

氏 名	まさ の とも かず 牧 野 智 和
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1788 号
学位授与の日付	平 成 14 年 5 月 23 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	Carbohydrate antigens as a risk factor for hematogenous recurrence of esophageal squamous cell carcinoma patients. (食道扁平上皮癌患者における血行性再発の危険因子としての糖鎖抗原について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 一 山 智 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

癌の血行性転移は、原発巣で増殖した癌細胞の原発巣からの離脱と血管内への遊離、癌細胞の血管内での移動、末梢血管内皮細胞への接着、癌細胞の基底膜および結合組織への浸潤、増殖による転移巣の形成、という過程を経て成立すると考えられている。

糖鎖抗原（シアリルルイス A, X；以下 sLeA, sLeX）は白血球の表面抗原として知られており、末梢血管内皮細胞上に発現した E-セレクトインのリガンドとして機能し炎症反応でのその役割がよく調べられている。近年、糖鎖抗原が発現した癌細胞は、E-セレクトインを介し末梢血管内皮細胞へ接着することで血行性転移を来しやすいことが胃癌、大腸癌、肝癌、肺癌、卵巣癌などさまざまな癌細胞で報告されている。食道癌においてはリンパ節転移の研究に比し、血行性転移についての研究は少ない。本研究では食道癌症例における糖鎖抗原（sLeA, sLeX）の発現を検討し臨床病理学的因子および血行性転移との関連について検討した。

対象は、1987～1996年に治癒切除された食道扁平上皮癌125例（平均年齢63才／女性29例、男性96例／pT1：35例、2：30例、3：43例、4：17例／pN0：46例、1：79例／pM0：100例、1（Lymph）：25例／Stage 1：24例、2a：16例、2b：17例、3：43例、4：25例）で、そのうち33例（26.4％）に術後血行性転移（血行性再発）を認めた。糖鎖抗原（sLeA, sLeX）の発現は、切除腫瘍部における発現を免疫組織化学染色法にて検討した。糖鎖抗原（sLeA, sLeX）は細胞膜に沿って発現を認め、判定方法は腫瘍部染色率50％以上を陽性、50％未満を陰性とした。その結果、sLeA, sLeX の発現は食道癌の血行性再発と相関し（それぞれ $p=0.026$, $p=0.043$ ）、sLeA の発現は遠隔リンパ節転移とも相関した（ $p=0.041$ ）。

Cox の比例ハザードモデルを用いた検討ではリンパ節転移と遠隔リンパ節転移は食道癌の予後予測因子であったが（リスク比2.6, 2.78, それぞれ $p=0.004$, $p=0.002$ ）、sLeA, sLeX の発現は双方とも予後予測因子ではなかった。

一方、ロジスティック回帰分析を用いた検討では遠隔リンパ節転移および sLeX の発現は血行性再発の予測因子であり（オッズ比5.3, 3.33, それぞれ $p=0.01$, $p=0.031$ ）、リンパ節転移、sLeA の発現も有意ではなかったが血行性再発の予測因子の可能性が示唆された。

以上より食道癌の血行性再発はリンパ節転移陽性例、特に遠隔リンパ節転移陽性例で sLeA, sLeX の腫瘍部発現を認める症例では高率に血行性再発を来すことが示唆された。食道癌の糖鎖抗原 sLeA, sLeX 陽性患者では厳重な血行性再発の監視が望まれる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、糖鎖抗原 sLeA や sLeX が発現した癌細胞は、E-セレクトインを介して末梢血管内皮細胞に接着して着床し血行性転移を来すことが報告された。血行性転移を来した食道癌患者の予後は不良であるが、リンパ節転移に比し血行性転移についての研究は少ない。申請者は切除術により得られた食道癌標本125個における sLeA, sLeX の発現を検討し、臨床病理学的因子および血行性転移との関連を検討した。

1987～1996年に治癒切除された食道扁平上皮癌患者125人中33人(26.4%)に術後血行性再発を認めた。切除腫瘍部の免疫組織化学染色法では sLeA と sLeX の発現は細胞膜近傍に認められ、sLeA と sLeX は血行性再発と相関し ($p=0.026$, $p=0.043$), sLeA の発現は遠隔リンパ節転移とも相関した ($p=0.041$)。遠隔リンパ節転移と sLeX の発現は有意な血行性再発の予測因子であり (オッズ比5.3, 3.33, $p=0.01$, $p=0.031$), リンパ節転移と sLeA の発現は、血行性再発の予測因子の可能性が示唆された (オッズ比3.57, 2.77, $p=0.061$, $p=0.064$)。したがって食道癌の血行性再発は遠隔リンパ節転移陽性者で、sLeA, sLeX の腫瘍部発現を認める場合に高率であることが示唆された。

以上の研究は食道癌における血行性転移機序の解明に貢献し、食道癌患者の治療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14年4月1日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。