



VEGF-C and VEGF-A synergistically enhance lymph node metastasis of gastric cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 近藤, 賢司 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/385

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 446号	学位授与年月日	平成19年10月19日
氏 名	近 藤 賢 司		
論文題目	VEGF-C and VEGF-A synergistically enhance lymph node metastasis of gastric cancer (VEGF-C と VEGF-A は胃がんのリンパ節転移を相乗的に促進する)		

博士(医学) 近 藤 賢 司

論文題目

VEGF-C and VEGF-A synergistically enhance lymph node metastasis of gastric cancer

(VEGF-CとVEGF-Aは胃がんのリンパ節転移を相乗的に促進する)

論 文 の 内 容 の 要 旨

[目的]

リンパ節転移は胃癌における重要な予後因子である。血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の中でVEGF-Cは消化器癌における代表的なリンパ管新生因子であり、リンパ節転移との関連が注目されている。一方、VEGF-Aは血管内皮増殖因子受容体(VEGF receptor: VEGFR) VEGFR-2のリガンドであり、主として腫瘍血管新生において重要な役割を果たしているが、最近リンパ管新生にも関与していることが報告されている。われわれは胃癌のリンパ節転移におけるVEGF-C及びVEGF-Aの意義を明らかにすることを目的とした。

[対象と方法]

1995年から1999年に当科にて切除された初発胃癌80例を対象とし、VEGF-C及びVEGF-A発現について免疫組織化学的検討を行った。男性61例、女性19例、平均年齢61.7歳(29~87歳)。臨床病理学的分類では分化型腺癌 38例、低分化型腺癌 42例であり、深達度T1 38例・T2以上 42例、リンパ管侵襲(-)36例・(+)44例、静脈侵襲(-) 42例・(+) 38例、リンパ節転移(-) 51例・(+) 29例であった。VEGF-C、VEGF-Aの発現は、VEGF-Cは高度陽性、強陽性、陽性、陰性の4段階に分類し、VEGF-Aは強陽性、陽性、陰性の3段階に分類し、臨床病理学的因子との関連について検討した。

[結果]

VEGF-C発現例は75例(93.8%)で組織学的分化度(分化>未分化; $p=0.0168$)と関連していたが、リンパ節転移やリンパ管侵襲との関連を認めなかった。VEGF-A発現例は41例(51.3%)で、組織学的分化度(分化>未分化; $p=0.0017$)と脈管侵襲(陽性>陰性; $p=0.0004$)と有意に関連した。VEGF-C発現とVEGF-A発現との間に関連を認めなかったが、いずれも発現している症例では、腫瘍分化度(分化>未分化; $p=0.0054$)、深達度(T2以上>T1; $p=0.0063$)、リンパ管侵襲(陽性>陰性; $p=0.0137$)、脈管侵襲(陽性>陰性; $p<0.0001$)、リンパ節転移(N1以上>N0; $p=0.036$)との間に有意な関連を認めた。またVEGF-C発現、VEGF-A発現のいずれも微小血管密度との関連を認めなかった。

[考察]

VEGF-Cは主要なリンパ管新生因子であり、動物腫瘍を用いた実験的検討において、VEGF-C導入によるリンパ節転移の促進が報告されている。しかし臨床検体を用いた検討では乳癌、胃癌、肺癌、大腸癌において、VEGF-Cとリンパ管侵襲の有意な関連が報告されているものの、VEGF-Cとリンパ節転移との関連に関しては一定した見解は得られていない。一方、VEGF-Aは固形腫瘍において最も重要な血管新生因子であるが、VEGF-A過剰発現マウスを用いた検討において、VEGFR-2発現リンパ管が原発巣と転移リンパ節巢いずれにも発現していることが報告されている。また肺癌と大腸癌の臨床検体を用いた検討に

においてもVEGF-A発現とリンパ節転移との有意な関連が報告されている。さらに最近、肺癌症例の検討で、原発巣のVEGF-A発現と転移リンパ節の径との有意な関連が報告され、固形腫瘍のリンパ節転移におけるVEGF-Aの役割が注目されている。今回の検討において、VEGF-AとVEGF-C両者の発現が胃癌のリンパ節転移と関連することが示された。明確な機序はいまだ明らかではないが、VEGF-Aによる新生血管の誘導がリンパ節転移を促進している可能性がある。また脈管の透過性亢進を介した癌巣の浸透圧増加によるリンパ節転移の促進作用も考えられる。今回の研究により、胃癌のリンパ節転移におけるVEGF-C、VEGF-A両者の重要性が初めて示された。

[結語]

胃癌のリンパ節転移においてVEGF-CとVEGF-Aの発現が重要である。VEGF-Aによるリンパ節転移に有利な環境の誘導とVEGF-Cによるリンパ管新生により、相乗的にリンパ節転移が促進されることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

リンパ節転移は胃癌における重要な予後因子である。血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の中でVEGF-Cは消化器癌における代表的なリンパ管新生因子であり、リンパ節転移との関連が注目されている。一方、VEGF-Aは血管内皮増殖因子受容体(VEGF receptor: VEGFR) VEGFR-2のリガンドであり、主として腫瘍血管新生において重要な役割を果たしているが、最近リンパ管新生にも関与していることが報告されている。そこで、申請者らは胃癌のリンパ節転移におけるVEGF-CおよびVEGF-Aの意義を明らかにすることを目的とした以下の研究を行った。

1995年から1999年の間に切除された初発胃癌症例80例を対象とし、VEGF-CおよびVEGF-Aの発現について免疫組織化学的に検討を行った。VEGF-Cの発現は、高度陽性、強陽性、陽性、陰性の4段階に分類し、VEGF-Aの発現は、強陽性、陽性、陰性の3段階に分類し、臨床病理学的背景因子との関連について検討した。

その結果、VEGF-Cの発現例は、75例(93.8%)にみられ、組織学的分化度(分化>未分化; $p=0.0168$)と相関していたが、リンパ節転移やリンパ管侵襲との関連は認められなかった。一方、VEGF-Aの発現例は、41例(51.3%)にみられ、組織学的分化度(分化>未分化; $p=0.0017$)や脈管侵襲(陽性>陰性; $p=0.0004$)と有意な相関が認められた。VEGF-C発現とVEGF-A発現との間に関連を認めなかったが、両者の発現例群では、腫瘍分化度(分化>未分化; $p=0.0054$)、深達度(T2以上>T1; $p=0.0063$)、リンパ管侵襲(陽性>陰性; $p=0.0137$)、脈管侵襲(陽性>陰性; $p<0.0001$)、リンパ節転移(N1以上>N0; $p=0.036$)との間に有意な相関が認められた。

VEGF-Cは主要なリンパ管新生因子であり、動物腫瘍を用いた実験的検討においてVEGF-C導入によるリンパ節転移の促進が報告されている。しかし、臨床検体を用いた検討では一部の癌腫においてリンパ管侵襲の有意な関連が報告されているものの、リンパ節転移との関連には一定の見解は得られていない。一方、VEGF-Aは固形腫瘍において最も重要な血管新生因子であるが、動物実験においてVEGFR-2発現リンパ管が原発巣とリンパ節転移巣のいずれにも発現していることが報告されている。また、臨床検体を用いた検討においてもVEGF-A発現とリンパ節転移との有意な相関が報告されており、固形腫瘍のリンパ節転移におけるVEGF-Aの役割が注目されている。

申請者らは、今回の研究でVEGF-Aと VEGF-Cの両者の発現が胃癌のリンパ節転移と相関することを示し、その機序としてVEGF-Aによる新生血管の誘導に伴うリンパ節転移の促進の可能性、脈管の透過性亢進を介した癌巣の浸透圧増加によるリンパ節転移の促進作用などを推察している。以上より、胃癌のリンパ節転移にはVEGF-CとVEGF-Aの発現が重要であり、VEGF-Aによるリンパ節転移に有利な環境の誘導とVEGF-Cによるリンパ管新生の両者の相乗的作用によりリンパ節転移が促進されると結論づけた。

審査委員会は、今回の研究により、胃癌のリンパ節転移におけるVEGF- C、VEGF-Aの両者の重要性が初めて示されたことを高く評価するとともに、本研究結果は、リンパ節転移を有する進行性胃癌に対する新たな治療法を開発する上で、臨床的有用性が高いと判断した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) Lymphangiogenesisとリンパ節転移の関係について
- 2) 現在知られているLymphangiogenesisのマーカーについて
- 3) リンパ管の透過性とVEGFの相関について
- 4) 実験に用いた抗体の選択基準について
- 5) 免疫染色の再現性、判定法ならびに判定基準について
- 6) 腫瘍内におけるVEGF-AならびにVEGF-Cの発現の違いについて
- 7) 転移リンパ節における免疫染色の実施の有無とその意義について
- 8) 結果においてVEGF-Cの発現が93.8%の高値を呈した妥当性について
- 9) 結果の解析における腫瘍サイズのカットオフ値の設定について
- 10) VEGF-A、-Cの両者の発現陰性例および両者の発現強陽性例の特徴について
- 11) 本研究結果の臨床的意義ならびに将来的な臨床的応用について
- 12) 本研究実施におけるインフォームドコンセントの取得法の詳細について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	大 園 誠一郎	
	副査	浦 野 哲 盟	副査 田 中 達 郎