The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hepatic Expression of ANG2 RNA in Metastatic Colorectal Cancer
Author(s)	小川, 稔
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46347
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

【93】

氏　　名	小川　稔（おがわ　みのる）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　19896　号
学位授与年月日	平成18年1月19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	Hepatic Expression of *ANG2* RNA in Metastatic Colorectal Cancer （転移性大腸癌における *ANG2* RNA の肝での発現）
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）血管の発芽・伸長には、Angiopoietin-2（Ang-2）と血管内皮成長因子（VEGF）が関与すると考えられている。すなわち Ang-2 により血管内皮から周皮細胞が解離し、VEGF により内皮細胞が増殖する。大腸癌肝転移は hypovascular な腫瘍と考えられているが、腫瘍先進部では血管が豊富であり、近年 VEGF 抗体を利用した転移性大腸癌治療の有用性が報告されている。本研究では、大腸癌肝転移巣の腫瘍血管新生における Ang-2 の役割について検討した。

（方法と成績）

1．血管造影 CT 検査により、大腸癌の肝転移巣において腫瘍先進部での血流増加が認められ、切除標本の免疫染色による検討からも豊富な腫瘍血管が認められた（n＝14）。

2．RT-PCR 法による検討では、大腸癌肝転移巣（n＝14）は原発性大腸癌（n＝36）と比較して Ang-2 RNA 含量が高いことがわかった（p＝0.02）。

3．肝転移巣の周辺の肝部、転移巣の外側部分、内側部分を laser capture micro-dissection（LCM）法で切り出し、それぞれの部位別の RNA 含量を調べた（n＝10）。Ang-2 は転移巣周囲の肝臓部よりも転移巣の先進部で高い発現を示し、さらに腫瘍内側部分で増加していた。このことは免疫染色でも確認された。Ang-1 の RNA 含量は部位により変化はみられず、Ang 1、2 の受容体である Tie-2 は腫瘍周囲の肝部でよく発現していた。切り出した全サンプル（n＝30）の解析では VEGF の RNA 含量と Ang-2 RNA 含量との間に有意な相関がみられた（p＝0.002）。

4．Ang-2 の高発現は血管内皮細胞の周皮細胞による裏打ちを妨げ血管の成熟を妨げる可能性が考えられる。そこで CD31 抗体と SMA（smooth muscle actin）抗体により血管内皮細胞と周皮細胞細胞の二重染色を行い、血管内皮細胞が周皮細胞によって裏打ちされている程度（血管成熟度）を検討した。その結果、転移巣の先進部から腫瘍内側に向かうにつれ周皮細胞による裏打ちが有意に減少し（p＜0.01）、腫瘍内側部の血管は未熟であることがわかった。

（総括）大腸癌の肝転移巣において Ang-2 は高発現を示し、VEGF と協調して腫瘍先進部での血管新生に関わり、周皮細胞の解離を通じて腫瘍内側部血管の脆弱化に関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Angiopoietin-2 (Ang-2) は血管の安定化を調整する因子で、発芽的血管新生においてはAng-2が血管内皮のTIE-2受容体に結合して血管内皮細胞と周皮細胞が解離し、VEGFにより内皮細胞が増殖し血管の伸長が起こると考えられている。腫瘍の増殖には血管新生が必須であり、抗VEGF抗体を用いた転移性大腸癌治療の有用性が報告されている様にその機構を明らかにすることが新たな治療戦略に繋がると考えられる。

本研究では大腸癌肝転移巣の腫瘍血管新生におけるAng-2の役割についての検討を行い、1）大腸癌肝転移巣の辺縁部には豊富な腫瘍血管が見られる、2）大腸癌肝転移巣ではAng-2の高発現が見られ、腫瘍の内側部ではさらに発現の亢進が見られる、3）Ang-2とVEGFの発現には有意な相関が見られる、4）腫瘍血管は血管内皮細胞が周皮細胞に裏打ちされている程度（成熟度）が低く腫瘍の内側ほど成熟度が低いことを明らかにしている。

以上の研究はAng-2がVEGFと協調して大腸癌肝転移巣の先進部（辺縁部）での血管新生に関わり、また、周皮細胞の解離を通じて腫瘍内側部の血管の脆弱化に関与する可能性を示唆する。これは、大腸癌肝転移の増殖進展の機構の解明、および今後の治療研究に貢献するものと考えられ、学位の授与に値すると認める。