

論文の内容の要旨

論文題目「食道扁平上皮癌におけるVasohibin-1および
Vasohibin-2発現の臨床腫瘍学的意義」

学位申請者 二宮 大和

キーワード：食道癌，血管新生，Vasohibin-1，Vasohibin-2，予後因子

背景：新規血管新生調節因子であるVasohibinにはVasohibin-1 (VASH1)、Vasohibin-2 (VASH2) の二つのサブタイプが存在する。VASH1は血管新生を抑制し、そのホモログであるVASH2は血管新生を促進する作用があり、それぞれ相互的に作用し血管新生が調節されていると考えられている。悪性腫瘍において、腫瘍血管新生は腫瘍発育、浸潤、転移等に関して重要な役割を担っていると考えられており、種々の悪性腫瘍においてVasohibinの発現と予後との関連について報告されている。一方、食道癌に関するVasohibinの発現と予後に関する検討は報告されておらず、さらに、同一疾患におけるVASH1およびVASH2両者の発現パターンと予後の関連についての報告もない。

目的：食道扁平上皮癌（ESCC）におけるVASH1およびVASH2の発現と予後との関連を明らかにする。

対象：2006年1月から2009年12月の期間において手術を施行されたESCC症例（術前化学療法施行例、術前化学放射線療法施行例、pT1a、pT4症例を除く）209例である。

方法：切除標本において、抗CD34抗体、抗VASH1抗体、抗VASH2抗体を用いて免疫染色を行った。CD34の免疫染色により微小血管を同定した。低倍率（×40）で微小血管発現が盛んな部位（Hot spot）を同定し、高倍率（×200）で血管数およびVASH1陽性血管数を計測した。Hot spot中の微小血管密度をmicro vessel density (MVD)、VASH1陽性血管密度をVASH1 densityと定義した。MVDとVASH1 densityの比をVASH1陽性比と定義し、平均値をcut off値として患者を2つの群（高VASH1群と低VASH1群）に分け、臨床腫瘍学的因子および予後について検討した。VASH2が発現した腫瘍では、腫瘍細胞の細胞質が染色された。スライド中の全腫瘍面積に対する陽性染色領域の割合に従って0（0%）、1（1-49%）、2（50-100%）の三段階にスコア化した。スコア2を高発現、0、1を低発現とし2つの群（高VASH2群と低VASH2群）に分け、臨床腫瘍学的因子および予後について検討した。さらに、VASH1、VASH2の発現に基づいて、患者を4群（高VASH1/高VASH2群、高VASH1/低VASH2群、低VASH1/高VASH2群、低VASH1/低VASH2群）に分け、予後との関連について検討した。

結果：VASH1陽性比の平均値は 0.467 ± 0.255 で、高VASH1群は106人（50.7%）、低VASH1群は103人（49.3%）であった。pT、リンパ節転移個数、pTNM Stage、術後補助化学療法の有無に両群間で有意差を認めた。高VASH2群は48人（23.0%）、低VASH2群は161人（73.0%）であった。両群間の臨床背景因子に有意差は認めなかった。全生存期間に関する予後因子の解析では、単変量解析では分化度、ly、v、pT、pN、VASH1発現レベルおよびVASH2発現レベルは予後因子であった。多変量解析では、v、pN、VASH1発現レベル、VASH2発現レベルが予後因子であった。全生存率は、低VASH1群より高VASH1群、低VASH2群より高VASH2群で有意に低かった。無病生存期間に関する予後因子の解析では、単変量解析では分化度、ly、v、pT、pN、VASH1発現レベル、VASH2発現レベルおよび補助化学療法が予後因子であった。多変量解析では、v、pN、およびVASH1発現レベルが予後因子であった。低VASH1群より高VASH1群、低VASH2群より高VASH2群で有意に再発率が高かった。VASH1/VASH2発現に基づく4群の検討では、全生存率および無病生存率は、低VASH1/低VASH2群で良好であった。VASH1およびVASH2発現に相関する傾向があった。

考察：VASH1は血管新生抑制作用を有するため、VASH1発現レベルが高ければ、血管新生が抑制され、より良好な予後をもたらすと考えられた。しかし、これまでの報告と同様、本研究の結果も、高VASH1群は低VASH1群と比較して予後不良であった。VEGFおよびFGF-2等は血管新生促進因子であり、血管新生抑制因子のVASH1発現を誘導する。これは負のフィードバックとも考えられる。VEGFおよびFGF-2等の発現とそれに伴うVASH1発現が生じた結果は、血管新生促進状態となるが、前者の血管新生促進効果の方が後者の血管新生抑制効果よりも大きいため、最終的に血管新生促進効果が優り、腫瘍の増殖と転移が促進され予後に影響したと推察された。VASH2は血管新生促進因子であることから、高発現群では腫瘍血管新生が促進され、予後に影響したと推察される。一方で、VASH2の新しい機能として、細胞増殖の促進や、TGF- β シグナル伝達の調節を介した癌細胞の上皮-間葉進展の促進が報告されている。血管新生促進作用だけでなく、VASH2のこれらの作用も予後に影響したと考えられた。VASH1、VASH2発現の組み合わせに関する検討では、両者の発現レベルが低値であった群で予後が良好であった。血管新生の観点から、両者の発現レベルが低かった群は、他の3群と比較して血管新生能が低く、予後に影響したと考えられた。

結論：本研究は、高VASH1発現および高VASH2発現が、ESCC患者の新たな独立した予後因子であり、VASH1およびVASH2発現に相関する傾向があることを示した。VASH1およびVASH2発現を組み合わせることで、より詳細な予後予測が可能となる。