

Stage IV 胃癌 30 症例の治療前腫瘍生検組織 41 検体を用い、5-FU 化学療法の臨床効果モデルを作成した。予測指標として選定された遺伝子数は12であり、その発現量の代入により効果を予測する計算式、すなわち設定された予測モデルは *in vitro*、臨床ともに高い予測性を示すことが示唆された。

4. Expression of hypoxia inducible factor (HIF)-1 α and mutation of the *von Hippel-Lindau* (VHL) gene in human colorectal carcinoma

(ヒト大腸癌における HIF-1 α の発現と VHL 癌抑制遺伝子変異)

1) Expression of hypoxia-inducible factor-1 α is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma

(ヒト大腸癌における hypoxia-inducible factor-1 α の発現と腫瘍血管新生との関連)

2) Mutation of the *von Hippel-Lindau* (VHL) gene in human colorectal carcinoma: Association with cytoplasmic accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α

(ヒト大腸癌における *von Hippel-Lindau* (VHL) 癌抑制遺伝子の変異と hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α の蛋白発現との関連)

桑井 寿雄

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (分子病態制御内科学)

【目的】大腸癌における HIF-1 α の発現及び VHL 癌抑制遺伝子の変異について検討を行った。

【材料と方法】大腸癌 139 例を対象とし、HIF-1 α 、VEGF の発現を RT-PCR、Western blot 法、免疫染色にて評価し、臨床病理学的特徴を検討した。パラフィン切片より DNA を抽出し VHL 遺伝子変異を検討した。

【結果】大腸癌細胞株では 4 株中 3 株、大腸癌症例では 10 例中 8 例において HIF-1 α 蛋白及び VEGF mRNA の過剰発現が観察された。免疫組織学的検討では HIF-1 α 陽性群は陰性群に比し VEGF 陽性率、微小血管密度、脈管侵襲、肝転移率が有意に高く予後不良であった。VHL 遺伝子変異は 10 例に認められたが、変異群では HIF-1 α の癌細胞質における発現率が有意に高値であった。

【結論】HIF-1 α は大腸癌の血管新生に関与し、HIF-1 α の発現は一部、VHL 遺伝子により調節されていることが示唆された。

5. Expression of lymphangiogenic factors, VEGF-C and VEGF-D, in human colon carcinoma (ヒト大腸癌におけるリンパ管新生因子 VEGF-C, VEGF-D の発現)

1) Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma.

(大腸癌の腫瘍先進部における VEGF-C, VEGF-D の発現とリンパ節転移、予後との関連)

2) Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D expression by the organ microenvironment in human colon carcinoma.

(大腸癌における VEGF-C, VEGF-D の発現調節)

小野川靖二

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (分子病態制御内科学)

【目的】リンパ管新生因子 VEGF-C および VEGF-D の大腸癌における臨床的意義および発現調節機構を明らかにする。

【対象と方法】1) 進行大腸癌139例に対し、VEGF-C/D の発現を免疫組織学的に解析し、臨床病理学的事項との関連を検討した。2) 大腸癌細胞株をヌードマウスの皮下 (異所性) と盲腸 (同所性) に移植し、臓器微小環境の VEGF-C/D 発現への影響を免疫染色および PCR 法にて検討した。

【結果】1) VEGF-C/D とも腫瘍先進部において発現が高く、その発現レベルは腫瘍の深達度、リンパ節転移のみならず肝転移とも相関していた。2) 動物実験では大腸癌細胞を同所移植した場合のみ肝転移巣を形成した。同所移植腫瘍は異所性腫瘍に比し、VEGF-C/D 発現レベルが高かった。

【結語】大腸癌において VEGF-C, VEGF-D ともに独立した予後因子と考えられた。また、腫瘍の VEGF-C/D の発現は臓器微小環境により影響を受けることが示唆された。

6. Electrophysiological characterization of the tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel, Na_v1.9, in mouse dorsal root ganglion neurons

(マウス後根神経節ニューロンにおける Na_v1.9 電流の電気生理学的解析)

丸山 泰司

創生医科学専攻病態探究医科学講座 (神経生理学)