

# 柴田健一郎 論文内容の要旨

主 論 文

## Clinicopathological significance of Angiopoietin-like protein 4 expression in oesophageal squamous cell carcinoma

### 食道扁平上皮癌における Angiopoietin-like protein 4 発現の臨床病理学的意義

柴田健一郎、中山敏幸、平川宏、日高重和、永安武

Journal of Clinical Pathology 2011 年掲載予定  
(Published Online First: 21 September 2010)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：永安 武教授)

#### 【緒言】

Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) は Angiopoietin の構造類似蛋白で、脂質代謝や血管新生因子としての働きが指摘されているが、レセプターは見つかっておらず、その機能にも不明な点が多い。ANGPTL4 は低酸素で誘導される分子であり、腫瘍の微小環境との類似性を考慮すると、悪性腫瘍においてもなんらかの機能を果たしていることが予想され、既に前立腺癌、肝臓癌、乳癌等での報告もある。最近、癌の遠隔転移における癌細胞の血管内皮細胞通過の過程に ANGPTL4 が関与している可能性が報告された。脈管侵襲およびそれに続く遠隔転移、再発は食道癌に高率に起こる現象であり、予後不良の大きな原因となっていることから、我々は ANGPTL4 が食道癌の進展に影響している可能性を考えた。今回、食道扁平上皮癌組織を用いて ANGPTL4 の発現と臨床病理学的指標との関連を検討した。

#### 【対象と方法】

1995～2003 年に長崎大学病院腫瘍外科で術前治療を行わず根治手術を受けた食道扁平上皮癌患者 106 例(男性 97 例、女性 9 例、平均年齢 63.6 歳)を対象とし、ANGPTL4 の免疫組織学的な発現と臨床病理学的指標 (年齢、性別、TNM 因子、扁平上皮癌分化度、脈管侵襲) との関連について検討した。ANGPTL4 発現は陽性・陰性で判定し、その判定基準は腫瘍浸潤部(腫瘍辺縁部)における ANGPTL 陽性細胞の割合が $\leq 30\%$  : 陰性、 $>30\%$  : 陽性とした。

## 【結果】

単変量解析で年齢、性別、TNM 因子と ANGPTL4 発現との間に有意な相関は認められなかった。扁平上皮癌の分化度が低い程( $p<0.05$ )、リンパ管( $p<0.05$ )、静脈侵襲陽性症例( $p<0.005$ )に ANGPTL4 発現が有意に多く認められた。また免疫組織染色所見として、静脈侵襲を起こしている扁平上皮癌細胞は高率に ANGPTL4 陽性を示しており、静脈侵襲への関連を疑わせた。単変量解析で静脈侵襲は ANGPTL4 発現以外に TNM 因子( $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.005$ )、リンパ管侵襲( $p<0.001$ )と正の相関が認められた。多変量解析(multiple logistic regression)では、ANGPTL4 発現が独立した静脈侵襲予測因子であることが示された (OR : 2.538、95%CI : 1.005-6.410、 $p<0.05$ )。Kaplan-Meier 法を用いた生存分析では、全生存期間、無再発生存期間ともに ANGPTL4 発現陽性症例では生存期間が有意に短い傾向が認められた。

## 【考察】

これは食道扁平上皮癌における ANGPTL4 発現と静脈侵襲の関連性を示した初めての報告である。また単変量解析では ANGPTL4 は静脈侵襲だけでなく、リンパ管侵襲とも有意な相関が確認され、ANGPTL4 陽性症例は陰性症例に比べ生存期間が短い傾向が認められた。本論文中にはデータとして示してはいないが、我々の検討では遠隔・リンパ節再発症例に ANGPTL4 発現が多く認められた (それぞれ陽性症例が 18 例/20 例、18 例/21 例)。

ANGPTL4 は、レセプター不明の蛋白であり、signaling pathway も完全に解明されておらず特に腫瘍での働きは明らかではないが、以上の結果から、ANGPTL4 発現は、食道癌における脈管侵襲の過程に関与する因子の一つと思われる。さらには転移、再発を介して生存に影響する因子である可能性もある。ANGPTL4 が脈管侵襲に影響する生物学的なメカニズムについての解明にはさらなる研究が必要である。