

氏 名	ます 増 井 とし ひこ 増 井 俊 彦
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2576 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 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	膵癌における血管新生因子の研究

(主 査)
論文調査委員 教 授 西 川 伸 一 教 授 山 岡 義 生 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

膵癌を含む様々な腫瘍において、血管新生はその増大および転移に深く関与していることが知られている。この血管新生に関与する物質として HGF や VEGF などが知られているが、その制御に関しては不明な点が多い。血管新生は促進因子と抑制因子の間のバランスが重要であることから本研究では膵癌に関する血管新生促進因子と血管新生抑制因子に関する検討、すなわち、多くの膵癌患者の血中において上昇の見られるインターロイキン 6（以下 IL-6）と血管新生促進因子 VEGF との関係、および、血管新生抑制物質として同定されたトロンボスポンジン 1（以下 TSP1）類似物質、METH の膵癌における働きを検討した。膵癌細胞株 AsPC-1 および CFPAC-1 において、IL-6 受容体の高発現株である CFPAC-1 では IL-6 の投与により、mRNA および蛋白レベルで濃度依存性に VEGF の増大が見られた。一方、受容体の低発現株の AsPC-1 では増大がほとんど認められなかった。膵癌病理標本において IL-6 受容体の発現と VEGF の発現は相関していたが IL-6 自身と VEGF の発現には相関が認められなかった。これらは、膵癌患者血中の IL-6 高値を考え合わせると、膵癌の血管新生に対する IL-6 受容体の重要性を示しているものと考えられた。また、血管新生抑制因子として 1998 年に同定された METH-1 および METH-2 は、鶏の卵およびウサギの角膜において投与により TSP1 を上回る血管新生抑制作用を認められている。膵癌におけるこれら METH の発現を定量的 RT-PCR を使用して検討したところ、膵癌細胞株 7 株において METH-1 は 4 株 (4/7) において発現を認めたが、METH-2 の発現はほぼ認められなかった (0/7)。ついで、膵癌組織および肝癌組織において発現を検討したところ、周囲膵、周囲肝に比べ有意に METH-1 の低下を認めたが、METH-2 ではいずれの発現もほぼ認められなかった。一方、膵癌と肝癌のあいだでの METH-1 の発現レベルの差は認められなかった。新生血管抑制因子として同定された METH-1 の発現レベルと膵癌組織内の新生血管数の関係を検討すると、予想に反して METH-1 の新生血管抑制作用は認められなかった。病理学的因子を詳細に検討すると、METH-1 の発現はリンパ節転移および後腹膜浸潤と有意に相関を認め、また、METH-1 の発現が高い方が有意に予後の悪化が見られた。METH-1 はメタロプロテアーゼドメインをもち、マウスのホモログである ADAMTS-1 ではプロテオグリカンの分解を制御していることを考えると、METH-1 は何らかの ECM を分解することにより膵癌の浸潤に関与している可能性を示唆していると考えられた。

以上の結果から、膵癌における血管新生因子として IL-6 はその受容体が重要な因子を占めており、抑制因子として同定された METH は膵癌においては血管新生に対する抑制よりもそのメタロプロテアーゼドメインによる浸潤能への関与が示唆された。さらに、METH-1 は膵癌における予後因子として利用できる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

血管新生は癌の増殖と転移に深く関与しており、促進因子と抑制因子のバランスにより調節されていることが知られている。今回、申請者は膵癌において IL-6 と血管新生促進因子 VEGF との関係、および、近年血管新生抑制物質として同定

された METH の発現を検討した。

1) IL-6 受容体発現量に差のある膵癌細胞株 2 株において IL-6 投与下で VEGF の誘導を検討し、膵癌病理標本（以下標本）において免疫染色にて IL-6 受容体及び IL-6, VEGF の発現を調べた。IL-6 受容体を有する株のみに VEGF の誘導を認め、標本では IL-6 受容体の発現と VEGF の発現は相関していた。IL-6 発現と VEGF の発現には相関を認めなかった。これらから、VEGF 誘導に対する IL-6 受容体発現の関連性が示唆された。2) 膵癌細胞株および標本において血管新生抑制因子 METH の発現を RealtimeRT-PCR にて検討し、新生血管数との関係を調べた。METH-1 は 4/6 株において発現を認めたが、METH-2 の発現は 0/6 株であった。標本では METH-1 は周囲膵に比べ有意に低下を認めたが、METH-2 の発現は認めなかった。標本では METH-1 の発現レベルと新生血管数の相関はなかったが、METH-1 の発現に関してリンパ節転移と後腹膜浸潤、予後の間に有意な相関を認めた。METH-1 は metalloprotease domain を持ち、マウスの homologue では proteoglycan の分解を制御していることが知られており、METH-1 は膵癌増殖において細胞外基質の分解により浸潤に関与する可能性が示唆された。

以上の結果から、膵癌における血管新生には IL-6 受容体が関与していた。また、METH は血管新生よりも浸潤能により強く関与しており、臨床的に有用な予後因子となりうることが示唆された。

以上の研究は、膵癌における血管新生を解明する上で示唆に富むところがい。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15年1月20日実施の論文内容とそに関連した試問を受け、合格と認められたものである。