

原発性非小細胞肺癌におけるVEGF typeCならびに受容体群の発現性とその臨床的意義：とくにリンパ行性転移との関わりについて

著者	梶田 剛司
著者別名	Kajita, Takeshi
雑誌名	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
巻	平成12年7月
発行年	2000-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15556

学位授与番号	医博甲第1410号		
学位授与年月日	平成12年3月31日		
氏名	梶田剛司		
学位論文題目	原発性非小細胞肺癌における VEGF type Cならびに受容体群の発現性とその臨床的意義 —とくにリンパ行性転移との関わりについて—		
論文審査委員	主査	教授	渡邊洋宇
	副査	教授	三輪晃一
		教授	磨伊正義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

腫瘍細胞より産生される血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) は主に血管内皮にその発現性のみられる VEGF 受容体 (VEGF receptor, VEGFR) - 1 および VEGFR-2 を介する経路から腫瘍血管新生を促進する。近年、腫瘍細胞を含めた内皮細胞以外での VEGFR の発現性が指摘されるとともに、VEGF ファミリーの生物学的作用が血管新生のみならず免疫系、癌浸潤、遊走能等、多岐にわたることが判明し、癌進展との関わりに関心が持たれている。VEGF ファミリーのひとつである VEGF-C は、その受容体である VEGFR-2 および -3 のうち、とりわけ VEGFR-3 を介した特異経路からリンパ管内皮の増生に関与する可能性が指摘されている。本研究は原発性非小細胞肺癌における VEGF-C の発現性を探るとともに、VEGFR の血管内皮および肺癌細胞での発現を併せ検討し、肺癌の進展とりわけリンパ行性転移との相関性につき検討を行った。ヒト肺癌細胞株 (6 株)、新鮮凍結切除標本 (30 検体) およびホルマリン固定後パラフィン包埋標本 (62 検体) を用い、VEGF-C の遺伝子ならびに蛋白発現を逆転写-PCR 法、免疫組織染色法及びウエスタンブロット法にて検討した。さらに VEGFR-2 及び VEGFR-3 の発現性を併せ検討し、以下の結果を得た。

1. VEGF-C 遺伝子発現を逆転写-PCR 法にて検討した結果、ヒト肺癌細胞株 6 株中 4 株に発現が確認された。VEGFR-3 遺伝子発現は同様に 3 株に確認でき、ウエスタンブロット法では 5 株に VEGFR-3 蛋白発現が確認された。
2. 免疫組織染色法からは VEGF-C 蛋白は主に腫瘍細胞の細胞質に局在を確認でき、切除標本における染色陽性率は 38.7% (24/62) であった。腫瘍細胞での発現性は内皮細胞における VEGFR-3 の発現性と正相関を示し、さらに腫瘍細胞における VEGFR-3 および VEGFR-2 の染色性とも正相関を示した。
3. VEGF-3 蛋白の発現率は、リンパ節転移陽性群が陰性群に比し、またリンパ管侵襲陽性群が陰性群に比し、ともに有意に高率であった。
4. VEGF-C 蛋白発現群の予後は非発現群に比し有意に不良であった。

以上より、肺癌における VEGF-C の発現性とリンパ行性転移との有意な相関性が確認された。その作用機序として、内皮細胞を介するパラクリン経路の重要性が示されるとともに、肺癌細胞自身へのオートクリン経路を介した働きかけにより、肺癌進展に関わる何らかの生物学的現象の誘導が生じている可能性が示された。

以上、本研究は肺癌のリンパ行性転移の機序解明の手がかりを明らかにしたものであり、癌研究の進歩に貢献する労作と評価された。