できることが示された。

本研究は卵巣癌の進展機序の解明に貢献し、その診断と治療に寄与するところが大きい。

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 11 年 3 月 15 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、学識確認でも博士課程修了者と同等の学力を有すると認められたものである。