

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科免疫アレルギー (2001.06) 19巻2号:166~167.

上顎癌におけるVascular Endothelial Growth Factor(VEGF)の発現

坂東伸幸, 高原幹, 岸部幹, 荻野武, 今田正信, 林達哉, 野
中聡, 原渕保明

50. 上顎癌における Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) の発現

○坂東伸幸, 高原 幹, 岸部 幹, 荻野 武, 今田正信, 林 達哉, 野中 聡, 原測保明

旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室

Expression of VEGF in maxillary sinus carcinoma

Bandoh N, Takahara M, Kishibe K, Ogino T, Imada M, Hayashi T, Nonaka S, Harabuchi Y
Dept. of Otolaryngology, Asahikawa Medical College

1. はじめに

血管新生は腫瘍の増殖に不可欠な要素であり、腫瘍細胞の血管内流入が可能になることから、転移にいたる過程の最初のステップであると推測されている。腫瘍細胞から放出される血管新生因子の中で血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) は血管内皮細胞の増殖、分化、遊走など血管新生の全ての過程に関連する代表的な血管新生因子である。また塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor: bFGF) も VEGF と同様に強力な血管新生作用があることが示されている。さらに bFGF が VEGF の活性化に関与しているとの報告もある。これまで多くの癌組織で正常組織と比較し、bFGF や VEGF が過剰発現し、これらの血管新生因子の発現や微小血管密度が頸部リンパ節転移、遠隔転移、予後とも相関を認めたとする報告がある。しかし上顎癌でこれらを検討した報告は見られない。今回我々は上顎癌における VEGF、bFGF の発現と微小血管密度を測定し、さらに臨床像との関連を検討したので報告する。

2. 対象と方法

1980年から1999年まで当科で治療を行った上顎癌70例 (男性49例、女性21例、年齢36-86歳) を対象とした (表1)。材料として治療前に上顎試験開洞により採取した組織の10%ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて免疫染色を行った。一次抗体として抗 VEGF 抗体、抗 bFGF 抗体を使用し、微小血管を染色するために抗 CD31 (血管内皮細胞) 抗体を用いた。判定は VEGF と bFGF の発現については周囲の正常上皮、組織と比較し、腫瘍組織の大部分でその染色強度が明らかに上昇

しているものを陽性とし、陽性と陰性の2群に分類した。また腫瘍組織内で任意の2カ所で200倍の視野内の CD31 陽性血管数を測定し、それを平均化したものを腫瘍部分血管密度とした。さらに Weidner ら¹⁾の方法に準じ、腫瘍先進部で最も血管が豊富な部位 (hot spot) を40倍から100倍の視野で検索し、200倍の視野で同定できた血管数を測定し、腫瘍先進部血管密度とした。

表1 対象

性別	男	49
	女	21
T分類	T2	8
	T3	33
	T4	29
N分類	N0	63
	N1	7
組織型	扁平上皮癌	67
	高分化型	28
	中分化型	23
	低分化型	16
	腺扁平上皮癌	3

3. 結果

VEGF の陽性率は70例中35例 (50%)、bFGF の陽性率は43例 (61%) であった。VEGF と bFGF の発現に相関を認めなかった。腫瘍部分血管密度は 25.6 ± 17.4 、腫瘍先進部血管密度は 52.0 ± 34.4 であった。腫瘍部分血管密度と腫瘍先進部血管密度に有意な正の相関を認めた ($r=0.901$, $p=0.001$)。腫瘍組織の VEGF 陽性群では陰性群と比較し、有意に腫瘍先進部血管密度が高い結果となった (図1)。臨床的パラメーター (T分類、N分類、分化度) と VEGF、bFGF の発現、腫瘍部分血管密度とに相関を認めなかった。全経過中に頸部リンパ節または遠隔転移を認めた症例は16例認めたが、

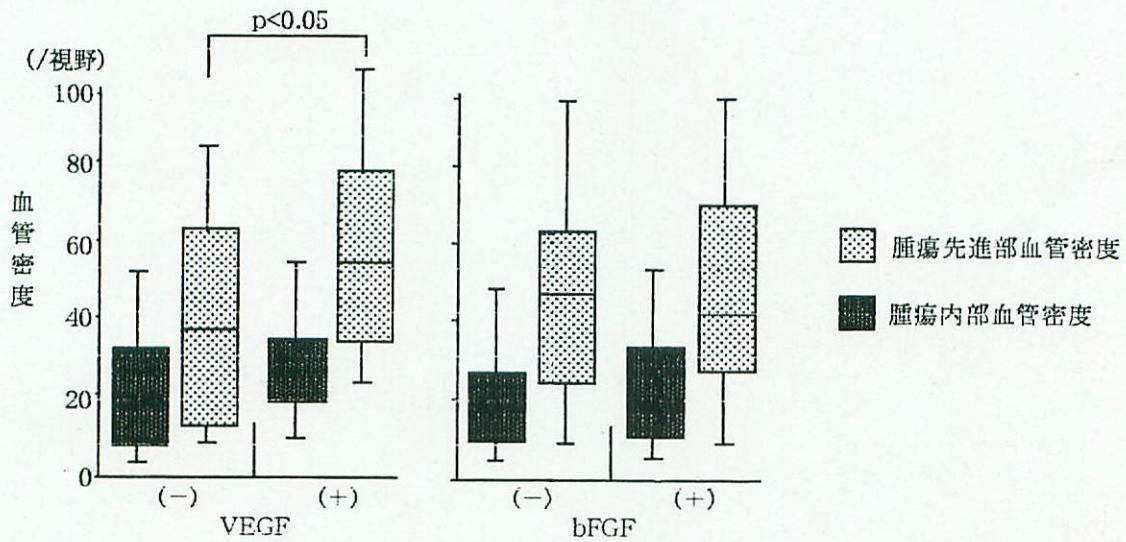


図1 VEGF、bFGFの発現と血管密度

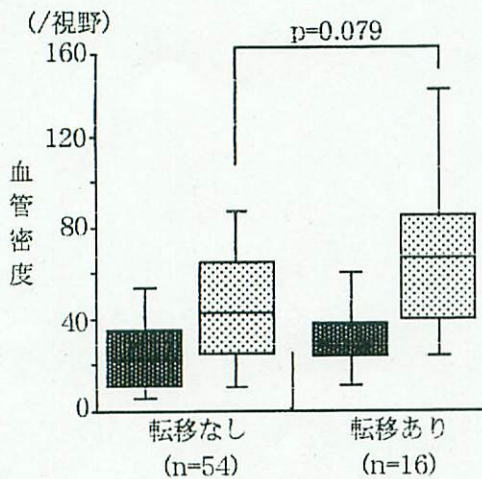


図2 転移と血管密度

遠隔転移群は非転移群と比較して腫瘍先進部血管密度が高い傾向を認めた(図2)。VEGF、bFGFそれぞれ陰性群と陽性群に分類し、累積5年生存率を検討したが、いずれも有意差は認められなかった。しかし腫瘍先進部血管密度を80以上と80未満の2群に分類すると80以上の血管密度が高い群で有意に生存率が低下していた(図3)。

4. 考察

血管新生は腫瘍の増殖、転移に重要な役割を果たしていることが示されている。乳癌や肺癌では腫瘍先進部血管密度が独立した予後因子であったと報告されている。また腫瘍組織の血管新生にVEGFの発現が重要な役割を果たしていることも示されている。今回我々はVEGFの発現、bFGFの発現、

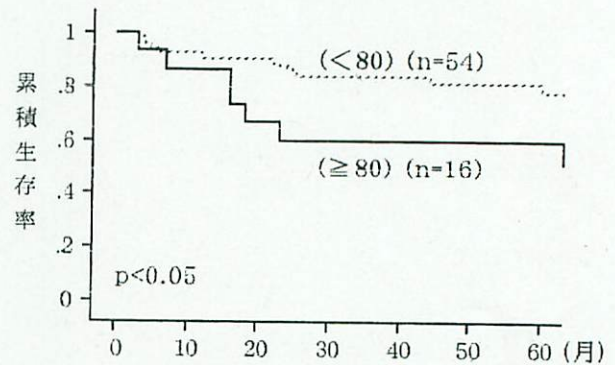


図3 腫瘍先進部血管密度と累積5年生存率

腫瘍内部血管密度、腫瘍先進部血管密度の4つのパラメーターを用いて検討を行った。今回の上顎癌組織を用いた検討でVEGFの発現と腫瘍先進部血管密度に相関を認めたことにより、VEGFの発現が腫瘍血管新生に重要な役割を果たしていることが確認された。また腫瘍先進部血管密度と転移や生存率に関連を認めたことから、VEGFが血管新生を介して転移や予後に関連していることが示唆された。以上より上顎癌においてその生物学的悪性度に関連する因子の一つとしてVEGF発現による血管新生の重要性が示唆された。

(参考文献)

- 1) Weidner, N., Semple, JP., et al.: Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med. 324: 1-8. 1991.