

氏 名	金子 耕 司
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第203号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	mRNA Expression of Vascular Endothelial Growth Factor-C and -D in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (食道癌における VEGF-C, VEGF-D 発現の臨床病理学的意義)
論文審査委員	主査 教授 味 岡 洋 一 副査 教授 畠 山 勝 義 副査 教授 青 柳 豊

博士論文の要旨

進行食道癌は消化管腫瘍の中でも予後不良であることが知られている。また同時に、食道癌においてリンパ節転移は強力な予後因子であることは周知の事実である。原発巣から血行性あるいはリンパ行性の経路で転移巣を形成することは癌の進展において重要である。腫瘍の増殖において血管新生が腫瘍への酸素供給および栄養素の供給において重要な役割を果たしていることが明らかにされているが、リンパ管新生に関しては、どのような分子機構で腫瘍の進展、転移形成に関与しているかは明らかではない。

VEGF family の VEGF-C および VEGF-D はいずれもリンパ管内皮に局限して発現しているチロシンキナーゼ受容体である VEGFR-3 受容体のリガンドでありリンパ管新生において重要な役割を果たしているのではないかと考えられており、近年、マウスを用いた研究では VEGF-C および VEGF-D が癌のリンパ行性転移において重要な役割を果たしているのではないかとということが示唆された。

本研究の目的は食道癌細胞の VEGF-C および VEGF-D mRNA の発現量が臨床病理学的因子、特にリンパ節転移やリンパ管侵襲に関与しているかどうかを明らかにすることを目的とした。

当科および関連施設において食道癌手術を施行された 51 症例を対象とした。新鮮切除標本より RNA を抽出し、real-time PCR 法を用いて、VEGF-C および VEGF-D mRNA 発現量を測定した。それぞれの発現量を正常粘膜および癌組織、リンパ節転移の有無およびリンパ管侵襲の有無で統計学的に差があるか否かを検討した。また、VEGF-C および VEGF-D は一部その受容体を共有することなどから肺癌においてはその比が重要であるとの報告がなされたため、VEGF-C/VEGF-D ratio についても同様に検討を加えた。

結果として VEGF-D の発現量、および VEGF-C/VEGF-D ratio において正常粘膜と癌組織のあいだに統計学的に有意差を認めたものの、リンパ節転移、リンパ管侵襲に関しては差を認めなかった。このことは受容体を共有する VEGF-C および VEGF-D の発現が癌の進展に関して競合的に作用している可能性を示唆した。

最近の研究においてはいくつかの癌において VEGF-C および VEGF-D の発現量がリンパ節転移と関与していたとの報告がみられたがその結果は一定したものではなかった。特に、免疫組織学的手法を使用したものに関与があるとする報告が多かったが、われわれと同様に real-time PCR 法を用いた研究では、むしろ関与がないとする報告が散見された、このことは従来の手法に比べてより感度が高いために生じたのではないかと考えられた。もう一点、今回、われわれは癌組織として癌細胞、間質細胞より mRNA を抽出して検討したが、今後はマイクロダイセクション等の手法を用いて癌細胞そのものにおける発現量を検討する必要があると考えられた。

(論文審査の要旨)

食道癌の予後を規定する因子としてリンパ節転移がある。癌のリンパ節転移成立には、癌周囲のリンパ管新生が重要な役割を果たしている。VEGF (vascular endothelial growth factor) family の VEGF-C と D は、いずれもリンパ管内皮に限局して発現している VEGF-R3 受容体のリガンドであり、リンパ管新生に関与していると考えられている。本研究は、食道癌における VEGF-C と D の mRNA 発現量とリンパ節転移およびリンパ管侵襲との関連を検討した。

食道癌 51 症例の新鮮切除材料の癌部および正常粘膜から RNA を抽出し、real-time PCR 法で VEGF-C および D の mRNA 発現量を測定した。VEGF-C の発現量は癌部、正常粘膜で差はなかったが、VEGF-D の発現量は癌部でより低い値を示した。また、癌における VEGF-C および D の発現量は、リンパ節転移、リンパ管侵襲いずれとも有意な相関はなかった。

以上より、本研究は mRNA の発現量でみるかぎりには、VEGF-C、D いずれも食道癌のリンパ節転移、リンパ管侵襲とは関連していないことを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。