

審査の結果の要旨

氏名 齋藤 晋 祐

血小板由来の血管新生促進因子である PD-ECGF (Platelet-derived endothelial growth factor) は 5'-DFUR を活性型の 5-FU に変換する酵素 dThdPase (Thymidine Phosphorylase) と同一物質であることが近年判明し、抗癌剤の代謝と血管新生促進作用の二つの働きを併せ持つ蛋白として腫瘍の生物学的悪性度に密接に関与している可能性が注目されている。本研究ではこの PD-ECGF の大腸癌および炎症性腸疾患における発現とその臨床病理学的意義を明らかにすることを目的に、免疫染色法および Flow-cytometry 法を用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 本研究の第 1 章では、進行大腸癌における PD-ECGF の発現を免疫組織学的に検討し、臨床病理学的因子、転移及び血管新生との関連について解析をしている。免疫染色による評価をより客観的に解析するために、対象症例の深達度を限定するとともに、自動解析装置を用いて PD-ECGF の発現量を検討している。その結果、PD-ECGF の発現は腫瘍間質のマクロファージに主に認められ、大腸癌のリンパ節転移および血行性転移と逆相関するという結果を得ている。すなわち、PD-ECGF 発現の強い症例では、有意にリンパ節及び血行性転移が低いという結果であった。また、PD-ECGF 高発現の大腸癌症例では、低発現症例に比較し、無再発生存率も高いことが確認された。これらの知見は、PD-ECGF を大腸癌の予後不良因子とするこれまでの報告とは相反する結果であり、本研究によって大腸癌組織中の PD-ECGF 強発現のマクロファージは活発な抗腫瘍免疫反応を反映し、その結果転移が抑制される可能性が示唆された。

2. 第 2 章では、炎症性腸疾患 (IBD, inflammatory bowel disease) における PD-ECGF 発現の臨床病理学的意義、特に血管新生との関係について解析した。免疫組織学的検討により、正常大腸粘膜ではほとんど PD-ECGF 発現を認めなかったのに対し、IBD の腸管粘膜では、マクロファージや線維芽細胞などの間質細胞に PD-ECGF の発現を認め、炎症強度に伴って発現が強くなる傾向を認めた。興味深いことに、IBD 腸管粘膜においては血管内皮細胞

にも PD-ECGF の発現が強く見られ、腸管の炎症強度に比例して増強する傾向がみられた。また、炎症の程度に相関して微小血管密度も増加していた。この結果から間質細胞や内皮細胞における PD-ECGF 発現が炎症性血管新生の進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

3. 第 3 章では、血管内皮細胞における PD-ECGF の発現変化について、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) を用いた *in vitro* の系で検討を行った。その結果、炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α および IFN- γ) や血管新生因子である VEGF は、いずれも HUVEC の PD-ECGF 発現を増強させた。一方、bFGF による刺激や大腸癌細胞株との共培養によって、HUVEC の PD-ECGF 発現は有意に低下した。このことから血管内皮細胞による PD-ECGF 産生に対して炎症性サイトカインや血管新生因子は正と負の異なる作用を有することが確認された。これらの結果は、大腸癌組織では血管内皮細胞に PD-ECGF 発現を認めなかったのに対し、炎症性腸疾患の炎症組織の血管内皮細胞には PD-ECGF が発現していたという結果と一致するものであり、血管内皮細胞による PD-ECGF 産生を制御するメカニズムの一部を明らかにしたと考えられる。

以上、本論文は大腸癌における PD-ECGF 発現が大腸癌の予後良好因子となりうること、また炎症性腸疾患においては炎症性血管新生の進展に重要な役割を果たしている可能性があること、さらには血管内皮細胞における PD-ECGF 発現は炎症性サイトカインや他の血管新生因子に調節を受けていることを明らかにした。

本研究は、大腸癌における PD-ECGF 発現についてより客観的な解析方法を用いることによりこれまでの報告とは相反する PD-ECGF 発現の臨床病理学的意義を明らかにし、またこれまで報告のなかった炎症性腸疾患 (IBD) における PD-ECGF 発現を解析することにより、炎症性血管新生における PD-ECGF 発現の意義を明らかにした。本研究は、今後大腸癌や炎症性腸疾患の病態形成のさらなる解明に重要な貢献をなすと考えられ学位の授与に値するものと考えられる。