

京都大学	博士 (医学)	氏 名	小川 栄治
論文題目	Clinical Significance of VEGF-C Status in Tumor Cells and Stromal Macrophages in Non-Small Cell Lung Cancer Patients (非小細胞肺癌における VEGF-C の発現とその臨床的意義)		
(論文内容の要旨)			
【背景と目的】 VEGF-C (Vascular Endothelial Growth Factor - C) は主にリンパ管新生を介して腫瘍の増殖、浸潤および転移に深く関わっているとされている。近年各種癌において VEGF-C の発現とリンパ節転移または予後との相関を認めるとする報告がみられるが、非小細胞肺癌におけるその臨床的意義は明らかでない。それらの報告のほとんどは腫瘍細胞における VEGF-C の発現と臨床像との関連を検討したものであるが、一方で VEGF-C と腫瘍間質マクロファージとの関係、またマクロファージにおける VEGF-C の発現とリンパ管新生、リンパ節転移との関係が報告されている。そこで本研究では、非小細胞肺癌組織における VEGF-C の発現、特に腫瘍細胞と間質マクロファージにおける発現を別々に評価し、リンパ節転移や予後との相関を含む臨床像との関連をみることにより VEGF-C の臨床的意義について検討した。さらに他の生物学的マーカー、特に共通のレセプターを介して血管新生に関与すると云われている VEGF-A との関連についても検討を加えた。 【方法】 対象は完全切除を施行した病理病期 I－IIIA 期症例 206 例。切除肺癌組織の腫瘍細胞と間質マクロファージにおける VEGF-C の発現を免疫組織学的に検討した。また腫瘍血管新生因子の一つである VEGF-A、腫瘍内血管密度 (IMVD)、腫瘍細胞増殖係数、アポトーシス係数、p53 異常発現との関係についても検討した。 【結果】 腫瘍細胞の VEGF-C 強発現例は 121 例(58.7%)で、間質マクロファージの VEGF-C 発現陽性例は 56 例(27.2%)であった。腫瘍細胞における VEGF-C の発現と間質マクロファージにおける VEGF-C の発現との間には強い正の相関が認められた(p<0.001)。腫瘍細胞および間質マクロファージにおける VEGF-C の発現と pN 因子 (リンパ節転移因子) との間には相関を認めなかった。他の生物学的マーカーとの関連については、腫瘍細胞と間質マクロファージにおける VEGF-C の発現は共に IMVD、腫瘍細胞増殖係数、アポトーシス係数、p53 異常発現とは相関しなかったが、腫瘍細胞における VEGF-C の発現と VEGF-A の発現との間には有意な正の相関が認められた (p=0.026)。予後との相関については、腫瘍細胞における VEGF-C 強発現症例の 5 年生存率(53.5%) は、弱発現例(67.9%)と比較して有意に不良であった (p=0.046)。多変量解析で腫瘍細胞における VEGF-C の発現が独立した予後因子であることを確認した (p=0.02)。しかしながら、間質マクロファージにおける VEGF-C の発現に関しては予後との間に相関を認めなかった。さらに共に肺癌の予後因子である腫瘍細胞の VEGF-A 発現と VEGF-C 発現を組み合わせると、VEGF-A および VEGF-C が共に強発現の症例の 5 年生存率(43.0%)は、共に弱発現の症例(64.5%)と比較して有意に不良であった(P=0.012)。 【結論】 非小細胞肺癌腫瘍細胞における VEGF-C の発現は、単独でもしくは VEGF-A と組み合わせることと有用な予後因子となることが示唆された。腫瘍間質マクロファージにおける VEGF-C の発現に関してはその意義を認めることはできなかった。			

(論文審査の結果の要旨) VEGF-Cは主にリンパ管新生を介して腫瘍の増殖、浸潤および転移に深く関わっているとされている。今回申請者は、非小細胞肺癌組織におけるVEGF-Cの発現、特に腫瘍細胞と間質マクロファージにおける発現を別々に評価し、リンパ節転移や予後との相関を含む臨床像との関連をみることによりVEGF-Cの臨床的意義について検討した。 腫瘍細胞および間質マクロファージにおけるVEGF-Cの発現とpN因子との間には相関を認めなかった。予後との相関については、腫瘍細胞におけるVEGF-C強発現症例の5年生存率は、弱発現例と比較して有意に不良であり、多変量解析でも独立した予後因子であることを確認した。しかしながら、間質マクロファージにおけるVEGF-Cの発現に関しては予後との間に相関を認めなかった。さらに共に肺癌の予後因子である腫瘍細胞のVEGF-A発現とVEGF-C発現を組み合わせると、VEGF-AおよびVEGF-Cが共に強発現の症例の5年生存率は、共に弱発現の症例と比較して有意に不良であった。 これらの結果から、非小細胞肺癌腫瘍細胞におけるVEGF-Cの発現は、単独でもしくはVEGF-Aと組み合わせることと有用な予後因子となることが示唆された。'また、VEGF-Cのリンパ管新生因子として以外の作用が非小細胞肺癌における意義の検討に影響を与えている可能性があることが示唆された。 以上の研究は非小細胞肺癌における有用な予後因子の証明に貢献し、予後不良群の検出及びその後の治療に寄与することが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成20年6月9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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			