

氏名	Rafael E. Alcalde
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第 1581号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	歯学研究科歯学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	ANGIOGENESIS AND EXPRESSION OF PLATELET-DERIVED ENDOTHELIAL CELL GROWTH FACTOR IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA
論文審査委員	教授 永井教之 教授 松村智弘 教授 岸 幹二

### 学位論文内容の要旨

【目的】口腔癌の治療ならびに予後を考える上で、頸部リンパ節転移は重要な意味を持っている。一方、血管新生は、腫瘍の進展や転移に大きな役割を果たしており、腫瘍の血管新生の測定、すなわち微小血管密度(MVD)は、乳癌、肺癌、前立腺癌において独立した転移予測因子となり得ると報告されている。今回、内皮細胞に対して特異的に反応し、微小血管を免疫組織化学的に認識しうるとされているモノクローナル抗体JC/70Aを用いて口腔癌における血管新生の様相を観察し、臨床態度との相関から予後予測因子となりうるかについて検討した。また、PD-ECGFは血管新生因子である多種の因子やサイトカインを放出し、固形腫瘍における血管新生に重要と考えられている。PD-ECGFはヒト血小板から分離された45-KDaの蛋白であり、in vitroで内皮細胞のChemotaxisを誘導し、in vivoでは血管新生を促す。PD-ECGFの口腔扁平上皮癌での発現を免疫組織学的に検索し、その調節因子としての役割と臨床・病理組織学的な因子との関係についても検討した。

#### 【材料ならびに方法】

口腔扁平上皮癌患者55症例(男性38例、女性17例)を対象とした。すなわち、1983年から1993年の間に岡山大学歯学部第二口腔外科において、術前に化学療法、放射線療法を施行していない手術材料を用いた。抗体は、JC/70A(DAKO.CD31 JC/70A, Denmark)およびマウス抗PD-ECGFモノクローナル抗体(Roche, Japan)を用い間接免疫ペルオキシダーゼ法によりおこなった。

MVDは腫瘍周囲の血管新生部分において、200倍の倍率下、3視野での染色された微小血管数の平均とした。

PD-ECGFの染色性は同一切片上での非癌部の正常上皮の染色性と比較することで行った。すなわち、非癌部組織に比し染色性の強いものを陽性とした。腫瘍浸潤様式はBryneらの改変によるJakobssonの分類を用いた。統計的解析には、T test, カイ2乗検定, Fisher検定を用い、危険率5%以下を有意差ありとした。

#### 【結果・考察】

頸部リンパ節転移は20例に認め、35例では認めなかった。この頸部リンパ節転移は腫瘍浸潤様式と相関した ( $p < 0.01$ )。

JC/70Aは血管内皮細胞に茶褐色の陽性所見を示した。微小血管は、しばしば壊死組織を認める腫瘍中央部より腫瘍の周囲部分でその密度が高い。その密度は、リンパ節転移陽性例(61.1±28.8)で明らかに陰性例(29.3±15.0)より高かった(P<0.001)。また、腫瘍浸潤傾向の低いGrade 1,2のMVD(22.5±9.9)は浸潤傾向の高いGrade 3,4(44.9±26.7)よりも明らかに低かった(P<0.05)。MVDは腫瘍の浸潤、さらに頸部リンパ節転移との密接な関係を認めた。このことは口腔癌患者の転移を予測する因子であることが示唆された。

PD-ECGFの発現は腫瘍細胞の大部分の細胞質に均一に認められた。PD-ECGFの発現はMVDと関連しており、転移ならびに腫瘍浸潤様式とも関連していた。すなわち、37例(67.3%)のPD-ECGF陽性例ではMVDは高く(48.5±27.9)、PD-ECGF陰性例18例(32.7%)ではMVDは低かった(26.3±12.9)。PD-ECGFの発現は明らかにMVDと相関しており(P<0.01)、転移(P<0.01)、腫瘍浸潤様式(P<0.01)とも相関を認めた。PD-ECGFは血管新生と密接な関係があることが示唆されるとともに、腫瘍実質からの情報で、口腔癌患者の予後、あるいはリンパ節転移を予測し得ることが示唆された。

#### 【結論】

PD-ECGFは口腔扁平上皮癌における腫瘍血管新生の重要な調節因子であり、口腔癌患者の予後、あるいはリンパ節転移を予測する因子であることが示唆された。

## 論文審査結果の要旨

微小血管を免疫組織化学的に認識するモノクローナル抗体JC/70Aを用いて口腔扁平上皮癌における血管新生の様相を観察し、臨床態度との相関から予後予測因子となりうるかについて検討した。また、血管新生因子として重要視されているPD-ECGF (Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor.) の口腔扁平上皮癌での発現を免疫組織学的に検索し、その調節因子としての役割と臨床・病理組織学的な因子との関係についても検討したものである。

微小血管密度は、リンパ節転移陽性例で明らかに陰性例より高く、腫瘍浸潤傾向の低いGrade 1,2の微小血管密度は浸潤傾向の高いGrade 3,4よりも明らかに低かった。微小血管密度は腫瘍の浸潤、さらに頸部リンパ節転移との密接な関係を認め、口腔癌患者の転移を予測しうる因子であることが示唆された。

PD-ECGFの腫瘍実質部における発現は微小血管密度と関連しており、転移ならびに腫瘍浸潤様式とも関連していた。すなわち、PD-ECGF陽性例では血管密度は高く、PD-ECGF陰性例では低かった。PD-ECGFの発現は微小血管密度と明らかに相関しており、転移、腫瘍浸潤様式とも相関を認めた。PD-ECGFは血管新生と密接な関係があることが示唆されるとともに、腫瘍実質からの情報で、口腔癌患者の予後、あるいはリンパ節転移を予測し得ることが示唆された。

以上のことは、腫瘍の臨床態度および予後と血管新生およびそれに関わる因子との関係を明らかにしたもので有用な業績と考える。従って、本研究者は博士(歯学)の学位をうる資格があるものと認める。