

氏 名	よね なが よし くに 米 永 吉 邦
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3118 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 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	Absence of Smooth Muscle Actin - Positive Pericyte Coverage of Tumor Vessels Correlates with Hematogenous Metastasis and Prognosis of Colorectal Cancer Patients (腫瘍血管における平滑筋アクチン陽性周皮細胞被覆の欠如は結腸直腸癌患 者の血行性転移や予後と相関する)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 坂 井 義 治 教 授 野 田 亮

論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍内の微小血管密度が予後や遠隔転移の頻度と相関があることが報告されているが、新生血管の成熟度から解析した報告は少ない。周皮細胞(pericyte)に裏打ちされていない未熟な微小血管は、管腔が不揃いで脆弱であり透過性が亢進するため、成熟した血管に比べ癌細胞が血管内へ浸潤しやすい可能性が考えられる。pericyteを指標とした腫瘍血管成熟度と転移率や予後との関係をみた研究はない。本研究は結腸直腸癌切除標本を用いて、pericyteを指標とした腫瘍内の微小血管成熟度を二重免疫染色法を用いて解析し、臨床病理学的相関や予後との関連について検討した。

対象は外科で1995年5月～1996年12月に切除された結腸直腸癌92例である。パラフィン包埋組織標本を用いて、腫瘍血管内皮細胞は抗CD34抗体、pericyteは抗 α -SMA抗体で二重免疫染色を行った。microvessel density(MVD)は低倍率(40倍)で血管密度の高い部位を5視野検索し、400倍1視野当たりの血管数をカウントし平均値を算定した。また、微小血管の成熟度を表す指標としてmicrovessel pericyte coverage index(MPI)(1視野当たりの血管数に対するCD34, α -SMA共に染色されている血管数の割合)を用い、MVDと同一視野において定量化した。臨床病理学的因子とMVD、MPIの関連を検討し、単変量解析による生存分析を行った。

MVDの平均は $27.6 \pm 7.9/1$ 視野、MPIの平均は $69.7 \pm 16.8\%$ であった。MVDとMPIは正の相関を認めた($r=0.36$; $P=0.0004$)。つまり血管密度が高くなるにつれてpericyteに覆われた成熟した血管の割合が多くなることが示された。MVDは腫瘍径($P=0.005$)、深達度($P=0.017$)、Dukes分類($P=0.046$)と有意な正の相関を認めた。MPIは手術時遠隔転移($P=0.023$)、腫瘍の分化度($P=0.028$)と有意な相関を認めた。すなわち、分化度が低い腫瘍は腫瘍血管の成熟度が低いことが示された。高MVD群(≥ 26.0 , $n=50$)は低MVD群(< 26.0 , $n=42$)に比べて予後が悪い傾向にあった($P=0.097$)。高MVD群をMPIの中央値で分類したところ、低MPI群($< 78.1\%$, $n=25$)、すなわち未熟な血管の割合が高い症例は高MPI群($\geq 78.1\%$, $n=25$)に比べて有意に予後が悪く($P=0.040$)、手術時遠隔転移($P=0.008$)、Dukes分類($P=0.047$)、血行性転移($P=0.047$)とMPIは有意な相関を認めた。

以上より、癌患者の予後や血行性転移の予測には血管密度のみならず、pericyteを指標とした血管成熟度の検討が重要であることが示唆された。結腸直腸癌において腫瘍血管が成熟しないまま増加した症例は癌の分化度が低く、血行性転移率が高く、予後不良であることを示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腫瘍内の微小血管密度が予後や遠隔転移の頻度と相関があることが報告されているが、新生血管の成熟度から解析した報告は少ない。周皮細胞(pericyte)に裏打ちされていない未熟な微小血管は脆弱で透過性が亢進するため、成熟した血管に比べ癌細胞が血管内へ浸潤しやすい可能性が考えられる。本研究は結腸直腸癌切除標本92例を用いて、微小血管密度

(MVD) および pericyte を指標とした腫瘍内の微小血管成熟度 (MPI) を二重免疫染色法を用いて算出し、臨床病理学的相関や予後との関連について検討した。

MVD と MPI は正の相関を認めた。MVD は腫瘍径、深達度、Dukes 分類と有意な正の相関を認めた。MPI は手術時遠隔転移、腫瘍の分化度と有意な相関を認め、分化度が低い腫瘍は腫瘍血管の成熟度が低いことが示された。高 MVD 群は低 MVD 群に比べて予後が悪い傾向にあった。高 MVD 群を MPI の中央値で分類したところ、低 MPI 群、すなわち未熟な血管の割合が高い症例は高 MPI 群に比べて有意に予後が悪く、手術時遠隔転移、Dukes 分類、血行性転移と MPI は有意な相関を認めた。これより結腸直腸癌において腫瘍血管が成熟しないまま増加した症例は血行性転移率が高く、予後不良であることを示した。

以上の研究は結腸直腸癌における腫瘍血管新生成熟度の臨床的意義の解明に貢献し、結腸直腸癌の治療の発展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19年2月26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。