

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 山下 裕玄

本研究は胃癌患者に血液凝固検査値異常を高頻度に認めることから、胃癌の進展における凝固因子の役割を明らかにするため、外因系凝固反応の開始因子である第 III 因子(組織因子; tissue factor, 以下 TF), および第 VII 因子に着目したものである。臨床病理学的検討および反応系の分子解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. TF 発現は、切除胃癌組織を用いた検討において、組織型(分化型)、腫瘍血管密度と相関した。TF は分化型胃癌に高頻度に発現し、リンパ節転移、脈管侵襲とともに術後生存率とも相関した。未分化型癌においては明らかな相関性は示さなかった。
2. TF 発現胃癌細胞は血管新生因子 VEGF、IL-8 を産生するが、TF 非発現細胞では IL-8 の産生は認められず、TF 発現は IL-8 と強い相関を持つと考えられた。TF 陽性胃癌細胞においては活性型第 VII 因子(FVIIa)が VEGF、IL-8 の産生を増強した。
3. 切除胃癌組織を用いた検討において、TF 発現と EGFR 発現は強い相関が認められた。これは胃癌細胞株でも同様であった。
4. TF/FVIIa 複合体により EGFR リン酸化が誘導された。TF と EGFR は共発現しているだけでなくシグナルの連関が存在することが示された。TF/FVIIa 複合体による IL-8 産生亢進は少なくとも一部 EGFR のシグナルが関わっていることが判明した。

以上、本論文は血液凝固因子である TF は胃癌細胞の周囲で凝固系を活性化するだけでなく、

胃癌細胞からの血管新生因子の産生を促進することを介して、胃癌の進展に促進的な役割を果たす機能分子であることを明らかにした。また、抗癌治療の分子標的として近年注目されている EGFR とは、高頻度に共発現するだけでなくシグナル連関が存在することも明らかにした。生理的に存在する血液凝固システムによる胃癌の進展機序の解明と、未だ不十分な治療成績といっても過言ではない進行胃癌という病態に対する新たな治療戦略の開発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。