

氏 名	うちだ しげき 内 田 茂 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2098 号
学位授与の日付	平成 11 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	In oesophageal squamous cell carcinoma vascular endothelial growth factor is associated with p53 mutation, advanced stage and poor prognosis. (血管内皮増殖因子は、食道扁平上皮癌の p53 の変異、癌進行、予後に関与する)
	(主査)
論文調査委員	教授 藤 田 潤 教授 佐々木正夫 教授 今村正之

論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍増殖進展にとって血管新生は必須因子であり、中でもVascular Endothelial Growth Factor (VEGF) は、血管内皮を持異的に増殖させ血管新生を促進することが知られている。また、VEGFの発現調節に、p53の変異が関与することが報告されている。本研究では、食道癌原発巣におけるVEGFの発現を調べ、p53と病理学的な微小血管密度、さらに予後との相関について検討した。

(対象) 京都大学腫瘍外科において、1987年3月から1995年12月までに切除された109例の食道癌を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を、抗VEGF抗体にて免疫組織染色を行い、染色陽性細胞が10%以下を陰性、染色陽性細胞が10%以上を陽性とした。VEGFの発現は、食道癌細胞質中に顆粒状に認められ、59.6%の症例が陽性と判定された。原発巣におけるVEGFの発現は、深達度 ($p=0.001$)、リンパ節転移と ($p<0.001$)、有意な正の相関を示した。次に、VEGFと食道癌の血管新生の相関を微小血管密度を計測して調べた。微小血管密度は、筋層まで浸潤した腫瘍断面では組織構築が破壊され、層を限定して微小血管密度を算出できないため、粘膜下層に達する29例に限って微小血管密度を計測した。抗CD34抗体による血管内皮の免疫組織染色を行い染色される粘膜下層の内皮数を計測、微小血管密度を算出した。微小血管密度は、VEGF陽性例に高い傾向が認められた ($p=0.1626$)。

この109例のうちpolymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP)、及びdirect sequence法にてp53のmutationを検討した36例についてVEGFの発現を調べると、原発巣でのVEGF発現とp53mutationに有意な相関を認めた ($p=0.0291$)。根治切除された102例を調べると5年生存率は、VEGFが陽性の症例で有意に不良であった ($p=0.0077$)。

次に、当研究室で確立した18株のKYSE食道癌細胞株のVEGF mRNAをノザンプロット法にて検証したところ、全細胞株において程度に差は認めるが、VEGF mRNA発現を認めた。検討した細胞株の全例にp53の変異が存在したのでp53とVEGF発現についての相関は検討できなかった。

食道癌のstageが進行するにつれてVEGF発現陽性例が増加し、VEGF発現と微小血管密度が相関する傾向が見られ、VEGF発現症例の予後は不良であった。従って、VEGFは食道癌の進展と予後に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) は、血管内皮を特異的に増殖させ血管新生を促進することが知られ、VEGF発現調節に、p53の変異が関与することが報告されている。

本研究では、食道癌原発巣におけるVEGF発現を調べ、p53と病理学的な微小血管密度、さらに予後との相関について検討した。

京都大学腫瘍外科において切除された109例の食道癌について免疫組織染色にてVEGF発現を検討した。VEGF発現は、59.6%の症例が陽性と判定され、深達度 ($p=0.001$)、リンパ節転移 ($p<0.001$)、進行度 ($p<0.0001$)、p53mutation ($p=0.0291$) と有意な正の相関を示し、根治切除された症例の5年生存率は、VEGF陽性症例で有意に不良であった。

食道癌のstageが進行するにつれてVEGF発現陽性例が増加し、VEGF発現と微小血管密度が相関する傾向が見られ、VEGF発現症例の予後は不良であった。従って、VEGFは食道癌の進展と予後に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

以上の研究は、食道癌とVEGFとの関係の解明に貢献し、食道癌に於ける腫瘍血管新生学に寄与するところが多い。

従って、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2月3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。