

387 大腸癌における VEGF 発現と血管新生、患者予後

福井医科大学第2外科

天谷博一, 谷川允彦, 松村光誉司, 北岡昭宏, 青竹利治, 加藤泰史, 下松谷匠, 堀内哲也, 村岡隆介,

[目的] 大腸癌を対象に VEGF 発現と血管新生、臨床結果との関係を検討した。

[方法] 1983年から1995年までに腫瘍切除が行われた大腸癌136例を対象とした。パラフィン包埋標本を用いて、抗 VEGF 抗体、抗 CD34抗体を1次抗体とした免疫組織染色をそれぞれ施行し、光学顕微鏡にて観察した。VEGF 染色は陰性と陽性に判定され、血管数は200倍視野で hot spot 5視野の平均値として算出された。

[成績] Cox 比例ハザードモデル解析により血管数が種々の臨床病理学的因子の中で最も有意な独立した予後因子であることが示された。VEGF 染色陽性の平均血管数は 128 ± 48 であり、陰性のそれ 100 ± 41 に比べて有意に高かった($P < 0.0002$)。VEGF 発現と種々の臨床病理学的因子の比較において血管数にのみ有意な相関を認めた($P < 0.01$)。Cox 比例ハザードモデル解析により VEGF 発現が独立した予後因子であることが示された。

[結論] 大腸癌において血管新生は患者予後と関連し、VEGF 発現は血管新生と密接に関連しているのみならず、患者予後とも関連していることが示された。

388 大腸癌におけるTF発現の意義

三重大学第二外科¹⁾、同第二内科²⁾重盛千香¹⁾、和田英夫²⁾、三木誓雄¹⁾、井上登仁、福浦竜樹、松本好市、鈴木宏志凝固活性の開始を担う tissue factor(TF)は、癌細胞で発現亢進がみられ、転移接着や増殖に関与するとの報告がある。今回は大腸癌症例82例の術前血清TF値(TF値)の測定と摘出標本のTF免疫組織化学染色(TF染色)を施行し、臨床病理学的事項から大腸癌のTF発現の意義について検討した。TF値の平均は 214.6 ± 82.1 ng/mlで、非担癌者20例の平均 174.4 ± 55.6 に対して有意に高値を示した($p = 0.04$)。TF値は、v+例、高分化腺癌以外の群で有意に高値を示した($p = 0.02, 0.04$)。TF染色では陽性例の腫瘍径が有意に大きく($p = 0.03$)、進行度分類stage II以上の群で有意に陽性例が多かった($p = 0.03$)。また切除肝転移巣の4例は全て陽性を示した。よって血中のTFは癌由来に出現し増殖、転移接着に関与した可能性が示唆された。しかし、TF値とTF染色の結果に関連性が無く、それはTFが癌そのものによる炎症反応や出血などの凝固反応に容易に影響されやすいためではないかと思われた。今後、腫瘍のmRNAレベルでのTFの発現性と、予後についても検討を重ねる必要があると思われた。389 大腸腫瘍の発生及び増殖における bcl-2, TGF- β 1, TGF- β レセプターの意義

三重大学医学部第二外科

井上登仁, 松本好市, 重盛千香, 福浦竜樹, 三木誓雄, 鈴木宏志

bcl-2はアポトーシスを抑制する癌遺伝子として知られ、TGF- β 1はTGF- β レセプター(TGFR)を介して腫瘍増殖を抑制すると言われている。大腸腫瘍におけるbcl-2, TGF- β 1, TGFRの意義を検討した。(対象と方法) 外科的切除及び、内視鏡的切除を施行された大腸癌43例及び大腸腺腫31例を対象とし末梢血中TGF- β 1値を測定した。正常粘膜51検体を含めた新鮮標本を用いて、bcl-2, TGF- β 1, TGFRの発現を免疫組織学的に評価した。(結果) ①癌患者の血中TGF- β 1値はコントロール群に比べ高値を示した。②TGFRの発現は腺腫、癌に比べ、正常粘膜で有意に多かった。③bcl-2発現陽性の腺腫ではTGFRの発現が陰性のものが有意に多かった。④大腸腺腫におけるTGFR陰性例ではTGFR陽性例に比し、腫瘍最大径が有意に大きかった。(結論) TGFRが欠如しているもの、あるいはTGFRが変異しているものでは腫瘍、特に腺腫にTGF- β 1のnegative feed backがかかりにくく、その結果、腫瘍の発生や増殖に影響を与えたと考えられた。390 大腸 aberrant crypt foci (ACF) における TGF β -Receptor II の変異の検出日本医科大学第一外科¹⁾、国立横須賀病院外科²⁾、国立がんセンター研究所支所³⁾、山下直行^{1,2)}、恩田昌彦¹⁾、田中宣威¹⁾、尾田 恭³⁾、羽尾邦彦²⁾、江角浩安³⁾[目的] 我々は直径0.5mm以下の大腸aberrant crypt foci (ACF)について、1)その頻度はsporadicな大腸癌症例では約 $0.4/cm^2$ であるが、HNPCC症例では $0.024 \pm 0.022/cm^2$ と著しく低頻度2)組織学的には過形成性病変3)K-rasの活性化が約60%4)p53の変異はその形成に関与しない、ことを明らかにし大腸癌の前駆病変としての可能性を示してきた。そこで細胞増殖、血管新生の抑制を担い、HNPCCで高頻度に変異が検出され、遺伝子不安定性の指標でもあるTGF β -Receptor IIの変異の検討をACFについて行った。[対象と方法] HNPCC (が疑われる) 12症例、非担癌症例として憩室炎5症例を対象とした。ホルマリン固定された肉眼的正常粘膜を0.2%メチレンブルー染色し、実体顕微鏡でACFを同定し、DNA抽出を行った。TGF β -Receptor IIのpoly Aを含む蛍光プライマーでPCR -SSCPを行い、変異を検出した。[結果と考察] ACFのうちTGF β -Receptor IIの変異が検出されたものの頻度はHNPCC (が疑われる) 症例では3/36 (8.3%)であり、憩室炎症例では0/21であった。以上より低頻度ではあるが、ACFにおいて既に、1)遺伝子不安定性がみられること、2)細胞増殖、血管新生に関わる遺伝子異常がみられること、が示され、このようなACFから腫瘍へ進展する可能性が考えられた。