

氏 名	佐 藤 史 顕
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2289 号
学位授与の日付	平 成 12 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	Study on lymph node micrometastasis and expression of molecular biological factors in the process of lymph node metastasis in esophageal cancer. (食道癌リンパ節微小転移とリンパ節転移過程における分子生物学的因子の発現に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 月 田 承 一 郎 教 授 山 岡 義 生 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

食道癌の予後はリンパ節転移の有無に相関している事が知られている。近年検出可能になったリンパ節微小転移の予後に対する影響については、依然一致した見解がない。また、術後補助療法・リンパ節再発治療の主な対象がリンパ節転移巣であるにもかかわらず、リンパ節転移巣における癌関連因子の発現が殆ど報告されていない。本研究では、食道癌におけるリンパ節微小転移巣の予後に対する影響を検討し、リンパ節転移巣における VEGF, MMP-9, E-cadherin, p53 の発現を検討した。

1988～97年に当科で切除術された食道癌扁平上皮癌167症例の7005個のリンパ節を、抗サイトケラチン抗体で免疫組織染色し微小転移の有無を調べた。本法により検出されたリンパ節微小転移巣をリンパ節内の癌細胞数により、stage1（癌細胞1個）、stage2（癌細胞が複数）、stage3（癌細胞集塊を認める）の3群に分類した。リンパ節転移陰性は50症例（1890個）であった。20症例（40%）で29個（1.6%）の微小転移巣を認めた。5年生存率は微小転移巣陰性群で73%、陽性群で75%、5年無再発生存率は陰性群で86%、陽性群で73%で有意差を認めなかった。さらに、微小転移巣のstage別・個数別に生存率・無再発生存率を比較したが、有意差を認めなかった。Cox 比例ハザードモデルで独立した予後規定因子は、pT 因子、性別であった。このように、本検討ではリンパ節微小転移巣は予後規定因子とはならなかった。

次に、食道扁平上皮癌134症例の原発巣をリンパ節転移陰性 N（－）群（37症例）と陽性 N（＋）群（97症例）に分類し、陽性群から無作為に抽出した35症例の174個のリンパ節転移巣をリンパ節内の癌細胞の占拠率に従って、50%未満を Early Stage、(56個)、50%以上を Late Stage (118個)に分けて、VEGF, MMP-9, E-cadherin, p53 についての免疫組織染色を行なった。VEGF, p53 については、染色陽性細胞10%以上を陽性、10%未満を陰性、E-cadherin については50%未満を陰性、50%以上を陽性、MMP-9 については正常粘膜の発現と同等以上を陽性、減弱を陰性とした。各因子の原発巣 N（－）群、N（＋）群での陽性症例の割合は各々、VEGF, 49%, 74%, MMP-9, 76%, 65%, E-cadherin, 49%, 24%, p53, 35%, 54%であり、VEGF の発現亢進 ($p=0.009$) と E-cadherin 発現減弱 ($p=0.010$) がリンパ節転移に有意に関与していることが示めされた。各因子のリンパ節転移巣の Early Stage と Late Stage での発現率は各々、VEGF, 61%, 33%, MMP-9, 95%, 69%, E-cadherin, 55%, 38%, p53, 50%, 65%であり、VEGF と MMP-9 と E-cadherin ではリンパ節転移巣の Late stage で有意に発現が減弱していた (VEGF, $p=0.001$, MMP-9, $p<0.0001$, E-cadherin, $p=0.0481$)。以上の結果は、リンパ節転移巣の癌細胞は周囲の微小環境によりこれらの因子の発現を変化させ、Early Stage から Late Stage へ転移巣が進展する過程において、VEGF, MMP-9, E-cadherin の発現を減弱させているという可能性を示唆していた。この概念は、癌リンパ節転移の病態把握の一助になるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

著者は食道癌リンパ節（N）転移過程での癌細胞における分子生物学的因子（MBF）発現の推移と、リンパ節微小転移（MM）について調べた。食道癌 N 転移陰性例（37例）、陽性例（97例）において MBF 発現率は各々、VEGF:49, 74%, MMP-9:76, 65%, E-cadherin (E-cad):49, 24%で VEGF 発現亢進 ($p=0.009$) と E-cad 発現減弱 ($p=0.010$) が N 転移に有意に関与していた。N 転移巣 Early Stage (癌占拠率 $<50\%$, 56個) と Late Stage ($\geq 50\%$, 118個) での発現率は各々、VEGF:61, 33%, MMP-9:95, 69%, E-cad:55, 38%であり、3 因子とも Late stage で有意に発現減弱していた (各々 $p=0.001$, $p<0.0001$, $p=0.0481$)。以上の結果は、転移巣内癌細胞は Early Stage から Late Stage への環境の変化により VEGF, MMP-9, E-cad 発現を減弱させたと考えられた。免疫組織染色で検出した MM 巣は N 転移陰性50例の40%, リンパ節1840個の1.6%に認められた。5 年生存率は MM 巣陰性群73%, 陽性群75%, 5 年無再発生存率は陰性群86%, 陽性群73%で有意差を認めず、多変量解析では pT 因子と性別が予後規定因子だった。本研究の内容は、食道癌リンパ節転移の病態把握に有用で治療に貢献すると考えられた。従って本論文は博士（医学）の学位として相応しいと考える。

なお、本学位授与申請者は、平成12年10月25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。