

三原裕美 論文内容の要旨

主 論 文

Expression and significance of Angiopoietin-1, 2 and Tie-2 receptor in human extrahepatic bile duct carcinoma: Correlation with clinicopathological factors

ヒト肝外胆管癌における Angiopoietin-1, 2 と Tie-2 の発現と意義：臨床病理学的指標との関連

Yumi Mihara, Toshiyuki Nakayama, Atsushi Nanashima, Tamotsu Kuroki,
Shinya Onizuka, Masahiro Ito, Yuki Naruke, Tomayoshi Hayashi, Hayato Sanefuji,
Ichiro Sekine

三原 裕美、中山 敏幸、七島 篤志、黒木 保、
鬼塚 伸也、伊東 正博、成毛 有紀、林 徳真吉、實藤 隼人、
関根 一郎

(掲載雑誌 Acta Medica Nagasakiensia・印刷中)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医療科学専攻
(主任指導教員：関根一郎教授)

緒 言

Angiopoietin(Ang)は血管内皮細胞の増殖・成熟因子として広く知られている。TieはAngの受容体である。近年、胃癌や大腸癌などの悪性腫瘍細胞において、AngとTieの発現が報告されており、癌の進展や分化への関与が示唆されている。肝外胆管癌は、診断技術や治療技術の向上にもかかわらず、いまだ予後不良な悪性腫瘍のひとつである。肝外胆管癌におけるAng-1とAng-2とTie-2の発現についての検討はなされておらず、それらの発現とその意義について検討した。

対象と方法

胆嚢と乳頭部を除くヒト肝外胆管癌について、1993年から2007年までに長崎大学附属病院および長崎医療センターで施行された手術切除症例119例と、正常胆管粘膜38例を対象とした。各症例のT分類およびStage分類はUICCのTNM分類に従った。各症例のパラフィン組織標本を用いて、Ang-1, 2とTie-2の免疫組織化学染色を行い、Ang-1, 2とTie-2の発現と臨床病理学的指標との関係を検討した。Ang-1, 2とTie-2発現の分類は2分類(陽性、陰性)とし、その基準は腫瘍細胞全体に占める各陽性細胞の割合が0-10%を陰性、10%を越えるものを陽性と判定した。また、5例のヒト胆

管癌手術切除凍結標本と 3 種のヒト胆管癌細胞株 (HuCCT1、HuH28、OZ) を用いて、RT-PCR 法にて Ang-1, 2 と Tie-2 の発現を検討した。さらに各症例についての Ang-1, 2 と Tie-2 免疫染色結果と、臨床予後との関係を生存曲線にて検討した。

結 果

免疫組織化学染色にて、肝外胆管癌細胞における各蛋白の陽性率は、Ang-1 (43.7%、52/119)、Ang-2 (42.0%、50/119)、Tie-2 (74.8%、89/119) であり、Ang-1 と Ang-2 は癌細胞質に、Tie-2 は癌細胞質と細胞膜に発現が見られた。正常胆管粘膜上皮における各蛋白陽性率は、Ang-1 (15.8%、6/38)、Ang-2 (26.3%、10/38)、Tie-2 (23.7%、9/38) であった。正常粘膜と比較して全肝外胆管癌組織での Ang-1 ($p < 0.01$) と Tie-2 ($p < 0.0001$) 発現については、統計学的に有意差を認めた。Ang-1 と Ang-2 において、組織型や進達度、Stage 分類等、各臨床病理学的指標との相関は認められなかった。Tie-2 は、Stage 分類 ($p < 0.05$)、癌間質量 ($p < 0.001$)、浸潤様式 ($p < 0.05$) において統計学的に相関が認められた。

RT-PCR にて Ang-1, 2 と Tie-2 の発現は、各材料において発現の強弱が見られたが、すべての標本で発現が認められた。

54 症例の 5 年生存率は 24.1% であった。生存率は、Tie-2 陽性例と陰性例では統計学的に有意差を認めた ($p < 0.05$)。Ang-1 と Ang-2 については生存率に差は認められなかった。

考 察

ヒト肝外胆管癌において、Ang-1, 2 と Tie-2 の発現が認められた。正常胆管粘膜と比較して癌細胞では Ang-1 と Tie-2 陽性率は統計学的に多く、Tie-2 に関しては正常粘膜との鑑別に有用である事が示唆された。また、Tie-2 の発現は、癌間質量、浸潤様式と相関を示し、Tie-2 が肝外胆管癌の進展に関与していることが示唆された。さらに、Tie-2 の発現は、Stage 分類、生存率とも相関を示し、肝外胆管癌患者の予後予測に有用であることが示唆された。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。