

氏名	大川尚臣
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 3051 号
学位授与の日付	平成17年12月31日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Heparanase is Involved in Angiogenesis in Esophageal Cancer through Induction of Cyclooxygenase-2 (サイクロオキシゲナーゼ2の誘導に伴う食道癌の血管新生にヘパラーゼは関連する)
論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 小出 典男 助教授 児玉 順一

学位論文内容の要旨

癌の浸潤転移における重要な過程は基底膜や細胞外基質の分解及び血管新生である。ヘパラーゼ（以下 HPA）とサイクロオキシゲナーゼ-2（以下 COX-2）は共に血管新生を含む腫瘍の悪性度に決定的な役割を果たしていると考えられる。この両者の関係を解明すべく以下の実験を行った。まず食道癌症例 77 例の外科的切除組織を用いて免疫組織化学染色にてその発現分布を検討した。両者の発現は腫瘍組織内で非常に類似しており、腫瘍先進部、腫瘍近傍間質組織内の血管内皮に強い発現が見られ、腫瘍悪性度及び腫瘍内微小血管密度と有意に相関がみられた。続いて HPA を導入した食道癌細胞株にて COX-2 の発現を RT-PCR, Western blot にて検討した。HPA 導入細胞では COX-2 の mRNA, 蛋白の発現の増強が認められた。さらにデリーション, ミューテーションを有する一連の COX-2 プロモーターベクターを用い、ルシフェラーゼアッセイにて転写レベルでの解析を行った。COX-2 の転写活性は HPA 導入により促進され、cyclic AMP responsible element, NF κ B 及び NF-IL6 が強く転写活性に関与していた。以上より、食道癌において HPA と COX-2 は悪性度、血管新生を通じて相関しており、COX-2 の発現は HPA により制御されていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

基底膜や細胞外マトリックスの分解及び血管新生は癌の浸潤転移の機構を知る上では、大変重要な過程である。本研究は、食道癌症例 77 例の外科的切除組織を用いて、ヘパラーゼとサイクロオキシゲナーゼの発現分布を調べ、腫瘍組織内で両者の発現部位が類似している、腫瘍先進部および腫瘍近傍間質組織内の血管内皮に強い発現が見られる、腫瘍の悪性度および腫瘍内微小血管密度と優位な相関が見られる等の重要な知見を得た。また、遺伝子導入食道癌細胞における転写活性を調べることにより、食道癌においてはサイクロオキシゲナーゼ遺伝子の発現はヘパラーゼ遺伝子により制御されている可能性を示した。これらの結果は、食道癌における浸潤と基底膜の分解、血管申請に係る重要な知見であり、価値ある業績と認める。

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。