The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in cervical intraepithelial neoplasia
Author(s)	井阪, 茂之
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44568
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【33】

氏　　名	井阪茂之（いさかしげゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　18015　号
学位授与年月日	平成15年4月28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 platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in cervical intraepithelial neoplasia （子宮頚部病変における血管新生因子 PD-ECGF/TP の発現）
論文審査委員	（主査） 教　授　村田　雄二 （副査） 教　授　濵岡　利之　　教　授　門田　守人

論文内容の要旨

（目的）

Thymidine phosphorylase（dThd Pase; EC2. 4. 2. 4）はピリミジンヌクレシド代謝に関与する酵素でチミジンとチミンの間の変換を触媒する。dThd Pase が血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子（PD-ECGF）と同一であること、dThd Pase が血管新生活性を有し、同酵素による血管新生にはその酵素活性が必須であることなどが明らかとなった。dThd Pase の発現はすでに大腸癌、腎癌、胆嚢癌、など多くの腫瘍で亢進していることがわかっている。

一方、子宮頚部癌は、moderate dysplasia、severe dysplasia、carcinoma *in situ*（CIS）、invasive carcinoma へと進展していく病変と考えられており、癌の進展に血管新生が深く関わっているが知られている。癌細胞では VEGF、bFGF 等、種々の血管新生因子の発現が亢進している。

今回、血管新生に関わる platelet-derived endothelial cell growth factor（PD-ECGF）/dThd Pase の発現を子宮頚部の病変において VEGF と比較することで、この血管新生因子の癌の進展における関わりを検討した。また血管新生は factor Ⅷの抗体を用いて検討した。

（方法）moderate dysplasia、severe dysplasia、carcinoma in situ（CIS）、invasive carcinoma、ホルマリン固定の後、パラフィン包埋した検体それぞれ 10 例において PD-ECGF/dThd Pase、VEGF、factor Ⅷの抗体を用いて免疫組織学的に比較検討した。また検討に際し、病変細胞の発現の細胞内における発現で評価した。微小血管数は顕微鏡 200 倍視野における factor Ⅷ陽性の微小血管数を計測した。評価にあたって陽性の細胞の割合に応じて grading を行い、2名の研究者が各々独立に評価した。

なお、抗体は下記のものを使用した。

dThd Pase（mouse monoclonal antibody）、VEGF（mouse monoclonal antibody）

factor Ⅷ（rabbit polyclonal antibody）検体の採取に際しては本人の同意を得て採取したものを用いている。

（結果）PD-ECGF/dThd Pase の場合、細胞質の発現において CIS と moderate dysplasia で $p<0.01$、invasive

carcinoma と moderate dysplasia では $p<0.001$ の有意差がみられ、moderate dysplasia と比較して CIS、invasive carcinoma では発現の増強がみられた。細胞核において CIS と moderate dysplasia で $p<0.01$、invasive carcinoma と moderate dysplasia では $p<0.05$ の有意差がみられた。VEGF の場合、病巣の細胞質の発現において有意差は認められなかった。微小血管数と PD-ECGF/dThd Pase の細胞質の発現において細胞質の発現が増強するにつれて微小血管数が増える傾向を認めたが有意差は認められなかった。微小血管数と PD-ECGF/dThd Pase の病巣の核における発現において今回、明らかな傾向は認められなかった。病変部と微小血管数において CIS invasive carcinoma と moderate dysplasia において $p<0.05$ の有意差がみられ CIS、invasive carcinama において微小血管数が増加が認められた。

（総括）子宮頚部病変において PD-ECGF/dThd Pase は VEGF と比較して病巣の進展に伴って発現が増加する。微小血管数も病巣の進展に伴って増加する。PD-ECGF/dThd Pase の発現と微小血管数において発現が増加するにつれて血管数が増える傾向が認められた。

論文審査の結果の要旨

今回、血管新生に関わる Platelet-derived endothelial cell growth factor（PD-ECGF）/thymidine phosphorylase（TP）の発現を子宮頚部の病変 moderate dysplasia、severe dysplasia、carcinoma in situ、invasive carcinoma において VEGF と比較することで、この血管新生因子の癌の進展における関わりを検討した。また血管新生は微小血管を factor Ⅷを用いて免疫組織染色することで検討した。

（結果）子宮頚部病変において PD-ECGF/TP は病巣の進展に伴って発現が増加した。VEGF では明らかな傾向を認めなかった。微小血管数も病巣の進展に伴って増加した。PD-ECGF/TP の発現と微小血管数においては発現が増加するにつれて血管数が増える傾向を認めた。

本論文は子宮頚部病変における PD-ECGF/TP 発現と VEGF 発現、微小血管数の関連、検討し、子宮頚部における前癌状態から癌状態への血管増生への PD-ECGF の関与を示唆した論文であり、審査員の合議により学位論文に値するものと判定した。