

Title	Co-expression of aFGF and FGFR-1 is predictive of a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma
Sub Title	aFGFとFGFR-1の共発現は食道扁平上皮癌の予後増悪因子である
Author	杉浦, 功一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.56-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0056

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Co-expression of aFGF and FGFR-1 is predictive of a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma

(aFGFとFGFR-1の共発現は食道扁平上皮癌の予後増悪因子である)

杉 浦 功 一

内容の要旨

早期食道癌に対し根治手術が行われても再発死する症例が時々見られるなど、食道癌の予後の予測にはTNM分類では不十分であることが示唆され、予後増悪因子を探求する必要があると考えられる。多くの研究で腫瘍の血管新生と腫瘍の増大との関係が実証され、新しい癌治療戦略として抗血管新生治療が試みられている。その一環として、様々な癌におけるaFGF, bFGF, FGFR-1の強発現が報告され、固形腫瘍の予後増悪因子である可能性があることが示唆されてきた。そこでわれわれはそれらの強発現が食道癌の予後規定因子であると仮定し、食道扁平上皮癌切除標本におけるそれらの発現と臨床病理学的背景との関係調べた。対象は慶應義塾大学病院で1990年1月～1993年12月に切除された、治療歴のない食道扁平上皮癌79例である。ホルマリン固定パラフィン包埋された食道癌のブロックを用いて免疫組織化学染色を行い、aFGF, bFGF, FGFR-1の発現と微小血管密度 (MVD) を調べた。それぞれの発現と臨床病理学的背景の比較、予後との関係を統計学的処理によって分析した。47症例 (59%) はaFGF陽性、43症例 (54%) はbFGF陽性、47症例 (59%) はFGFR-1陽性と判定された。35症例 (44%) はaFGFとFGFR-1がともに陽性、22症例 (28%) はaFGFとFGFR-1がともに陰性であった。26症例 (33%) はbFGFとFGFR-1がともに陽性、18症例 (23%) はbFGFとFGFR-1がともに陰性であった。それぞれについて臨床的背景の比較を行ったが差はなかった。aFGF陽性群は陰性群よりも腫瘍面積が大きかった ($p=0.009$)。aFGFとFGFR-1がともに陽性群はともに陰性群よりも腫瘍面積が大きく ($p=0.01$)、生存期間が短かった ($p=0.04$)。aFGFとFGFR-1, bFGFとFGFR-1の発現には正の相関があった (順に $p<0.0001$, $p=0.04$)。またaFGFとFGFR-1の発現はともに $\geq 80\%$ かともに $<30\%$ に偏在していることが判明した ($p<0.0001$)。単変量解析の結果、aFGF, bFGF, FGFR-1それぞれの発現は予後増悪には寄与しないが、aFGFとFGFR-1の共発現は予後増悪因子であることが、多変量解析ではaFGFとFGFR-1の共発現がリンパ節転移に次いで2番目の予後増悪因子であることが明らかになった。また、aFGFとFGFR-1の発現には強い相関があり、aFGFとFGFR-1の共発現はautocrine機構により細胞増生に関与している可能性があると考えられた。

論文審査の要旨

本研究では、食道扁平上皮癌においてaFGFとFGFR-1の発現には強い相関があり、aFGFとFGFR-1の共発現はリンパ節転移に次いで2番目の予後規定因子であることが明らかにされた。

審査ではまずaFGF, bFGFおよびFGFR-1の発現を調べた理由を、そしてFGFR-2を調べなかった理由を質問された。これに対し、様々な固形癌において高発現や腫瘍学的意義が証明されているリガンドとレセプターを対象としたと回答された。bFGFとaffinityがFGFR-1より強いFGFR-2との組み合わせならば予後と関連があったのではないかと、との指摘があった。

次に対象とする症例の古さを指摘された。これに対し、当教室で食道扁平上皮癌におけるVEGFの発現についての報告があり、比較できるように同年代の症例を選択したこと、長期予後が明らかになっていることが回答された。

免疫組織化学染色で染色の判定基準が明記されていないことを指摘された。これに対し、線維芽細胞などの間質の細胞の染色率より染色の強い細胞を染色陽性としたと回答された。染色陽性のcut off値を症例数を揃えるように各々決定したことは根拠に乏しく、症例数に偏りが出ては統一すべきと指摘された。

腫瘍面積の大きさは予後と関連しないかと質問された。これに対し、差は出なかったこと、水平方向の広がりやリンパ管侵襲と関連しないからであろうと回答された。

当教室でVEGFの発現とmicrovascular density (MVD) の正の相関および高MVD群では予後が悪いとの報告があるが、本研究ではFGFsの発現とMVDとの相関がなかったことについてどう考えるか、他の癌腫での報告でFGFsの発現とMVDは相関があるか、またMVDと予後との相関がないという矛盾についてはどう考えるかとの質問があった。これに対し、FGFsによる血管内皮細胞増殖作用よりも癌細胞そのものの増殖作用の方が強いと考えられること、他の癌腫におけるFGFsの発現とMVDとの相関を詳細に検討したものがないこと、対象が同年代とはいえ、ブロックの摩耗などで当教室の以前の報告とは対象症例が完全には一致しないことが回答されたが、この矛盾についてもっと慎重に結論を出すべきではとの指摘があった。

最後に、本研究の臨床応用について質問された。これに対し、aFGFおよびFGFR-1陽性症例に対し、他の癌腫で報告があるようにaFGFやFGFR-1の阻害薬を開発できれば腫瘍増殖の速度を抑えられる可能性があるかと回答された。なお、具体的には生検の検体でそれぞれの発現を調べれば阻害薬の効果を事前に判定できるのではないかと、との指摘がなされた。

以上、本研究では今後検討されるべき課題を残しているものの、aFGFおよびFGFR-1の阻害薬が開発されれば食道扁平上皮癌の進行を抑え、予後改善に結びつく可能性があるという点で、臨床的意義があると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
内科学 日比 紀文 病理学 坂元 亨宇
先端医科学 河上 裕
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 日比 紀文

試問日: 平成19年2月8日