



Title	Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor mRNA in Angiosarcoma
Author(s)	橋本, 道子
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40451
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	橋 本 道 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 12745 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 12 月 4 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	Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor mRNA in Angiosarcoma (血管肉腫における VEGF とそのレセプターの発現)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 青 笹 克 之 (副査) 教 授 越 智 隆 弘 教 授 北 村 幸 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

Vascular endothelial growth factor (VEGF) は, in vitro で特異的に内皮細胞の増殖を刺激する。in vivo では血管新生の誘導や血管透過性を亢進させる。VEGF は, 肺, 腎等の正常組織や活性化されたマクロファージでその発現が確認されている他, ヒトの多形膠芽腫, 大腸癌, 腎癌, 乳癌等種々の腫瘍細胞における発現が報告されており, 腫瘍の血管新生に関与していると考えられている。血管内皮細胞由来の血管肉腫は軟部肉腫全体の約 1~2% を占める稀な疾患であるため, その増殖のメカニズムについてはほとんど明らかにされていない。本研究では VEGF の血管肉腫増殖の関与について検討を行なった。

【方法ならびに成績】

全国調査により得られた血管肉腫119症例(生検64症例, 剖検98症例を含む)を対象とした。臨床データ及び H.E. 染色標本により組織診断を行ない, H.E. 染色標本で組織診断が確認されない場合には Factor VIII related antigen (FactorVIII-RA), Ulex europaeus agglutinin 1 (UEA-1), CD31, cytokeratin, melanoma cell antigen (HMB-45) 各抗体を用いた免疫組織染色により, FactorVIII-RA, UEA-1, CD31 のいずれかが陽性で HMB-45 が陰性のものを血管肉腫と診断した。VEGF に対する rabbit polyclonal antibody を用いて免疫組織染色を行なったところ, 生検38症例中24症例, 剖検56症例中8症例で腫瘍細胞の細胞質に陽性所見を認めた。血管腔形成の明瞭な部位と不明瞭な部位とに染色の強さに明らかな差は認めなかった。染色の強さは概して生検例に強い傾向にあったため, paraffin 包埋材料を利用できた生検11例についてさらに VEGF とそのレセプターである flt-1 mRNA の発現を RNA probe を用いた *in situ* hybridization 法により解析した。正常皮膚2例, capillary hemangioma 3例を control 群として用いた。血管肉腫11例の内訳は男性6例, 女性5例で, 年齢は45~85歳(中央値67歳)で, 診断後の follow-up は7例が診断後2年以内に腫瘍死, 1例が診断後17カ月時生存, 3例が消息不明となっている。11例中1例を除いて腫瘍細胞の細胞質に VEGF mRNA の発現を認めた。また一部の症例においては, 肿瘍細胞以外に間質に存在するマクロファージと考えられる単核の細胞にも VEGF mRNA のシグナルを認めた。血管腔形成の明瞭な部位は血管腔形成の不明瞭な部位

に比しやや強い VEGF mRNA の発現を認めた。また、壊死に隣接する領域と非壊死領域に VEGF mRNA の発現に明らかな差は認めなかった。flt-1 mRNA は、VEGF mRNA 陽性例全てにおいて腫瘍細胞に発現していた。control 群では VEGF 及び flt-1 mRNA のシグナルは認めなかった。

【総括】

血管肉腫の腫瘍細胞に VEGF mRNA と flt-1 mRNA の発現を認めたことにより、血管肉腫の増殖には flt-1を介する VEGF の autocrine あるいは paracrine な増殖機構が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

血管肉腫は極めて予後の悪い疾患であるが、その頻度は非常に稀なものであるためその増殖のメカニズムについては現在までほとんど明らかにされていない。

本論文では血管肉腫の増殖に血管内皮細胞に特異的に作用する増殖因子である Vascular endothelial growth factor (VEGF) が関与しているかについて解析を行ったものである。全国より血管肉腫症例を収集し、VEGF 蛋白の產生について免疫組織学的に解析を行った。さらに VEGF 及びその receptor である flt-1 mRNA の発現について *in situ hybridization* 法を用いて解析した。その結果血管肉腫の一部の症例においては、腫瘍細胞自身が VEGF を產生しており、さらに flt-1 mRNA の発現も認められた。このことより血管肉腫の増殖には、VEGF の flt-1を介する autocrine な増殖促進機構が関与している可能性が示唆された。このことは血管肉腫の増殖のメカニズムを解明する上で重要な示唆を与えるものであり、本論文は学位に値するものであると考える。