

# 田場充 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Differential Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGF Receptors in the sequence of Hyperplastic Polyp, Serrated Adenoma and Adenocarcinoma of Colorectum

大腸過形成性ポリープ、鋸歯状腺腫、腺癌発達過程における VEGF 及び VEGF 受容体の発現

Mitsuru Taba, Toshiyuki Nakayama, Shinji Naito, Yumi Mihara, Shiro Miura,  
Yuki Naruke, Ichiro Sekine

田場充、中山敏幸、内藤慎二、三原裕美、三浦史郎、成毛有紀、関根一郎

掲載雑誌 ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA 2009 年掲載予定

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

近年、Vogelstein が提唱した古典的な adenoma- adenocarcinoma sequence とは異なった pathway として、hyperplastic polyp- serrated adenoma- adenocarcinoma sequence が新たに提示された。前者では腫瘍増殖因子の一つである Vascular endothelial growth factor(VEGF)との関連の検討が行われており、adenoma phase での最大の発現が報告されているが、後者での検討はいまだ行われていない。今回我々は hyperplastic polyp, serrated adenoma, adenocarcinoma およびそれらの合併例を用い、腫瘍増殖因子としての VEGF ならびに VEGF receptor 1(Flt-1)、VEGF receptor 2(Flk-1)の発現を検討した。

## 対象と方法

2001 年から 2006 年までに当教室で診断された hyperplastic polyp(HP), serrated adenoma(SA), adenocarcinoma(AC)の 64 例を用いた。adenocarcinoma に関しては hyperplastic polyp, serrated adenoma のどちらか、あるいは両者が合併している症例のみを用いた。adenocarcinoma の組織型の内訳は高分化型が 6 例、中分化型が 1 例であった。全ての症例における VEGF, VEGF 受容体 1, VEGF 受容体 2 の発現を免疫組織化学を用いて判定し、その結果をクラスカル・ワリス検定にて検討した。なお、VEGF ならびに受容体の発現の判定は 2 分類(陽性、陰性)とし、その基準は各病変に

おける陽性細胞の割合が 0-15%を陰性、15%を越えるものを陽性、と判断した。

## 結 果

HP では VEGF が 36 例中 3 例、Flt-1 が 36 例中 1 例、Flk-1 が 36 例中 6 例陽性、SA では VEGF が 33 例中 29 例、Flt-1 が 33 例中 32 例、Flk-1 が 33 例全て、AC では全例が VEGF、Flt-1、Flk-1 全て陽性であり、HP、SA、AC と VEGF( $p<0.001$ )ならびに Flt-1( $p<0.001$ )、Flk-1( $p<0.001$ )の発現に関して強い相関が認められた。VEGF は細胞質、Flt-1、Flk-1 は細胞質、細胞膜に発現していた。また、HP、SA、AC3 種の合併例でも同様の傾向が認められた。間質の血管数に関する比較を行ったが、明らかな相関は認められなかった。

## 考 察

HP- SA- AC sequence での VEGF の発現について関連が確認されたのは本研究が初めてであり、SA、AC phase において HP phase と比較して VEGF の強い発現が見られたことは、古典的 adenoma- adenocarcinoma sequence と同様に、VEGF が腫瘍増殖因子として HP- SA- AC sequence、特に serrated adenoma の発生に何らかの役割を果たしていることを示唆するものと考えられる。また、ligand と receptor の両者が発現している事から autocrine または paracrine 的な機構により腫瘍増殖に関与していると考えられる。HP の発生や悪性化の過程についてはいまだ不明な部分も多いが、本研究はその一端を解明するものであると考えられる。