

論 文 内 容 要 旨

題目 Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Microvessel Density in Invasive Cervical Cancer

(浸潤性子宮頸癌における血管内皮増殖因子の発現と微小血管密度の重要性について)

著者 Yasuyo Saijo, Hiroyuki Furumoto, Kanako Yoshida, Masato Nishimura, Minoru Irahara

平成 27 年 8 月発行 The Journal of Medical Investigation 第 62 巻 3, 4 号に掲載予定

内容要旨

固形腫瘍組織の発育増殖には血管新生が必須であり、その過程で血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor ; VEGF) が血管新生を促進する因子として重要な役割を果たしていることが知られている。子宮頸癌組織においても、VEGF 発現と腫瘍内微小血管密度との間に有意な関連性が認められるという報告は多いが、これらと組織型やリンパ節転移の有無などの臨床病理学的因子との関連性については一定の見解はない。

近年、血管新生を抑制し抗腫瘍効果を発揮する抗 VEGF 抗体製剤が開発され、多種の固形腫瘍の治療に有効であることが明らかになっている。子宮頸癌に対しても有効性が報告されているが、どのような症例で有効かは明確でない。

そこで申請者らは、子宮頸癌に対する抗 VEGF 抗体製剤の治療的意義を明らかにする一環として、子宮頸癌組織における VEGF 発現および腫瘍内血管密度と、臨床病理学的因子との関連性について検討した。

I a~II b 期の浸潤性子宮頸癌 50 症例を対象とした。VEGF の発現は免疫組織化学染色により行い、染色強度と視野中の全腫瘍細胞に対する陽性細胞の割合から 0~12 の範囲で点数化して評価した。腫瘍内微小血管は、抗 CD31 抗体を用いて血管内皮細胞を染色し、血管密度を測定した。

以上の検討により下記の結果を得た。

- 1) 子宮頸癌組織における VEGF 陽性細胞の発現を調べたところ、扁平上皮癌 (4.4 ± 1.8) に比較して腺癌 (7.3 ± 1.8) で VEGF 陽性細胞の割合が有意に高く、

様式(8)

かつ微小血管密度(腺癌 678.5 ± 242.5 vs 扁平上皮癌 488.6 ± 189.4)も有意に高かった。

2) 腺癌では、VEGF の発現と微小血管密度、及び臨床病理学的因子との間に有意な関連性は認められなかった。

3) 扁平上皮癌における微小血管密度の検討では、進行期が進んだ症例(I期： 441.3 ± 198.4 vs II期： 557.8 ± 158.0)、筋層浸潤が強い症例(3分の2未満： 376.4 ± 165.5 vs 3分の2以上： 565.4 ± 168.0)、脈管侵襲がある症例(あり： 542.1 ± 187.8 vs なし： 371.0 ± 137.3)、腔壁浸潤がある症例(あり： 598.0 ± 132.2 vs なし： 445.8 ± 193.4)、骨盤リンパ節転移がある症例(あり： 624.0 ± 161.1 vs なし： 417.7 ± 165.2)、再発があった症例(あり： 650.7 ± 189.0 vs なし： 443.2 ± 166.2)において、いずれも微小血管密度が高かった。

以上の結果より、1) 腺癌では VEGF の発現と微小血管密度が高いことが予後不良の一因である可能性があり、2) 扁平上皮癌においては微小血管密度が臨床成績と関連する可能性が示された。

子宮頸部腺癌の新たな治療法として分子標的薬による治療導入が期待されているが、本研究において腺癌で VEGF 発現や微小血管密度が高いことが明らかとなり、腺癌に対して抗 VEGF 抗体製剤が有用である可能性が示された。また、扁平上皮癌では微小血管密度が予後因子になる可能性も示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1242 号	氏名	面條 康代
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 丹黒 章 副査 常山 幸一		

題目 Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Microvessel Density in Invasive Cervical Cancer
 (浸潤性子宮頸癌における血管内皮増殖因子の発現と微小血管密度の重要性について)

著者 Yasuyo Saijo, Hiroyuki Furumoto, Kanako Yoshida, Masato Nishimura, Minoru Irahara

平成 27 年 8 月発行 The Journal of Medical Investigation 第 62 巻 3, 4 号に掲載予定
 (主任教授 苛原 稔)

要旨 固形腫瘍組織の発育増殖には血管新生が必須であり、その過程で血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor ; VEGF) が血管新生を促進する因子として重要な役割を果たしていることが知られている。子宮頸癌組織においても、VEGF 発現と腫瘍内微小血管密度との有意な関連性が報告されているが、これらと臨床病理学的因子との関連性については一定の見解はない。

近年、血管新生を抑制し抗腫瘍効果を発揮する抗 VEGF 抗体製剤が開発され、多種の固形腫瘍の治療に有効であることが明らかになり、子宮頸癌に対しても有効性が報告されている。

そこで申請者らは、子宮頸癌に対する抗 VEGF 抗体製剤の治療的意義を明らかにする研究の一環として、子宮頸癌組織における

VEGF 発現および腫瘍内血管密度と、臨床病理学的因子との関連性について検討している。

I a～II b 期の浸潤性子宮頸癌 50 症例を対象とした。VEGF 発現量の評価は免疫組織化学染色により行い、染色強度と視野中の全腫瘍細胞に対する陽性細胞の割合から 0～12 の範囲で点数化した。一方、腫瘍内微小血管については、抗 CD31 抗体を用いた血管内皮細胞の染色により血管密度を測定した。結果は以下のとおりである。

- 1) 扁平上皮癌に比較して腺癌で VEGF の発現が有意に高く、かつ微小血管密度も有意に高かった。
- 2) 腺癌では、VEGF の発現と微小血管密度、及び臨床病理学的因子との間に有意な関連性は認められなかった。
- 3) 扁平上皮癌における微小血管密度の検討では、進行した症例、筋層浸潤が強い症例、脈管侵襲がある症例、腔壁浸潤がある症例、骨盤リンパ節転移陽性症例、再発症例において高値を示した。

以上の結果から、腺癌では VEGF の発現と微小血管密度が高いことが予後不良の原因であること、扁平上皮癌においては微小血管密度が予後因子になることが示唆された。

本研究は、浸潤性子宮頸癌における血管新生、特に VEGF の発現と微小血管密度、さらに臨床病理学的予後因子との関連性や抗 VEGF 抗体の有用性を解明する上で有意義であり、婦人科臨床腫瘍学に寄与すること大であると考えられ、学位授与に値すると判断した。