



Title	Up-Regulation of Cyclooxygenase-2 in Squamous Carcinogenesis of the Esophagus
Author(s)	Shamma Awad, Abdelrazek Awad
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42589">https://hdl.handle.net/11094/42589</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	シャムマ あわど あぶでるせつく あわど Shamma Awad, Abdelrazek Awad
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 16096 号
学 位 授 与 年 月 日	平成13年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Up-Regulation of Cyclooxygenase-2 in Squamous Carcinogenesis of the Esophagus (食道扁平上皮癌における cyclooxygenase 2 の過剰発現の意義について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人  (副査) 教 授 青 笹 克 之    教 授 野 口 眞 三 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

Cyclooxygenase (COX) はアラキドン酸からプロスタグランジンを合成する経路の律速酵素で、恒常的に発現される COX-1 と炎症、排卵などで誘導される COX-2 に分類される。さらに COX-2 は大腸ポリープや大腸癌において高頻度に過剰発現されることが、臨床試験において COX-2 を阻害する非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) は抗発癌作用を示すことなどより、COX-2 の過剰発現は発癌に強く関与すると考えられている。大腸以外に乳癌、胃癌、肺癌、肝癌などでも COX-2 の過剰発現は報告されているが、食道扁平上皮癌ではその役割は殆ど解明されていない。本研究は、食道癌および食道前癌病変と考えられる異型上皮における COX-2 の発現性を検討し食道発癌における COX-2 の役割を解明しようとしたものである。

#### 【対象及び方法】

進行食道癌組織 (45病変)、表在癌 (上皮内癌を除く) (18病変)、上皮内癌 (16病変)、高度異型上皮 (41病変)、軽度異型上皮 (33病変)、正常部粘膜 (42例) を用いて抗ヒト COX-1、及び COX-2 抗体 (IBL 社) による免疫染色を行った。COX の発現性は、発現強度 (4段階評価) に陽性細胞率 (癌細胞700個以上を評価) を乗じたものを COX-2 スコアとして評価した。増殖の指標として PCNA、細胞周期調節蛋白として cyclin D1、p16INK4、p27KIP1 の免疫染色も併せて行った。また、異型上皮では細胞内のグリコーゲン蓄積を PAS 染色にて観察した。一部の食道癌症例及び細胞株を用いて COX-2 の Western blot、定量的 RT-PCR を行った。

#### 【結果】

免疫組織染色で COX-2 は正常食道扁平上皮では、傍基底層、有棘層で核周囲に弱く発現され、異型上皮、癌細胞では細胞質に強く発現された。COX-2 の染色性は定量的 RT-PCR、Western blot によく一致しており、食道癌で COX-2 蛋白が過剰発現すること及びそれが転写レベルで制御されていることが確認された。COX-2 の過剰発現の有無で進行癌症例を二群に分けて比較したが、予後を含めた臨床病理学的因子と COX-2 発現との間に有意な関係は存在しなかった。一方、発癌過程での COX-2 の発現量を COX-2 スコアで比較すると正常部 (0.29)、軽度異型上皮 (1.75)、高度異型上皮 (2.89)、上皮内癌 (2.17)、表在癌 (1.95)、進行癌 (1.81) となり、高度異型上皮は他のものより有意に高い COX-2 スコアを示した ( $P<0.0001$ )。即ち、癌化の初期で COX-2 が発現誘導され、高度異型上皮でピークとなり、癌になるとやや減少することが明らかになった。

一方、細胞増殖を PCNA index で評価すると正常部 (18.5)、軽度異型上皮 (37.5)、高度異型上皮 (48.0)、上皮内癌 (51.2)、表在癌 (63.5)、進行癌 (66.1) と発癌過程が進むにつれて PCNA index は直線的に増加した。COX-2 スコアと PCNA index との関連を検討すると異型上皮では両者は有意な正の相関を示した ( $r=0.450$ ,  $P<0.001$ ) が、正常上皮、表在癌、進行癌では有意な関係はなかった。即ち、COX-2 は癌化の初期において細胞増殖に関係するが、癌において細胞増殖は COX-2 に関係なく亢進していることが想定された。食道癌において PCNA index は G1 期調節分子 (cyclin D1, p16INK4, p27KIP1) に強く影響されるが、COX-2 と G1 期調節分子の発現との間に有意な関連はなく、COX-2 はこれらの G1 期調節分子とは異なる経路で細胞増殖を刺激していると考えられた。

細胞内グリコーゲンの減少は食道扁平上皮の発癌過程における特徴的な糖代謝異常で、ヨード染色、PAS 染色により評価され、特に異型上皮の診断に臨床応用されている。食道発癌において COX-2 増加と PAS 減少は平行して進行し両者の発現性は強い負の相関を示した。そして両者の組み合わせは異型の程度をより正確に反映し、PAS 陰性/COX-2 陽性は 97% (32/33) が高度異型上皮であり、逆に PAS 陽性/COX-2 陰性は全例 (23/23) 軽度異型上皮であった。

#### 【総括】

食道扁平上皮において COX-2 は癌化の初期である異型上皮で過剰発現され細胞増殖亢進と関係していることが明らかになった。一方、癌においてもその発現は軽度増強していたが、悪性度には関係しなかった。この結果は NSAID を始めとする COX-2 inhibitor が食道発癌を予防する可能性を示唆するものであり、COX-2 研究は早期の臨床応用が期待される。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、食道扁平上皮癌発生における cyclooxygenase (COX) - 2 の役割を免疫組織学的、分子生物学的手法により解明しようとしたものである。正常上皮に比べ食道癌では COX-2 は転写レベルで過剰発現されていたが、癌の悪性度とは関連がなかった。また、前癌病変である異型上皮では癌組織に比べて、COX-2 はより強くより普遍的に過剰発現されており、更に、異型上皮では COX-2 の発現と細胞増殖が正の相関を示すのに対し、癌組織では両者の関連は認めなかった。以上より、COX-2 は食道扁平上皮癌の癌化の初期において増殖を刺激することで癌化を促進していることが想定された。

本研究は癌の基礎的研究として新しい知見を得ただけではなく、食道異型上皮のサーベイランスや、COX-2 inhibitor による発癌予防など多方面わたる臨床応用の可能性を秘めており、学位の授与に値すると思われる。