

論文内容の要旨

報告番号		氏名	田仲 徹行
Endothelin B receptor expression correlates with tumour angiogenesis and prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma.			
食道扁平上皮癌においてエンドセリンB受容体の高発現は腫瘍の血管新生と予後に関与する			

論文内容の要旨

【目的】血管内皮細胞由来のペプチドであるEndothelin-1, 2, 3とその受容体(Endothelin receptor type A, B)からなるEndothelin Axisは血管作動物質として心血管, 腎領域での研究が進められてきた. 近年, 種々の悪性腫瘍においてもその関与が報告されているが, 食道扁平上皮癌についての報告は限定的であり, その役割はいまだ不明である. 今回我々は食道扁平上皮癌(OSCC)におけるEndothelin receptor type B (ETBR)の臨床的意義を明らかにすることを目的とし, 腫瘍増生に関与する機序について解析した.

【方法と結果】OSCC手術標本107例のホルマリン固定標本を用いて, ETBR特異抗体で免疫組織染色を行い, さらに凍結標本でのReal-time PCRからETBRのOSCCでの発現レベルと臨床病理学的因子, 予後との関連を検討した. その結果, ETBRは検体107例中61例(57%)のOSCCの細胞質中に強発現し, Real-time PCRではETBRは正常組織に比較し, 腫瘍組織で有意に高発現が認められた. また, 臨床病理学的因子との関連では, ETBR高発現腫瘍では低発現腫瘍と比較し, 腫瘍径, 壁深達度, リンパ節転移, 脈管侵襲等のいずれにおいても, 有意に進行例が多く認められた. さらに全生存期間では, ETBR高発現群での5年生存率は20.1%であり, 低発現群の56.2%と比較し有意に不良であった($p=0.003$). また, 無再発生存期間でも同様に有意な差がみられた($p=0.002$). さらに, 多変量予後解析の結果, ETBR発現レベルは, 性別, 腫瘍深達度, リンパ節転移の有無とともに独立した予後因子であった($p=0.023$, $HR=2.1$). また, ETBRの腫瘍増生のメカニズムについて血管新生, リンパ管新生, 腫瘍浸潤リンパ球(TIL)に注目しそれぞれ抗CD31, D2-40抗体, 抗CD4⁺, CD8⁺, CD45RO⁺抗体を用いて免疫組織染色を行い, それぞれ平均個数を算出し解析した. その結果, ETBR発現レベルは腫瘍内の新生リンパ管密度やTILとは関連を認めなかった. 一方, 腫瘍内の新生血管密度はETBR高発現群で平均8.0個/視野($\times 200$), 低発現群で平均4.0個/視野($\times 200$)と有意に高値であった($p<0.001$).

【結語】食道扁平上皮癌において ETBR 発現レベルは多くの病理学的因子と関連し, 予後予測因子となる可能性が示唆された. また, 腫瘍増生に関与する機序では血管新生を介し腫瘍の増殖, 進展に関与している可能性が示唆された. 今後, ETBR を標的とした治療が, 新たな治療戦略として期待できるものと思われた.