The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 太田, 学 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1271

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	医博第　４１８号	学位授与年月日	平成１６年　３月２３日
氏　　名	太　田　　学		
論文題目	The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer (胃癌における循環 vascular endothelial growth factor (VEGF)の意義)		

博士（医学）　太　田　　学

論文題目

The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer

（胃癌における循環 vascular endothelial growth factor (VEGF) の意義）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

固形腫瘍が増殖進展するためには、血管新生は不可欠な現象である。そのために腫瘍は様々な血管新生因子を産生し血管新生を誘導している。vascular endothelial growth factor (VEGF) は、その過程で最も重要な役割を果たしている血管新生因子であり、生物活性は内皮細胞の増殖と管腔形成や遊走、アポトーシスの抑制、血管透過性の亢進や種々のプロテアーゼの誘導など多岐にわたっている。種々の癌での VEGF の発現と癌の悪性度や予後の悪化との強い関連が示され、また癌患者における血液中の VEGF 濃度の上昇は、癌の進行度や転移、生存率の低下と相関することが報告されてきた。今回我々は胃癌患者における血漿と血清の両方の VEGF 濃度を測定し、その違いを比較、また術前末梢血と術中 drainage vein から血清、血漿 VEGF 濃度を測定、更に摘出検体組織の VEGF 免疫染色を行い臨床病理学的因子と比較することによりその意義を検討した。

〔方法〕

対象患者は最近 2 年間での手術胃癌患者 37 名（男性:27名、女性:10名）で年齢は25～83歳（平均59.2歳）、術前未治療患者より胃癌取り扱い規約に基づき各Stage、Ia:10例、Ib:6例、II: 6例、IIIa: 6例、IIIb: 3例、IV: 6例とした。術前末梢血は手術当日に、術中ドレナージ静脈からの採血は開腹時すぐ腫瘍近接静脈より採取した。コントロール群は27～48歳（平均34.2歳）の健常人10 名より採血した。血液検体は遠心により血清または血漿に分離し、測定まで-80℃ で保存した。VEGF 測定は ELISA 法で測定し、VEGF 免疫染色は手術摘出検体のパラフィンブロックを使用した。末梢血及びドレナージ静脈血の VEGF 測定値、VEGF 免疫染色結果を臨床病理学的因子にて比較検討した。

〔結果〕

1) 末梢血血清 VEGF 値において、健常人コントロール群と胃癌患者群の間に意差を認めなかったが、血漿 VEGF 値において胃癌患者群は健常人コントロール群と比べ有意に高い値を示した。また、胃癌 Stage 別にその関連をみると、血漿 VEGF 値は Ia 群とIIIa 群を除くすべての Stage で健常人と比べ有意に高い値であった。2) 末梢血値及びドレナージ静脈血値の血清値と血漿値それぞれの相関関係を見ると、末梢血血清 VEGF 値は末梢血血漿値、ドレナージ静脈血血清値と強い相関関係を認めたが、ドレナージ静脈血血漿値は他のどの VEGF 値とも関連が低い結果となった。3) 血液検体における各 VEGF 値と臨床病理学的因子との検討では末梢血血漿 VEGF 値でのみ静脈浸潤及びリンパ節転移個数で相関が認められた。 4) 摘出検体における免疫染色での VEGF の発現は Stage、腫瘍径、リンパ節転移と相関があった。免疫染色での VEGF 発現はいかなる血液中の VEGF 値とも関連を認めなかった。5) 各 VEGF 値において、高 VEGF 値の患者は低値の患者に比べ無再発期間

が短い傾向が見られた。

〔考察〕

今回の結果より、末梢血血漿 VEGF 値は健常人と比べ有意に高い値を示し、またリンパ節転移と静脈浸潤との相関を示した。末梢血中 VEGF 値は種々の癌で予後因子や転移の危険因子であることが示されているが、血漿値か血清値かについて議論が続けられている。血清 VEGF 値では血小板内に存在する VEGF 蛋白も測定され、血小板数や血小板内 VEGF 蛋白が癌の進展に影響するとの報告もある。また血清 VEGF 値を血小板数で補正した VEGF 値が有用であるとの報告もある。しかし、今回の結果では各 VEGF 値は血小板数との相関を認めていない。ドレナージ静脈血における VEGF 値の測定を行ったが、いかなる臨床病理学的因子との関連も認めず、また必ずしも末梢血値より高い値ではなくその意義を明らかにすることはできなかった。しかし近年大腸癌のドレナージ静脈血の IL-8 高値が肝転移の危険因子であること報告され、他の血管新生因子でのドレナージ静脈血値の有用性が示唆される。腫瘍局所における VEGF 発現と血液中の VEGF 値とは関連を認めなかった。このことから末梢血血漿 VEGF 値は腫瘍からの VEGF 産生量の総量を反映しており、局所の VEGF 発現は局所における癌の影響を反映しているものと考える。

〔結論〕

末梢血血漿中の VEGF 濃度は、胃癌患者における進行予測に最も有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

固形腫瘍の増殖進展に血管新生は不可欠であり、様々な血管新生因子が腫瘍において産生され血管新生を誘導していることが知られている。申請者は、胃癌の増殖進展における vascular endothelial growth factor (VEGF) の役割に注目し、胃癌患者における血中濃度及び摘出検体中の発現量と臨床病理学的因子との関連を解析し、その意義を検討した。

〔方法〕

1991年から2001年の間に本学附属病院で手術を受けた胃癌患者37名を対象とし、インフォームドコンセントを得た後に検体を採取した。手術当日朝に採取した末梢血と開腹直後に得られた腫瘍のドレナージ静脈血より調整した血漿と血清を検体とし、VEGF 濃度を市販キットを用いて ELISA 法で測定した。また摘出検体組織のパラフィンブロックを用いて、抗 VEGF 抗体により免疫染色し、染色強度より VEGF 発現量を半定量した。

〔結果〕

(1) 血清 VEGF 値は血漿 VEGF 値より約20倍程度高かった。(2) 胃癌患者群末梢血血漿 VEGF 値は、コントロール群(健常成人10名)より有意に高値を示したが、血清 VEGF 値は有意差を示さなかった。(3) 末梢血血清 VEGF 値は末梢血血漿 ($r=0.586$, $p<0.001$) 及びドレナージ静脈血血清 ($r=0.673$, $p<0.001$) VEGF 値と強い相関を示したが、ドレナージ静脈血血漿 VEGF 値は同血清 ($r=0.369$, $p<0.05$) 及び末梢血血漿 ($r=0.387$, $p<0.05$) VEGF 値と弱い相関を示すにとどまった。(4) 血液中 VEGF 値と臨床病理学的因子との検討では末梢血血漿 VEGF 値のみが静脈侵襲度及びリンパ節転移個数と相関を示した。(5) 摘出検体組織の VEGF 発現量の多い群では、臨床病理学因子 (stage、腫瘍径、リンパ節転移)

が有意に進行しており無再発期間が短い傾向が認められたが、血中VEGF 値には有意差を認めなかった。

これらの結果より申請者らは、末梢血血漿中 VEGF 値が腫瘍に伴う VEGF 発現総量を良く反映しており、胃癌患者の進行予測に有用であるとしている。更に腫瘍での VEGF 発現量は必ずしもドレナージ静脈血に反映されないこと、また血小板中の VEGF の胃癌増殖への関与は少ない可能性を指摘している。

本学位論文は、腫瘍で発現される VEGF 及び血漿中の VEGF が胃癌の進展に寄与していることを明らかにし、更に末梢血中の VEGF 濃度の測定により進行を予測できる可能性を示した点が、審査委員会で高く評価された。

以上の申請者の研究内容について審査委員会では以下のような質問および議論があった。

1) VEGF 測定に使用した ELISA の特異性
2) VEGF 免疫染色に使用した抗体の特異性
3) パラフィン切片を検体とする妥当性
4) VEGF 受容体量及びその分布を検討したか
5) VEGF 抗原量と活性の関係は検討したか
6) VEGF の血中半減期
7) micro vascular density の解析法の妥当性
8) VEGF はリンパ管新生を促進するか
9) 的確なドレナージ静脈の選定法
10) 末梢血中の VEGF がドレナージ静脈血中 VEGF より強く臨床病理学因子と相関する理由
11) 胃癌患者の腫瘍以外の組織で VEGF 産生が亢進している可能性はあるか
12) 他の癌における VEGF の関与と相違はあるか
13) 血小板中 VEGF の由来と機能

これらの質問に対し、申請者の解答は適切であり、問題点も十分に理解しており、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　浦野哲盟
副査　峯田周幸　副査　杉村基