

氏 名（本籍）	わが 我	つま 妻	ま 理	しげ 重
学位の種類	博	士	（医	学）
学位記番号	医	第	3109	号
学位授与年月日	平	成	10年	9月9日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当			
最終学歴	平	成	2年	3月28日
	東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	子宮内膜癌における腫瘍血管新生, Hepatocyte Growth Factor, および c-Met の発現			

(主 査)

論文審査委員	教授 矢 嶋	聰	教授 松 野 正 紀
	教授 佐 藤 靖 史		

論文内容要旨

【目 的】

腫瘍の増殖・転移において腫瘍血管新生は重要な役割を担っていると考えられている。今回の研究では、腫瘍組織内における微小血管数、HGF および c-Met の発現が、子宮内膜癌の予後にごどのように関係しているかを明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

1991年から1995年の間に、東北大学医学部附属病院およびその関連病院にて手術を施行した子宮内膜癌93症例において後方視的に検討を行った。抗 von Willebrand factor 抗体を用いた免疫組織化学染色法により血管内皮細胞を同定し、腫瘍組織内で血管密度の高い部位 0.90mm²当たりの最高血管数を微小血管数とし腫瘍血管新生の指標とした。また、HGF、c-Met 蛋白発現は、それぞれ抗 HGF α 抗体、抗 c-Met 抗体を一次抗体とし免疫組織化学染色を行い癌細胞の1/3以上染色されたものを陽性とした。

【結 果】

微小血管数 110 以上の高値群と 110 未満の低値群に分けて各予後因子との関係をみてみると、進行期Ⅲ+Ⅳ期、分化度 G3、リンパ節転移陽性例において微小血管数高値群の割合が有意に高くなった。さらに群別の生存曲線を比較すると、高値群の生存期間の有意な短縮を認めた。HGF 陽性を呈した症例の割合は、進行期Ⅲ+Ⅳ期、分化度 G3、リンパ節転移陽性、そして筋層浸潤 $>1/2$ において高くなる傾向を示した。さらに HGF 陽性例は生存期間が短縮する傾向を示したが、そのいずれにおいても有意な差は認められなかった。

一方、c-Met 陽性例は進行期Ⅲ+Ⅳ期、分化度 G3 において有意に増加し、その生存期間は有意に短縮した。HGF および c-Met の発現と微小血管数との関係をみてみると HGF 陽性例および c-Met 陽性例において微小血管数の有意な増加が認められた。微小血管数、HGF、c-Met を含めた予後因子と予後との関係を多変量解析にて検討した。その結果、進行期、分化度、筋層浸潤、微小血管数が独立した予後因子となった。

【結 論】

子宮内膜癌において腫瘍血管新生と c-Met 発現は重要な予後決定因子であった。これらの予後因子を検討することにより転移・再発の高危険群を抽出し、その高危険群に対し血管新生阻害剤による治療法が有力な癌治療法となる可能性が期待される。

審査結果の要旨

癌の治療において原発巣の制御は勿論であるが、他臓器への転移をいかに制御するかは重要な課題である。近年、転移のメカニズムの研究が進み、この複雑な分子機構も少しずつ明らかにされてきた。特に近年、腫瘍の増殖・転移において腫瘍血管新生が重要な役割を担っていると考えられるようになり、この分野での研究が進んでいる。

本研究では、ヒト子宮内膜癌摘出標本を用いて、腫瘍組織内における微小血管数と予後因子および予後との関係を検討した。さらに血管新生誘導因子である hepatocyte growth factor (HGF), およびそのレセプターである c-Met の蛋白発現と子宮内膜癌の予後との関係を検討した。東北大学医学部附属病院およびその関連病院にて手術を施行した子宮内膜癌 93 症例において後方視的に検討を行った。抗 von Willebrand factor 抗体を用いた免疫組織化学染色法により血管内皮細胞を同定し、腫瘍組織内で血管密度の高い部位 0.90mm² 当たりの最高血管数を微小血管数とし腫瘍血管新生の指標とした。また、HGF, c-Met 蛋白発現は、それぞれ抗 HGF α 抗体, 抗 c-Met 抗体を一次抗体とし免疫組織化学染色を行い癌細胞の 1/3 以上染色されたものを陽性とした。その結果、微小血管数 110 以上の高値群と 110 未満の低値群に分けて各予後因子との関係のみてみると、進行期Ⅲ+Ⅳ期, 分化度 G3, リンパ節転移陽性例において微小血管数高値群の割合が有意に高くなった。さらに群別の生存曲線を比較すると、高値群の生存期間の有意な短縮を認めた。HGF 陽性を呈した症例の割合は、進行期Ⅲ+Ⅳ期, 分化度 G3, リンパ節転移陽性, そして筋層浸潤 $>1/2$ において高くなる傾向を示した。さらに HGF 陽性例は生存期間が短縮する傾向を示したが、そのいずれにおいても有意な差は認められなかった。一方、c-Met 陽性例は進行期Ⅲ+Ⅳ期, 分化度 G3 において有意に増加し、その生存期間は有意に短縮した。HGF および c-Met の発現と微小血管数との関係のみてみると HGF 陽性例および c-Met 陽性例において微小血管数の有意な増加が認められた。微小血管数, HGF, c-Met を含めた予後因子と予後との関係を多変量解析にて検討した結果、進行期, 分化度, 筋層浸潤, 微小血管数が独立した予後因子となった。以上より、子宮内膜癌において腫瘍血管新生と c-Met 発現は重要な予後決定因子であると考えられた。

以上本研究は、子宮内膜癌の予後における腫瘍血管新生, HGF, c-Met の意義を初めて明らかにしたものである。これら腫瘍血管新生およびその誘導因子を検討することにより転移・再発の高危険群を抽出し、その高危険群に対し血管新生阻害剤による治療法が有力な癌治療法となる可能性が期待され、学位に十分値するものと判断される。