TITLE:

# Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer( Abstract_要旨 )

AUTHOR(S):

Ishigami, Shunichi

CITATION:

Ishigami, Shunichi. Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. 京都大学, 1999, 博士(医学)

ISSUE DATE:

1999-07-23

URL:

http://hdl.handle.net/2433/181241

RIGHT:

京都大学学術情報リポジトリ
KURENAI 紅
Kyoto University Research Information Repository

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 石上俊一（いしがみ　しゅんいち） |
| 学位(専攻分野) | 博　士　(医　学) |
| 学位記番号 | 医　博　第2153号 |
| 学位授与の日付 | 平成11年7月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 研究科・専攻 | 医学研究科分子医学系専攻 |
| 学位論文題目 | Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer<br>(ヒト大腸癌の転移と患者予後を予測する上での，VEGFの有用性に関する研究) |
| 論文調査委員 | (主　査)<br>教　授　山邊博彦　　教　授　山岡義生　　教　授　今村正之 |


## 論文内容の要旨


VEGF (vascular endothelial growth factor) は，血管内皮細胞に特異的な増殖因子であるが，その他に血管透過性亢進作用や，最近では抗アポトーシス作用を示すことが報告されている。このようなVEGFの生物学的活性は，癌細胞の増殖や転移に関与することが推察される。この観点から，本研究は，大腸癌原発巣におけるVEGF mRNA発現の程度と，癌の進行度や転移，さらには患者の予後との関連性を検討したものである。

60例の大腸癌切除標本から，癌部と非癌部を別々に採取し，Poly-A$^+$RNAを抽出，ヒトVEGF$_{165}$cDNAを用いてNorthern hybridizationを施行した。デンシトメーターで定量した各シグナルの発現強度をS 26 ribosomal protein mRNA値で補正し，非癌部（N）に対する癌部（T）でのVEGF mRNAの相対発現度（T/N比）を算出した。そしてこれらT/N比と，大腸癌の進行度や転移を表す種々の臨床病理学的事項，及び患者予後との関連性を検討した。統計学的解析にはunpaired t-testを用い，p値が0.05未満を有意とした。

肝転移を有する原発巣でのVEGFT/N比の平均値（8.39 ± 7.48）は，肝転移のない症例（2.57 ± 1.98）に比べて有意に高く（P< 0.0001），リンパ節転移を有する原発巣でのT/N比の平均値（5.18 ± 5.22）は，リンパ節転移のない症例（2.61 ± 3.75）に比し有意に高かった（P= 0.036）。又，癌の壁深達度が固有筋層を超えている症例（4.79 ± 5.39）では，そうでない症例（2.08 ± 1.29）に比しVEGF mRNAの発現が有意に高かつた（p= 0.046）。

これら60例の内，3年間の追跡が可能であった56例を対象に予後調査を行い，VEGF mRNA高発現群と低発現群における全生存率や無再発生存率を，Kaplan-Meier法を用い比較した。VEGF mRNA発現の高低を分けるcut off値は，log-rank検定での$x^2$値が最大となる"4.8"とした。VEGF低発現群の1年，2年，3年生存率が，それぞれ86.7%，77.4%，74.9%であったのに対して，高発現群の1年生存率は54.5%，2年生存率は18.2%と有意に予後不良であることが明らかとなった（P< 0.001）。

さらに，原発巣自身の特徴を表すVEGFT/N比，腫瘍径，深達度，組織型の4因子の内いずれが予後の判定に有用であるかを，単変量解析及び多変量解析にて検討した。単変量解析では，VEGFT/N比，深達度，組織型の3因子が予後との相関を示したが，多変量解析では，VEGFT/N比が予後を推測する上で最も有用であった（p= 0.005）。


## 論文審査の結果の要旨

血管内皮細胞の特異的な増殖因子であるvascular endothelial growth factor (VEGF) は，血管新生を介して癌の増殖進展に関わるとされてきたが，最近の研究によればその作用は単純なものではなく，増殖速度や転移能といった癌の表現型に関与している可能性もある。

本学位申請者は，手術にて得られた大腸癌原発巣切除標本における VEGF mRNA 発現の程度と，癌の進行度を表す臨床病理学的事項や患者予後との関連性を検討した。原発巣での VEGF mRNA の発現は，肝転移陽性例では肝転移陰性例に比し有意に高く，リンパ節転移陽性の原発巣での VEGF mRNA の発現は，リンパ節転移陰性例に比し有意に高かった。又，癌の壁深達度が固有筋層を超えている症例は，VEGF mRNA の発現が，超えていない症例に比し有意に高かった。

さらに，3 年間の予後調査が可能であった 56 例を，VEGF mRNA 発現の程度から高発現群と低発現群に分けて生存率を比較したところ，高発現群は低発現群に比し有意に予後不良であった。

以上の研究は，大腸癌における VEGF 遺伝子の発現と，浸潤・転移との関連性の解明に貢献したものであり，原発巣切除時における大腸癌患者の予後の推測や，遺伝子治療などの浸潤・転移に対する新しい治療戦略の開発に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成 11 年 7 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け，合格と認められたものである。