




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 318 号	氏	平 島 詳 典
審査委員会委員	主査氏名	横山 繁生	
	副査氏名	白石 憲男	
	副査氏名	村上 和成	
論文題目： Impact of vascular endothelial growth factor receptor 1, 2, and 3 expression on the outcome of patients with gastric cancer. (胃癌患者における vascular endothelial growth factor receptor 1, 2, 3 の発現と予後への影響)			
論文掲載誌名： Cancer Science 2009;100: 310-315			
論文要旨： 【背景】血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF)は、胎生早期から血管系の発生に必須で、また癌の増殖・転移・腹水貯留に関わる病的血管新生の中心的役割を果たしている。しかし、VEGFと胃癌の予後との関連性を検討した報告は少ない。本研究では、進行・転移性胃癌患者における VEGF receptor 1, 2, 3 (VEGF-R 1, 2, 3)の発現と生存期間(Overall Survival: OS), 無増悪生存期間(Time to progression: TTP), 一次治療(S-1, 5-FU, CDDP/CPT-11)の奏効率との関係を検討した。 【方法】手術後再発あるいは残存腫瘍に対して抗癌剤治療を行った 86 人を対象とした。切除標本ないしは生検標本を用いて免疫組織化学的に VEGF-R1, 2, 3 の発現を分析し、予後因子との関連性を検討した。 【結果】VEGF-R1, 2, 3 の癌細胞における発現は、細胞膜に各々 8, 0, 0 例(9, 0, 0%), 細胞質に各々 66, 0, 0 例(77, 0, 0%)であった。また、腫瘍内間質血管における発現は、各々 39, 56, 91 例(45, 56, 91%)であった。癌細胞の細胞質には、26 例(30%)に 60% を超える VEGF-R1 の過剰発現が見られた。VEGF-R1, 2, 3 の発現に相関性はなかった( $P < 0.001$ )。VEGF-R1 の癌細胞質過剰発現例および VEGF-R1, 2, 3 の間質血管発現例における OS は有意に短かった (VEGF-R1 の癌細胞質発現例: $P = 0.044$ , VEGF-R1 の間質血管発現例: $P < .001$ , VEGF-R2 の間質血管発現例: $P = 0.002$ , VEGF-R3 の間質血管発現例: $P = 0.003$ )。奏効率に関して、VEGF-R1 の癌細胞質過剰発現例, VEGF-R1 の間質血管発現例は S-1 の奏効率が有意に低かった(VEGF-R1 の癌細胞質発現例: $P = 0.009$ , VEGF-R1 の間質血管発現例: $P = 0.039$ )。 【結語】VEGF-R1, 2, 3 は胃癌の各々独立した重要な予後因子であることが示唆された。  本研究は、胃癌の腫瘍細胞, 間質血管における VEGF-R 発現が予後不良因子であることを示唆し、今後の分子標的治療にもつながる可能性がある。よって、審査員の合議により学位論文に値すると判定した。			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 平島 詳典

## 論 文 題 目

Impact of vascular endothelial growth factor receptor 1, 2, and 3 expression on the outcome of patients with gastric cancer.

(胃癌患者における vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, 3 の発現と予後への影響)

## 要 旨

【背景】血管新生因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) は、胎生早期から血管系の発生に必須であり、また癌の増殖・転移・腹水貯留に関わる病的血管新生でも中心的役割を果たす。しかし、VEGF と胃癌の予後において関連性を示した報告は少ない。今回我々は胃癌患者における VEGF 受容体 1, 2, 3 (VEGF-R1, 2, 3) の発現と生存期間 (Overall Survival: OS)、無増悪生存期間 (Time to progression: TTP)、一次治療 (S-1, 5-FU, CDDP/CPT-11) の奏効率との関係の検討を行った。

【方法】国立がん研究センター中央病院で手術後、再発あるいは残存腫瘍に対して抗癌剤治療を行った 86 人を対象とした。切除標本を用いて免疫組織化学により、VEGF-R1, 2, 3 の発現を分析し、それぞれ予後因子の検討を行った。

【結果】VEGF-R1, 2, 3 は癌細胞膜でそれぞれ 8, 0, 0 例 (9, 0, 0%)、癌細胞質で 66, 0, 0 例 (77, 0, 0%)、間質血管 で 39, 56, 91 例 (45, 56, 91%) に発現を認めた。癌細胞質において R1 は 26 例 (30%) に

60%を超える過剰発現を認めた。 VEGF-R 1、2、3の発現は互いに相関を認めなかった( $P < 0.001$ )。R1癌細胞質過剰発現例、R1、2、3間質血管発現例で、OSは有意に短かった (R1癌細胞質:  $P = 0.044$ , R1間質血管:  $P < 0.001$ , R2間質血管:  $P = 0.002$ , R3間質血管:  $P = 0.003$ )。奏効率に関して、R1癌細胞質過剰発現例、R1間質血管発現例はS-1の奏効率が有意に低かった (R1癌細胞質:  $P = 0.009$ , R1間質血管:  $P = 0.039$ )。

【結語】 VEGF-R1、2、3は胃癌の各々独立した重要な予後因子であることが示唆された。