

大腸癌における血管増殖抑制因子 vasohibin の 発現意義に関する検討

[1] 組織

代表者：森谷 卓也
(川崎医科大学 病理学2)
対応者：佐藤 靖史
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：山下 和城
(川崎医科大学 消化器外科)
山口 佳之
(川崎医科大学 腫瘍内科学)
鹿股 直樹
(川崎医科大学 病理学2)

研究費：物件費 16 万 2 千円，旅費 8 万 1 千円

[2] 研究経過

Vasohibinは、東北大学加齢研腫瘍循環研究分野の佐藤靖史教授により見出された血管増殖抑制因子である。生理的状态や様々な疾患で、血管が増殖する際に、それを抑制するために血管内皮などから放出される物質である。一般に癌組織においては、正常組織に比して強く発現しすること、癌が増殖し続ける限り発現すること、悪性度が高く進行の早い癌で発現が強いことが明らかになってきた。これまでに肺癌、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌などにおけるvasohibinあるいはその関連物質発現を、病理学的に観察し研究してきた。

大腸癌におけるvasohibinおよびその関連物質の発現に関しては、これまでに全く検討がなされたことがなく、本研究により大腸癌におけるvasohibin発現の意義を明らかにし、かつすでに論文化されている他臓器の癌とも比較することが可能と思われる。また、大腸癌に対しては、抗腫瘍薬の一つとして血管新生阻害剤が用いられている。大腸癌組織におけるvasohibinの発現を、様々な臨床病理学的因子とともに、抗腫瘍薬の効果や予後と比較検討することによって、将来、血管新生阻害薬の適応決定や効果予測に役立てることを目的とし、研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

川崎医科大学の規定に則り、本研究内容を倫理委員会に申請し、平成23年7月23日に承認を得た(川崎医科大学研究番号#633)。ついで、川崎医科大学

附属病院で過去に手術が施行された原発性大腸癌の臨床データを抽出するとともに、当該症例の手術時病理標本を再検討し、臨床病理学的因子に関して再検討し、症例データベースを作成した。また、本研究に用いる代表パラフィンブロックの選定を行った。さらに、これらのブロックから新規に組織切片を作製し、免疫組織染色(抗 vasohibin-1 抗体、抗 vasohibin-2 抗体、抗 VEGF 抗体、抗 VEGF-2 受容体抗体、血管内皮マーカーCD31)の染色を実施した。現在、染色結果の判定と解析を行っている。

研究打ち合わせは、川崎医科大学所属の研究分担者とは学内において症例選定、染色条件の確認、染色結果の判定についてミーティングを行った。また、加齢医学研究所対応者の佐藤靖史教授とは、分担研究者の鹿股が、平成23年3月1日、仙台において打ち合わせを行い、進捗状況の報告と今後の研究内代に関する協議を行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

研究期間中に、共同研究の一環として子宮頸癌および乳癌に関する研究成果を発表した。それらは、大腸癌研究の進め方において多いに参考となった。

大腸癌 97 例について、研究実施についての包括同意を確認した上で病理組織標本のブロック抽出、標本作製を行った。検討例は平均66.5歳(32-92歳)、男性 47 : 女性 40 例であった。殆どが臨床病期 III または IV 期で、16 例は血管新生阻害薬の投与がなされていた。組織分化度、臨床病期、を含めた臨床病理学的因子、ならびに治療薬の効果の程度との相関も含め、免疫組織染色の結果と比較検討中である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、これまでの研究と基本的に同様の染色・解析法を行うものであり、すでに明らかにされた臓器原発の癌腫との比較検討を通じ、大腸癌の特性を明らかにできるものと期待される。また、大腸癌において投与がなされている血管新生阻害薬の硬化と vasohibin 発現の関係を明らかにするという意味ではこれまで明らかにされなかった新知見が得られると期待される。

[4] 成果資料

(1) Yoshinaga K, Ito K, Moriya T, Nagase S, Takano T, Niikura H, Sasano H, Yaegashi N, Sato Y. Roles of intrinsic angiogenesis inhibitor, vasohibin, in cervical carcinomas. *Cancer Sci.* 2011, 102(2):446-51.

(2) Tamaki K, Sasano H, Maruo Y, Takahashi Y, Miyashita M, Moriya T, Sato Y, Hirakawa H, Tamaki N, Watanabe M, Ishida T, Ohuchi N. Vasohibin-1 as a potential predictor of aggressive behavior of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Sci.* 2010, 101(4):1051-8.