



Title	Overexpression of Cyclooxygenase-2 in Carcinoma of the Pancreas
Author(s)	岡見, 次郎
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43809">https://hdl.handle.net/11094/43809</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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	岡 見 次 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 8 9 0 号
学位授与年月日	平成14年3月25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	Overexpression of Cyclooxygenase-2 in Carcinoma of the Pancreas (膵癌におけるシクロオキシゲナーゼ-2の発現亢進)
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】

シクロオキシゲナーゼ (以下 COX) は、脂肪酸のひとつのアラキドン酸からプロスタグランジン<sub>H<sub>2</sub></sub>を経て各種プロスタグランジンやトロンボキサン類を合成する代謝経路の重要な酵素であり、血小板凝集、血管拡張・収縮、免疫反応といった生体のさまざまな生理作用に関与している。COX には現在まで二つの isozyme、COX-1と COX-2、が知られている。このうち COX-1はほとんどすべての正常組織において恒常的に発現し、その細胞の生命維持に必須の作用を果たしており、COX-2は炎症をはじめサイトカインや増殖因子などの刺激を受けてはじめて発現が誘導されると考えられている。さらに COX-2は、さまざまな悪性腫瘍においてその発現が恒常的に亢進していることが報告されている。本研究では難治癌である膵癌の診断や治療への応用の可能性を探るために、上皮性膵腫瘍における COX-2の発現を非腫瘍部と比較し、膵癌の発生・増殖・進展への関与について検討することを目的とした。

#### 【方法】

根治的に切除された膵上皮性腫瘍56例を対象とした。症例の内訳は、膵癌52例 (adenocarcinoma 48例、adenosquamous carcinoma 4例) および良性腫瘍 (cystadenoma) 4例であった。腫瘍部および腫瘍部を含んだパラフィン包埋切片をラビットポリクローナル抗ヒト COX-2抗体 (IBL 社) を用い免疫組織染色を行った。評価は、染色強度を陰性(0)、弱陽性(1)、中等度陽性(2)、強陽性(3)の4段階で判定した。RNA が抽出可能であった膵癌切除標本13例については、症例ごとに腫瘍部と非腫瘍部における COX-2および COX-1の mRNA の発現量を半定量的 RT-PCR 法により比較した。対応するバンドを densitometry を用いて house-keeping gene (porphobilinogen deaminase) に対する相対量として算出し、両者の比が2以上の場合に強発現とした。さらに COX-2発現の程度と症例の臨床病理学的因子との相関について検討した。

#### 【成績】

免疫組織染色により COX-2タンパクの発現を調べたところ、炎症性変化の認められない非腫瘍部膵組織においては膵島細胞の細胞質に微細顆粒状の強い染色を認めたが、膵管上皮および腺房細胞では発現を認めなかった。上皮性良性腫瘍の腫瘍細胞における COX-2の発現は、陰性1例、弱陽性3例であった。これに比し、膵癌症例では弱陽性

5例、中等度陽性24例、強陽性23例であった。以上より膵癌においては上皮性良性腫瘍に比べCOX-2の発現が亢進している傾向が示された。半定量的RT-PGR法による遺伝子レベルでの比較では、13例中7例(54%)で腫瘍部におけるCOX-2 mRNAの発現の亢進を認めた。一方、COX-1 mRNAは全症例において腫瘍部および非腫瘍部とも発現を認め、両部位間に差を認めなかった。免疫組織染色の結果をもとに染色強度(0-3)と陽性細胞数(0-100%)との積をImmunoreactive Score (IS)とし、膵癌症例をCOX-2高発現群(IS; <1.8)(27例)と低発現群(IS; >1.9)(25例)に分けたところ、この2群間と症例の臨床病理学的諸因子(病理学的分化度、腫瘍の大きさ、リンパ節転移および遠隔転移の有無、腫瘍の局在、癌の臨床病期)との間に相関は認められなかった。

#### 【総括】

膵癌の発生母地とされる非腫瘍部の膵管上皮にはCOX-2の発現を認めなかった。膵腫瘍においては、良性上皮性腫瘍ではCOX-2の発現が認められないかもしくは低レベルであるにもかかわらず膵癌組織ではCOX-2が高頻度に発現していた。このことより膵腫瘍においてCOX-2の発現は良性・悪性の鑑別に有用なマーカーとなるとともに、膵癌の発生に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

シクロオキシゲナーゼ(以下COX)は、現在まで二つのisozyme、COX-1とCOX-2、が知られているが、このうちCOX-2はさまざまな悪性腫瘍においてその発現が恒常的に亢進していることが報告されている。本研究では難治癌である膵癌の診断や治療への応用の可能性を探るために、根治的に切除された膵上皮性腫瘍56例を対象とし、免疫組織染色および半定量的RT-PCRにより腫瘍におけるCOX-2の発現を非腫瘍部と比較し、臨床的な意義を検討した。

免疫組織染色によりCOX-2タンパクの発現を調べた結果から、膵癌においては上皮性良性腫瘍に比べCOX-2の発現が有意に亢進していた。半定量的RT-PCR法による遺伝子レベルでの比較では、同様に膵癌においてCOX-2 mRNAの発現の亢進が認められた。膵癌症例をCOX-2高発現群と低発現群に分け、この2群間と症例の臨床病理学的諸因子(病理組織学的分化度、腫瘍の大きさ、リンパ節転移および遠隔転移の有無、腫瘍の局在、癌の臨床病期)との間の相関を調べた結果、有意な相関は認めなかった。このことより膵腫瘍においてCOX-2の発現は良性・悪性の鑑別に有用なマーカーとなるとともに、膵癌の発生に関与している可能性が示唆された。

本研究の結果により、膵腫瘍の発生と悪性化の機序解明に進展をもたらすため、博士(医学)の学位に値するものと認める。