

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	大 村 美 波
主 論 文 題 名 Vasohibin-1 Expression Can Predict Pathological Complete Remission of Advanced Bladder Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy (進行膀胱癌に対する術前化学療法の効果予測におけるVasohibin-1発現の有用性に関する研究)				
(内 容 の 要 旨) 膀胱癌における術前化学療法(NAC: Neoadjuvant chemotherapy) は現在標準治療として確立しているが、治療の恩恵を正しく受けられる患者の選定は困難である。治療効果が認められない症例においては治療に起因する腎機能障害や手術の遅延などの不利益を被り、予後も不良である。 Vasohibin-1 (VASH1) は血管内皮に発現する血管新生抑制因子として血管構造の成熟に深く関連することが知られ、尿路上皮癌においてはhigh-gradeな腫瘍や予後不良な腫瘍で高発現することが報告されてきたが化学療法の治療効果に関する検討はこれまでなされていない。 当院および関連施設において膀胱全摘を行われた患者を対象とし、NAC前後の組織を対象として、血管新生及び低酸素マーカー (CD34, Carbonic anhydrase 9(CA9), VASH1) の発現を免疫組織染色的に検討した。膀胱全摘時の検体で腫瘍の消失 (ypT0) を認めたNAC前の検体 (n=19) と、膀胱全摘時に残存腫瘍を認めたNAC前の検体(n=21) において比較検討した。 ypT0群ではCD34, CA9, VASH1いずれにおいても残存腫瘍群と比して強発現しており (p=0.031, p=0.046, p<0.001)、多変量解析においてもCD34およびVASH1の密度は独立したypT0の予後予測因子であった (p=0.043, p=0.002)。また、5年時点での無再発生存率はVASH1強発現群で低発現群に比して有意に高かった (66.3% vs. 33.3%, p=0.036)。 腫瘍増殖によって引き起こされる低酸素状態は血管新生を惹起する一方で、過剰な血管新生は壁細胞を欠いた脆弱で透過性の高い構造的に未熟な血管構成につながる事が知られている。血管新生促進マーカーによってVASH1の発現が亢進し、血管新生の終末端において血管新生を抑制することで血管構造の成熟に寄与することが報告されている。VASH1高発現腫瘍では強固な血管構造から増殖性・進展性に富んだ悪性度の高い腫瘍が形成されることが予想され、既知の報告の通り自然予後が不良な一方、本研究から血管構造が盤石であるため薬剤運搬性が高く化学療法への感受性が高い可能性が示唆された。NAC前の病理組織標本上のVASH1の発現が高ければ、ypT0が得られる可能性があり、薬剤選択や将来的に膀胱全摘の回避を、VASH1の発現が低ければ、NACを介さない即時の全摘を考慮するなど、安全かつ簡便なマーカーとして進行膀胱癌治療の治療方針の決定に寄与する可能性がある。				