

Title	Prognostic Significance of Transforming Growth Factor $\alpha$ in Human Esophageal Carcinoma—Implication for the Autocrine Proliferation
Author(s)	飯原, 啓介
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38700">https://hdl.handle.net/11094/38700</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	飯 原 啓 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 9 5 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 5 年 10 月 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Prognostic Significance of Transforming Growth Factor $\alpha$ in Human Esophageal Carcinoma—Implication for the Autocrine Proliferation (ヒト食道癌におけるトランスフォーミング成長因子 $\alpha$ の予後因子としての 重要性—自己増殖機構の関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 武 貞  (副査) 教 授 青 笹 克 之 教 授 北 村 幸 彦

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

ヒト食道癌では上皮増殖体因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) が高率に過剰発現し、しかも過剰発現した例の予後が悪いことが報告されている。その機序のひとつとして EGFR を介した自己増殖機構が考えられる。本研究では、EGFR の ligand の1つであるトランスフォーミング成長因子 $\alpha$  (Transforming Growth Factor  $\alpha$ ; TGF- $\alpha$ ) の食道癌の増殖進展への関与について、食道癌切除標本を対象に TGF- $\alpha$  及び EGFR の抗ヒトモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色法を行ない、それらの発現と臨床病理学因子ならびに術後生存率との関係を検討した。

### 【対象方法】

- 1) 1986年1月から1989年12月までに当科で手術切除した術前未治療の食道扁平上皮癌57例を対象とした。
- 2) TGF- $\alpha$  染色にはパラフィン包埋標本 (ホルマリン固定) を、EGFR 染色には新鮮凍結標本 (アセトン固定) を各々  $4 \mu\text{m}$  に薄切し、内因性ブロックの後 Oncogene Science 社の抗ヒト TGF- $\alpha$  monoclonal 抗体 (TGF- $\alpha$  Ab-2, 1: 250希釈) と抗ヒト EGFR monoclonal 抗体 (EGFR Ab-1, 1: 500希釈) を1次抗体として overnight incubation ののち、ABC 法に準じ diaminobenzidine tetrachloride で発色反応を行ない、光顕にてその発現性を評価した。癌巣では TGF- $\alpha$  は50%以上の癌細胞の細胞質に染色されたものを TGF- $\alpha$  (+) とし、EGFR では50%以上の癌細胞が正常食道上皮より強く細胞膜に染色性を示すものを EGFR (+) とした。
- 3) H&E 染色切片に対して TNM 分類に基づき組織学的評価を行なった。
- 4) 累積生存率の算出は Kaplan-Meier 法にて行ない、log-rank test でその差を分析した。TGF- $\alpha$ 、EGFR の予後因子としての重要性を確認するために Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行なった。

### 【結 果】

- 1) TGF- $\alpha$ 、EGFR とともにヒト胎盤 trophoblast cell に発現を認め、陽性コントロールに用いた。正常上皮では EGFR は基底層に薄く発現を認めたが TGF- $\alpha$  の発現は認められなかった。

- 2) 癌巣では TGF- $\alpha$  は細胞質に, EGFR では主に細胞膜に発現が認められた。57例中 TGF- $\alpha$  (+) は20例 TGF- $\alpha$  (-) は37例, EGFR (+) は26例 EGFR (-) 31例であった。TGF- $\alpha$  (+) は EGFR (+) 群では46%, EGFR (-) 群では25%と EGFR の発現が強いものに高頻度に認められた。
- 3) TGF- $\alpha$  の発現と各臨床病理学的因子とを比較検討したが有意な相関は認めなかった。累積生存率で比較すると TGF- $\alpha$  (+) は TGF- $\alpha$  (-) に比して ( $P < 0.01$ ), また EGFR (+) は EGFR (-) に比して ( $P < 0.05$ ) 有意に予後不良であった。
- 4) 次に EGFR と TGF- $\alpha$  の染色性を同時に見ると, EGFR (+) 群では TGF- $\alpha$  (+) は TGF- $\alpha$  (-) に比してリンパ節転移を高率に認めたが EGFR (-) 群では TGF- $\alpha$  の発現性と病理学因子との間に有意な差を認めなかった。累積生存率は EGFR と TGF- $\alpha$  の両者が陽性のものの予後が他群に比して有意に不良であった ( $P < 0.05$ )。またリンパ節転移陽性例40例における検討でも, EGFR (+) TGF- $\alpha$  (+) のものが有意に予後不良であった ( $P < 0.05$ )。
- 5) 多変量解析では TGF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ;  $\chi^2$  value, 3.869; risk ratio, 2.739), EGFR ( $P = 0.07$ ;  $\chi^2$  value, 3.276; risk ratio, 2.524), node ( $P = 1.71$ ;  $\chi^2$  value, 0.599; risk ratio, 1.708) の順で予後を規定していた。

#### 【総括】

TGF- $\alpha$  発現は正常食道上皮では認められず, 癌巣では癌細胞の細胞質に染色され, EGFR 過剰発現と同様に癌細胞に特徴的であった。TGF- $\alpha$  の発現の強い群は弱い群に比して予後不良であり, また TGF- $\alpha$ /EGFR が同時に強く発現している例では autocrine mechanism の存在が考えられるが, これらは他に比して高率にリンパ節転移を来し, その予後も有意に不良であった。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は, ヒト食道扁平上皮癌における上皮増殖因子受容体 (EGFR) のリガンドの一つであるトランスフォーミング成長因子 (TGF)  $\alpha$  の発現を免疫組織学的手法を用いて解析し, その発現と臨床病理学的因子, 術後生存率との関係を検討したものである。TGF  $\alpha$  の発現は食道正常上皮では認めなかったが, 癌巣では細胞質に強く認められ, 癌細胞に特異的であった。また, TGF  $\alpha$  の発現の強い群は弱い群に比して有意に予後が悪く, 特に TGF  $\alpha$  と EGFR が両方とも強く発現した群は予後不良であった。多変量解析でも TGF  $\alpha$  は予後を規定する因子としてリンパ節転移よりも重要な因子であることが確認された。これらの結果は, 食道癌の増殖における TGF  $\alpha$  および過剰発現した EGFR とのオートクライン機構の存在を示し, その病理学的意義を明かにしており, 学位に値すると考える。