

氏 名	そう ま とし や 相 馬 俊 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3015 号
学位授与の日付	平 成 18 年 9 月 25 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	Chenodeoxycholic Acid Stimulates the Progression of Human Esophageal Cancer Cells : A Possible Mechanism of Angiogenesis in Patients with Esophageal Cancer (胆汁酸刺激による食道扁平上皮癌の増殖と進展～COX-2 を介した VEGF 発現機構の解析)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 坂 井 義 治 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 武 藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

(緒言)

癌の進展には血管新生因子が重要であることが報告されている。また一方、食道癌の発症要因に胃食道逆流現象が重要であることも報告されており、申請者はこの胃食道逆流液成分のうち胆汁に着目し、胆汁の主成分である胆汁酸が食道癌の進展に強く関与していることを証明した。

(材料と方法)

(1) 培養細胞実験：食道扁平上皮癌細胞株 (KYSE 細胞) に胆汁酸 (ケノデオキシコール酸, CDCA) を接触した際の Cyclooxygenase-2 (COX-2) 発現と活性, および誘導 VEGF 産生量を測定した。同時に COX-2 の制御因子と考えられる上皮細胞成長因子受容体 (EGFR), マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) の関与を合わせて検討した。

(2) 動物実験：KYSE 細胞を皮下移植したヌードマウスの腹腔内へ CDCA を投与し、犠死せしめた後に摘出腫瘍片を固定標本とし、各種免疫組織学的検討を行った。

(3) 当科で1987年6月から1996年10月に治癒切除術を施行し予後の判明している食道扁平上皮癌患者134人の原発巣組織の COX-2 と VEGF の免疫染色を行い、個々の発現と臨床病理学的因子について検討した。

(結果)

(1) 培養細胞実験において CDCA 刺激群では、濃度・時間依存性に細胞内 COX-2 発現・活性の増強を認め、培養上清中の VEGF 産生増加を認めた。この CDCA 刺激による VEGF 産生増加は COX-2 選択的阻害剤 (JTE-522), EGFR 阻害剤 (AG1478), MAPK kinase 阻害剤 (PD98059) によって、それぞれ対照群のそれと同程度にまで抑制され、CDCA 刺激による VEGF 産生増加の機序に EGFR, MAPK, および COX-2 の一連のシグナル伝達路の存在・関与が示唆された。

(2) 動物実験において移植腫瘍片は CDCA のマウス腹腔内投与によって増大した。また移植腫瘍片周囲の血管新生が著明に認められ、微小血管密度の増加も認められた。また免疫組織学的検討でも CDCA 投与群において腫瘍細胞の COX-2 発現および間質の VEGF 発現がともに増強しており、In vivo においても CDCA 刺激が腫瘍細胞内の COX-2 発現を介して腫瘍周囲の VEGF の発現増強を惹起し、腫瘍周囲の血管新生を促進することで腫瘍細胞の増殖・進展を促進する可能性が示唆された。

(3) 患者134人について COX-2 陽性群と VEGF 陽性群との間には統計学的に有意な正の相関関係にあった。また Kaplan-Meier 法による生存分析では両者陽性群は両者陰性群と比較して有意に予後が悪く、腫瘍の大きさ・静脈侵襲度・壁進達度 (pT) と統計学的に有意な相関関係が認められた。

(結論)

食道扁平上皮癌細胞への胆汁酸の暴露は、COX-2 を中心とした一連の angiogenic pathway を介した VEGF 誘導により

腫瘍血管新生が惹起され、食道扁平上皮癌の進展に大きく関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年、胃食道逆流現象の食道への影響が種々報告されているが、胃食道逆流液と食道扁平上皮癌増殖との関係を明らかにした報告はない。申請者は胃食道逆流液成分のうち胆汁に着目し、胆汁の主成分である胆汁酸と食道癌の進展についてその関係を検討した。

(1) 培養細胞実験：食道扁平上皮癌細胞株を胆汁酸で刺激すると、上皮細胞成長因子受容体 (EGFR)、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK)、および Cyclooxygenase-2 (COX-2) の一連のシグナル伝達路 (COX-2 angiogenic pathway) によって、血管新生因子 (VEGF) の発現増強を認めた。

(2) 動物実験：胆汁酸刺激が移植腫瘍片の腫瘍細胞内 COX-2 発現を介し腫瘍周囲 VEGF 発現増強を惹起し、腫瘍周囲の血管新生を促進することで腫瘍細胞の増殖・進展を促進する可能性が示唆された。

(3) 食道癌患者手術標本での検討：COX-2 陽性群と VEGF 陽性群の間には統計学的に有意な正の相関関係はなかったが、両者陽性群は両者陰性群と比較して有意に予後が悪く、腫瘍径・静脈侵襲度・壁深達度と統計学的に有意な相関関係が認められた。

以上の研究は食道扁平上皮癌の進展の解明に貢献し、食道癌の治療法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18年7月27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。