

法である。食道静脈瘤硬化剤のEOは界面活性剤で接触した上皮細胞を瞬時に破壊する作用があり嚢胞の治療にも効果があることが報告されている。今回、症候性肝嚢胞に対してEOによる硬化療法が他の穿刺吸引療法より治療効果が高かった理由として考えられたのが、EOによる内皮細胞の破壊作用そのものがエタノールより強いことで挙げられる。更に嚢胞内容を吸引する過程が、EOの嚢胞内皮に対する暴露効果を高め結果として嚢胞の消失を促進させたことなどが考えられた。

◆結語

症候性肝嚢胞に対する治療としては、従来エタノールの注入療法、ドレナージ、肝開窓術、肝部分切除術等が行われて来たがEO注入療法はこれらに比べても副作用も少なく有効な治療法と考えられた。

本論文はこれまで低侵襲な穿刺注入療法では治療困難とされてきたPCLDに対してもEOを注入することで効果的に治療できることを証明しており臨床的に非常に価値の高い研究と考える。なお本論文はimpact factor 2.47のAmerican Journal of Roentgenology DECEMBER 2009に掲載された。

氏名	ちくご たかあき 築 後 孝 章
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1033号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	食道扁平上皮癌周辺におけるリンパ管増生の病理学的解析と転移予測因子の検索
論文審査委員 (主査)	教授 伊藤 浩 行
(副主査)	教授 塩 崎 均
(副主査)	教授 西 村 恭 昌

論文内容の要旨

【目的】

食道扁平上皮癌進行例における腫瘍浸潤部周囲組織のリンパ管増生とその機序を、リンパ管内皮細胞の特異的マーカー (podoplanin) およびリンパ管新生に関係する因子である Ki-67, vascular endothelial growth factor (VEGF)-C, VEGF receptor (VEGFR) 2, VEGFR3 の発現を免疫組織化学的に検討するとともに、これらの結果がリンパ節転移の予測因子になりうるか否かを検討した。

【方法】

食道浸潤癌切除標本 38 例を用い、組織標本上で粘膜固有層および粘膜下層で腫瘍辺縁部から 2mm の範囲を観察・測定範囲とした。podoplanin 陽性のリンパ管密度が最も高い部位 (hot spot) を 2カ所選定し、観察倍率 200 倍でリンパ管数を計測した (リンパ管密度)。podoplanin と CD31 の二重染色で、リンパ管 / 血管数比を計測し、podoplanin と Ki-67 の二重染色でリンパ管の増殖能を検討した。さらに、腫瘍細胞および周囲組織の VEGF-C, VEGFR2, VEGFR3 の発現、リンパ節転移の有無によるリンパ管 / 血管数比、Ki-67 陽性リンパ管数の出現率を検討した。

【結果】

粘膜固有層、粘膜下層のリンパ管密度は、正常部と比べ腫瘍辺縁部では有意に増加していた。リンパ管 / 血管数比は、正常部では、血管数 10 に対して粘膜固有層で 9.7 ± 0.8 、粘膜下層は 1.4 ± 0.5 であったが、腫瘍辺縁部では、粘膜固有層および粘膜下層はそれぞれ 12.4 ± 2.9 、 6.6 ± 3.7 であり、明らかにリンパ管の増加が認められた。腫瘍辺縁部に増生するリンパ管は増殖因子 Ki-67 陽性を示し、且つ腫瘍塞栓形成が認められるリンパ管も Ki-67 陽性を示した。また、VEGF-C と VEGFR2, VEGFR3 の発現を検討したところ腫瘍細胞のみで VEGF-C が、又近傍のリンパ管内皮細胞で VEGFR3 の発現が認められた。リンパ節転移のある症例では、腫瘍辺縁部の粘膜下層のリンパ管数が血管数の 60% 以上、および腫瘍辺縁部の Ki-67 陽性リンパ管出現率が粘膜固有層でも粘膜下層でも 20% 以上であった。

【考察】

以上の結果は、食道扁平上皮癌近傍では、腫瘍辺縁部に増生するリンパ管は既存のリンパ管だけでなく新生リンパ管も存在することを示しており、その機序として腫瘍細胞から産生される VEGF-C とリンパ管の内皮細胞に発現する VEGFR3 が関係していることを示唆している。リンパ管数や Ki-67 陽性リンパ管出現率は腫瘍塞栓とともに転移予測因子となりうる事が推測された。

【結論】

食道扁平上皮癌周囲では腫瘍細胞によりリンパ管新生がもたらされる。従って、リンパ管の状態を検索することは転移予測の一助となると考えられる。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 22 年 3 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 35 卷 第 1 号
	公 表 内 容	平成 22 年 3 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

食道癌は近年益々増加の傾向にあり、日常の臨床においてその対策が積極的に行われている。我が国においてはその殆どが扁平上皮癌であり、進行例では局所浸潤とともにリンパ行性に広範囲に拡がることが知られている。従って、早期に転移を予測することは日常の臨床において極めて重要な課題である。最近では内視鏡的粘膜下層切除術(ESD)が積極的に行われており、これらの検体において転移の有無が予測できるならば、臨床に対して有益な情報を提供することができる。近年、腫瘍の転移に関して血管新生・リンパ管新生が注目されており、いくつかの分子が関与していることが報告されている。そこで、本研究では、食道扁平上皮癌におけるリンパ管新生の有無を検索すると共に、これらの結果が転移予測因子になりうるか否かを検討した。

[対象と方法]

近畿大学医学部附属病院において外科的に切除された食道扁平上皮癌進行例38例を用いた。切片上、腫瘍浸潤部より2mmの範囲において、リンパ管密度の最も高いところ(hot spot)を2カ所えらび、リンパ管の特異マーカーpodoplanin および血管内皮のマーカーCD31の免疫染色を行い、リンパ管・血管の数、増殖因子Ki-67の発現、さらにリンパ管増殖因子であるVEGF-Cとそのレセプター(VEGFR2とVEGFR3)の発現を検索した。

[結果]

腫瘍辺縁部におけるリンパ管密度は、粘膜固有層でも粘膜下層でも非腫瘍部に比べ有意に高値であり、且つ血管に対するリンパ管の割合も両部において有意に高値であった。また、これらのリンパ管内皮細胞は増殖マーカーKi67に陽性を示すことから、局所においてリンパ管

新生が生じることが証明された。興味あることに、腫瘍栓塞の有無を検索したところ栓塞がみられるのはすべて新生リンパ管であった。このようなリンパ管新生の機序を明らかにするためにリンパ管増殖因子VEGF-CとそのレセプターVEGFR2, VEGFR3の発現を検索したところ、VEGF-Cは腫瘍細胞に、VEGFR3はリンパ管内皮に陽性であり、腫瘍細胞によるリンパ管新生が強く示唆された。

リンパ節転移の有無とこれらの因子の関連を検索したところ、リンパ管密度に差は認められなかったが、リンパ管・血管比は転移ありの粘膜下層において有意に高値であり、特に血管に対するリンパ管の割合が60%以上の場合、転移の可能性が極めて高いことが示された。またKi-67陽性率について検索したところ、粘膜固有層でも粘膜下層でも、転移のみられる症例で有意に高値であり、特に固有層でも粘膜下層でも20%異常の場合には全例に転移が認められた。

[考察]

食道癌の転移・蔓延にはリンパ管が大きく関わっており、一旦リンパ節転移が生じると外科的処置において患者に過剰の侵襲をもたらすことになる。従って早期に予測し、その対策を講じることは極めて重要な課題である。本研究では、食道扁平上皮癌におけるリンパ管新生と予測因子としての意義が検討された。その結果、腫瘍細胞の産生する増殖因子VEGF-Cにリンパ管内皮レセプターVEGFR3が反応し、リンパ管新生が生じ、このリンパ管を介して転移が生じることが明らかにされた。さらに、このリンパ管新生の割合が血管の60%を越える場合、あるいは増殖因子Ki-67の陽性率が20%を越える場合には転移の確率が極めて高いことが証明された。これらの結果は、リンパ行性転移に関する新たな知見をもたらすと共に、日常の病理診断に直ちに応

用されうるもので、有意義な人体病理学的研究である。よって、学位論文に値すると判断する。

氏名	佐藤太郎
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1034号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	Phase I Study of YM155, a Novel Survivin Suppressant, in Patients with Advanced Solid Tumors (新規サバイビン抑制物質 YM155 の臨床第 I 相試験)
論文審査委員 (主査)	教授 中川和彦
(副主査)	教授 西尾和人
(副主査)	教授 前田裕弘