

氏名 園田 龍太郎  
授与した学位 博士  
専攻分野の名称 医学  
学位授与番号 博甲第 4065 号  
学位授与の日付 平成22年 3月25日  
学位授与の要件 医歯学総合研究科病態制御科学専攻  
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Preferential upregulation of heparanase and cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of Barrett's esophagus and intestinal-type gastric carcinoma  
(バレット食道及び腸型胃癌の発癌過程においてヘパラーゼとシクロオキシゲナーゼ-2は優先的に発現上昇する)

論文審査委員 教授 山本 和秀 教授 清水 憲二 准教授 岡野 光博

#### 学位論文内容の要旨

胃食道接合部位における慢性的な炎症による食道粘膜のmetaplasticな変化はバレット食道腺癌の前癌病変と理解されている。ヘパラーゼ (HPSE) 及びシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) は炎症及び癌において重要な役割を担うことが明らかにされてきた。そこで、本研究では、バレット食道を用いて、炎症を背景とした発癌過程におけるこれら分子の発現について研究を行った。78個のバレット食道組織におけるHPSE及びCOX-2の発現を免疫染色及びin-situ hybridizationにて検討した。その結果、HPSE及びCOX-2の発現はバレット食道の発癌ステップにおいて高発現しており、これらの高発現部位において血管新生が盛んに行われていることを確認した。次に、バレット食道腺癌におけるHPSEとCOX-2分子の発現を胃癌(10個は腸型胃癌、22個は胃型胃癌)と比較した。その結果、HPSE及びCOX-2の発現パターンは、バレット食道腺癌と腸型胃癌とで類似していた。さらに、腸型胃癌組織から単離された細胞にて、HPSE及びCOX-2のm-RNAが強く発現していることを確認した。これらの結果より、HPSE及びCOX-2はバレット食道腺癌及び腸型胃癌において、優先的に発現上昇することが明らかとなった。また、これらの分子が上部消化管の炎症を背景粘膜とした発癌過程において重要な役割を担う可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、バレット食道癌及び腸型胃癌を対象に炎症と関連するヘパラーゼ (HPSE) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現とその意義を検討した。

バレット食道及び食道癌、腸型胃癌において、HPSE及びCOX-2の発現を免疫染色及びin situ hybridizationにて検討したところ、発癌過程において両者は高頻度に発現が増強されていた。この発現はmetaplasticな部位よりもdysplasticな部位や癌の部位においてより増強されていた。また両者の発現強度は互いに相関していた。また発現が増強している病変周囲の微小血管密度も増強し、またKi67で示される細胞増殖とも相関していた。また炎症を背景とする腸型胃癌組織においても同様の発現をしていた。

これらのことから、本研究はHPSEおよびCOX-2が、炎症を背景粘膜とした上部消化管の発癌過程において重要な役割を担う可能性を示した興味ある論文である。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。