

氏名(本籍)	やすだ こういちろう 保田 紘一郎 (熊本県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第611号
学位授与日付	平成26年3月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Clinical significance of vascular endothelial growth factor and Delta-like ligand 4 in small pulmonary adenocarcinoma
審査委員	教授 樋田 一徳 教授 森谷 卓也 教授 瀧川奈義夫

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

腫瘍増殖に必要な栄養血管新生には、VEGFとDelta-like ligand4 (DLL4)が重要な役割を果たしている。DLL4は、神経、造血、血管、体節などの様々な分化過程を調節するNotchシグナルの一つであるVEGFによる過剰な血管新生を抑制するネガティブフィードバックの役割を持つとされている。近年、非小細胞肺癌においてVEGF発現が予後因子として、VEGFの過剰発現は非小細胞肺癌における予後不良因子とされる一方、DLL4の高発現は肺腺癌では予後良好因子として報告されている。しかし非小細胞肺癌におけるVEGFとDLL4の相互発現の意義は不明である。以上の背景から、本学位申請論文は腫瘍径3cm以下の小型肺腺癌におけるVEGF/DLL4発現の臨床的意義を検討したものである。

2008年から2010年に川崎医科大学附属病院で切除術を施行した腫瘍径3cm以下の肺腺癌58例を対象とし、VEGF、DLL4は免疫染色、腫瘍増殖能の評価はKi-67 indexを用いた。またCD31の免疫染色によりVEGF/DLL4の発現の有無による腫瘍内毛細血管の形態への影響を形態計測し、定量解析を行った。その結果、VEGF/DLL4の発現は、臨床背景因子である年齢、性別、病理病期、リンパ節転移の有無、リンパ管/脈管浸潤の有無、腫瘍の分化度との間に有意な関連を示さなかったが、腫瘍細胞におけるVEGFの高発現はDLL4の高発現と相関する傾向にあった。また、3年間無再発生存期間においてもVEGF low/DLL4 lowの症例はVEGF high/DLL4 highの症例と比べて有意に予後不良であった。腫瘍内毛細血管は、VEGFとDLL4それぞれの発現の有無において腫瘍内毛細血管の平均数、平均面積共に有意な差を認めなかった。VEGF high/DLL4 highとVEGF low/DLL4 lowの

両群間で腫瘍の増殖能と予後に有意差を認めたため、この2群間における腫瘍内毛細血管の形態学的な評価も行ったが、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

本論文は3cm以下の肺腺癌において VEGF low/DLL4 low の症例が VEGF high/DLL4 high の症例と比べて予後不良であることを示した初めての報告である。これは VEGF/DLL4 の発現の違いにより腫瘍内毛細血管の分布が異なり、それが予後に影響していることを示唆しており、腫瘍が小さい段階での肺腺癌の予後を左右する因子を明らかにしたことは臨床上有価値ある研究成果である。腫瘍内毛細血管の形態が VEGF/DLL4 の発現の違いなど、腫瘍血管の多様性についての今後の興味深い具体的な課題も提起され、本学位申請論文は科学的に価値ある研究論文といえ、学位論文に値すると考えられる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本学位申請者から、パソコン・液晶プロジェクターを用い、研究目的、研究方法、研究結果および考察について、併せて論文関連事項についても説明が行われた。本研究の解析ポイントの VEGF と Delta-like ligand4 (DLL4) についての説明、得られた研究所見との検討とその臨床的意義、そして今後の課題などについて質問が行われ、いずれの点についても申請者から十分な回答が得られた。特に、VEGF と DLL4 についての免疫染色の評価法、形態計測法、また VEGF/DLL4 の high/low や low/high 症例についての解析の可能性、電子顕微鏡による解析など、腫瘍血管の多様性に関する様々な質問や助言に対して適切な回答と討論を行い、本申請者は、がん研究者としての知識を十分に有し、学位申請論文も科学的に価値ある論文であると判断され、かつ専門科目の知識、理解も十分であると考えられた。学位審査委員の審議の結果、本学位申請者は十分な学識及び研究遂行能力を有すると判断されたので、合格と判定した。