

学 位 論 文 要 約

Serum vascular endothelial growth factor-A as a prognostic biomarker for epithelial ovarian cancer

(上皮性卵巣癌に対する予後バイオマーカーとしての血清血管内皮増殖因子A)

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor:VEGF) 等の血管新生因子は、卵巣癌の増殖や転移に関与することが報告されている。腫瘍組織におけるVEGF-A過剰発現に関する研究に続いて、血清中のVEGF-Aのバイオマーカーとしての可能性に着目した研究がみられるようになった。しかしながら、卵巣癌において、血清中の複数のVEGFおよびVEGFRを同時に検索したうえで、多変量解析によってVEGF-Aを独立予後因子として示した報告はない。本研究では、卵巣癌患者の血清中血管新生因子が予後バイオマーカーとなり得るかを検討した。

方 法

2006年から2015年に鳥取大学医学部附属病院女性診療科で治療を行った卵巣癌患者のうち、文書により同意が得られた上皮性卵巣癌患者128例を対象とした。初回治療前に血液を採取し、血清を凍結保存した。血清中の血管新生因子 (VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-1、VEGFR-2) の濃度をenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により測定し、各濃度と臨床病理学的因子との関連を検討した。血清濃度の中央値により高濃度群と低濃度群に分類し、Kaplan-Meier法による累積全生存率の検討を行い、有意差検定にはlog-rank法を用いた。また、coxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。さらに、凍結腫瘍組織中のVEGF-A mRNA発現をリアルタイムPCR法により検索し、 $\Delta\Delta Ct$ 法により相対発現量を算出した。同一症例のホルマリン固定パラフィン包埋標本中のVEGF-A蛋白発現を免疫組織化学により検索し、Immunoreactive scoreにより評価した。

結 果

血清濃度の中央値はそれぞれ、VEGF-A:279 pg/mL (0-1, 771) 、VEGF-C:4, 856 pg/mL (1, 134-15, 537) 、VEGFR-1:395 pg/mL (61-2, 016) 、VEGFR-2:7, 065 pg/mL (2, 815-11, 652) であった。III-IV期症例における血清VEGF-AはI-II期症例に比して有意に高く、VEGFR-2では有意に低かった (P=0. 0036、P=0. 026) 。血清VEGF-C濃度とリンパ節転移の有無との間

に関連はみられなかった。漿液性癌におけるVEGFR-2濃度は非漿液性癌に比して有意に低値を示した ($P=0.028$ 、 $P=0.0033$)。VEGF-Aは術中腹水量と正の相関を、VEGFR-2は負の相関を認めた。VEGF-A高濃度群とVEGFR-2低濃度群は有意に予後不良であった ($P=0.015$ 、 $P=0.023$)。多変量解析の結果、進行期とともに血清VEGF-A濃度が独立予後因子となった ($HR:2.01$ 、 $95\%CI:1.13-3.63$)。128例中、新鮮凍結腫瘍組織の得られた30例について検索を行った結果、腫瘍組織中にVEGF-AのmRNA発現および蛋白発現を認めたが、血清VEGF-A濃度との間に有意な相関は認めなかった。

考 察

本研究では卵巣癌において血清中の複数のVEGFおよびVEGFRを同時に検索し、VEGF-A高値およびVEGFR-2低値のいずれもが有意に不良なOSの指標となることを示した。さらに、多変量解析によって血清VEGF-Aが独立予後因子となることを明らかにした。

VEGF-Aの過剰発現と卵巣癌の予後に関するメタアナリシスでは血清VEGF-Aを検索した11の研究についてレビューが行われた。その結果、血清VEGF-Aが高い症例は有意に予後不良であった。本研究とほぼ一致した成績である。

血清VEGFR-2値の低い症例が予後不良となる機序については、腫瘍細胞由来のVEGF-Aが細胞表面のVEGFR-2をダウンレギュレートし、VEGF-A産生の多い進行例で血清VEGFR-2がより低下するためと推測される。実際に、III/IV期症例の血清VEGFR-2はI/II期症例に比して有意に低値であり、多変量解析で血清VEGFR-2は独立予後因子とならなかった。

肝細胞癌では血清VEGF-A濃度と腫瘍内のVEGF-A発現が正の相関を示すという報告があるが、本研究では両者の間に関連はみられなかった。その原因として腫瘍内不均一性 (tumor heterogeneity) が考えられる。すなわち、血清中のVEGF-Aが生体内の病変の総量を反映しているのに対して、著者らが腫瘍内のmRNA発現や蛋白発現として検出しているものはあくまで腫瘍のsnapshotに過ぎない。このことは血清VEGF-Aが腫瘍組織内のVEGF-A発現よりも優れたバイオマーカーとなり得ることも示唆している。

結 論

上皮性卵巣癌において、血清VEGF-Aが予後バイオマーカーとなる可能性が示された。