

# 浅井 昭宏 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Changes in Lymphangiogenesis and Vascular Endothelial Growth Factor Expression by Neo-Adjuvant Hormonal Therapy in Prostate Cancer Patients

前立腺癌患者における術前内分泌療法によるリンパ管新生と  
VEGF (vascular endothelial growth factor) 発現の変化

浅井 昭宏、宮田 康好、松尾 朋博、志田 洋平、計屋 知彰、大庭 康司郎、  
酒井 英樹

(The Prostate in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：酒井 英樹教授)

#### 緒 言

多くの癌種でリンパ管新生は癌の進展に重要な役割を担っている。しかし前立腺癌ではリンパ節転移にリンパ管新生は重要ではないとの報告もあり、その機構は十分理解されていない。リンパ管新生を誘導する因子として、vascular endothelial growth factor (VEGF) が知られている。とくに VEGF-A、-C、-D がもっとも広く研究されているが VEGF-B に関する情報はほとんどない。加えてアンドロゲン除去療法は前立腺癌の治療法の 1 つであり、多くの前立腺癌患者に対し術前内分泌療法 (neo-adjuvant hormonal therapy: 以下 NHT) が施行されている一方で、NHT による制癌のメカニズムは十分理解されておらず、特にリンパ管新生とアンドロゲン除去の関係に関してはほとんど知られていない。本研究の目的はアンドロゲン除去によりもたらされるリンパ管新生と VEGF 発現の変化を明らかにすることである。

#### 対象と方法

根治的前立腺全摘を施行した患者 124 名 (NHT 群 : 60、non-NHT 群 : 64) の組織検体、また NHT 群のうち 46 名の診断時の生検標本を対象とした。NHT の期間が 3 ヶ月未満の症例、精嚢あるいは周囲組織浸潤や転移のある症例、Gleason score (GS) が 10 である症例、prostate specific antigen (PSA) が 90ng/ml を超える症例は除外した。リンパ管は D2-40 の免疫染色で検出し、lymph vessel density (LVD) と lymph vessel area (LVA) を顕微鏡で計測した。VEGF-A、-B、-C および -D の発現は免疫染色を用いて評価した。またアンドロゲンに感受性のある前立腺癌細胞 (LNCaP) を用いて VEGF-A、-B、-C および -D の発現を western blot により確認した。

さらにアンドロゲン除去した環境で培養し VEGF-A、-B、-C および-D の発現の変化を確認した。また、生化学的再発に対する LVD と LVA の予後予測因子としての重要性を検討した。

## 結 果

平均 LVD は NHT 群の方が non-NHT 群よりも有意に高値であった ( $11.3 \pm 3.0$  対  $7.1 \pm 3.4$  /HPF;  $P < 0.001$ )。LVA も NHT 群の方が non-NHT 群よりも有意に高値であった ( $512.8 \pm 174.9$  対  $202.7 \pm 72.8 \mu\text{m}^2$ ;  $P < 0.001$ )。摘出標本において NHT 群では non-NHT 群と比べ VEGF-A の発現は低かったが、VEGF-B の発現は有意差がなく、また VEGF-C および-D の発現は高かった。NHT 群において VEGF の発現を生検標本と摘出標本とで比べると VEGF-A と VEGF-B は診断時よりも摘出標本で発現が低く、VEGF-C および-D の発現は診断時よりも摘出標本で高かった。non-NHT 群において LVD は VEGF-A ( $r = 0.49$ 、 $p < 0.001$ )、-C ( $r = 0.47$ 、 $p < 0.001$ )、-D ( $r = 0.027$ 、 $p = 0.034$ ) の発現と正の相関を認めたが、VEGF-B ( $r = 0.01$ 、 $p = 0.935$ ) の発現との相関はなかった。また non-NHT 群において LVA は VEGF-A ( $r = 0.25$ 、 $p = 0.044$ )、-C ( $r = 0.52$ 、 $p < 0.001$ ) の発現と正の相関を認めたが、VEGF-B ( $r = 0.01$ 、 $p = 0.935$ )、-D ( $r = 0.14$ 、 $p = 0.273$ ) の発現との相関はなかった。VEGF-A、-B、-C および-D の発現は LNCaP を用いた検討でも確認し VEGF-A と VEGF-B はアンドロゲン除去後に発現が低下し、VEGF-C および-D はアンドロゲン除去後に発現が上昇した。NHT 群における生化学的再発までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線では LVD 高値群および LVA 高値群で生化学的再発までの期間は有意に短かった (LVA:  $p = 0.037$ , LVD:  $p = 0.004$ )。pTstage、GS を加えた多変量解析の結果、NHT を受けた患者において、LVA は独立した予後予測因子であった。

## 考 察

LVA は NHT を受けた前立腺癌患者の予後と関連していた。NHT 群では LVD だけでなく LVA も高値であったが、これは ADT により腫瘍が縮小することで組織内の圧が下がり、その結果リンパ管が拡張すると考えられた。VEGF-C および-D の発現は NHT 群で高値であり、さらに LNCaP を用いた検討でもアンドロゲンの除去により VEGF-C および-D の発現が上昇した。このことから NHT は VEGF-C および-D の発現上昇を介してリンパ管新生を促進しそれにより LVA が上昇して前立腺癌患者の予後に影響することが示唆された。VEGF-D の発現がアンドロゲン除去により上昇することについては、これまで血中濃度や動物モデルでの報告はあるものの、前立腺癌患者の組織検体では本研究が最初の報告である。一方、ヒトの前立腺癌組織におけるリンパ管新生に関して、VEGF-B の役割は無視できる程度であることが示唆された。また、NHT 群ではリンパ管新生は促進されていたが VEGF-A の発現は低下していたことから、NHT 下でのリンパ管新生において VEGF-A の役割は VEGF-C、-D よりも小さいと推察された。本研究から NHT により VEGF-C、-D の発現上昇を介してリンパ管新生が促進され、LVA が上昇することで術後の経過に影響を与えることが示唆された。