

論 文 内 容 要 旨

題目 Role of CD44 expression in non-tumor tissue on intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌の肝内再発における非癌部での CD44 発現の役割)

著者 Lkhagva-Ochir Tovuu, Satoru Imura, Tohru Utsunomiya, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Yusuke Arakawa, Hiroki Mori, Jun Hanaoka, Mami Kanamoto, Koji Sugimoto, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Michihito Asanoma, Hidenori Miyake, Mitsuo Shimada

平成25年8月発行 Int J Clin Oncol 第18巻第4号
651 ページから 656 ページに発表済

内容要旨

肝細胞癌は原発性肝癌の90%以上を占める肝細胞由来の悪性腫瘍である。根治的肝切除を施行後も肝内再発および遠隔転移再発をきたし予後不良であり、5年生存率は30~50%と報告されている。そのため肝細胞癌の腫瘍特性および術後再発を規定する因子の同定が重要である。

CD44はヒアルロン酸を始めとする細胞外マトリックスと結合する接着分子で、近年、様々な固形癌における癌幹細胞 (cancer stem cell) マーカーとして注目されている。これまでのCD44発現と悪性腫瘍に関する報告では、乳癌、結腸直腸癌、腎細胞癌などの癌組織におけるCD44高発現が報告されている。また、肺小細胞癌や肝においてはCD44が発癌プロモーターとして働く可能性が報告されている。

我々はこれまでに、肝内胆管癌においてCD133やCD44発現は予後を規定する重要な因子のひとつであることを報告してきた。しかしながら、これまでに肝細胞癌の癌部、非癌部肝組織におけるCD44遺伝子発現と臨床病理学的因子の関連については明らかになっていない。

本研究の目的は肝細胞癌の癌部、非癌部肝組織におけるCD44遺伝子発現を検討し、CD44発現の臨床的意義を明らかにすることとした。

様式(8)

肝細胞癌に対して肝切除を施行した48人の患者を対象とした。肝細胞癌切除標本におけるCD44遺伝子発現をRT-PCR法を用いて検討し、肝細胞癌の癌部、非癌部それぞれにおけるCD44の発現により、CD44高発現群とCD44低発現群とに分類し、臨床病理学的因子を比較検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

1) 腫瘍組織におけるCD44遺伝子発現

CD44高発現群 (n=25) および低発現群 (n=23) における患者背景、腫瘍因子の比較では有意差を示す因子は認めなかった。また、CD44高発現群および低発現群の肝切除後無再発生存率に差を認めなかった。

2) 非癌部肝組織におけるCD44遺伝子発現

CD44高発現群 (n=24) は低発現群 (n=24) と比較し、女性が多く、des-gamma-carboxy prothrombin高値、進行したStageが多い傾向であったが統計学的有意差は認めなかった。CD44高発現群の肝切除後無再発生存率は低発現群と比較し有意に不良であった(3年無再発生存率: 18.2% vs. 50.1%)。再発形式の検討では、非癌部CD44高発現群は低発現群と比較し再発率が高く(70.8% vs. 41.7%)、多中心性肝内再発を多く認めた。

3) 再発危険因子の検討

単変量解析では、非癌部CD44高発現、組織学的門脈侵襲および肝内転移、進行病期が有意な再発危険因子であった。多変量解析では、非癌部CD44高発現と組織学的門脈侵襲が独立した再発危険因子であった。

以上の結果より、肝細胞癌の非癌部肝組織におけるCD44遺伝子発現は、肝切除術後再発を予測しうる有用なバイオマーカーとなる可能性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1189 号	氏名	Tovuu Lkhagva-Ochir
審査委員	主査 丹黒 章 副査 金山 博臣 副査 高山 哲治		

題目 Role of CD44 expression in non-tumor tissue on intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma
 (肝細胞癌の肝内再発における非癌部での CD44 発現の役割)

著者 Lkhagva-Ochir Tovuu, Satoru Imura, Tohru Utsunomiya, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Yusuke Arakawa, Hiroki Mori, Jun Hanaoka, Mami Kanamoto, Koji Sugimoto, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Michihito Asanoma, Hidenori Miyake, Mitsuo Shimada
 平成25年8月発行 Int J Clin Oncol 第18巻第4号
 651 ページから 656 ページに発表済
 (主任教授 島田 光生)

要旨 肝細胞癌は根治的切除術を施行後も肝内の再発や遠隔転移臓器での再発をきたし予後不良であり、肝細胞癌の腫瘍特性および術後再発を規定する因子の同定は重要である。
 CD44はヒアルロン酸を始めとする細胞外マトリックスと結合する接着分子で、近年、様々な固形癌における癌幹細胞 (cancer stem cell) マーカーとして注目されている。これまでのCD44発現と悪性腫瘍に関する報告では、乳癌、結腸直腸癌、腎細胞癌などの癌組織におけるCD44高発現が報告されている。
 申請者らは、肝内胆管癌において、CD133やCD44発現は予後を規定する重要な因子であることを報告してきた。しかし、肝細胞癌におけるCD44発現の意義については明らかになっていない。

そこで、肝細胞癌の癌部、非癌部肝組織におけるCD44発現の臨床的意義を明らかにすることを目的に、48人の肝細胞癌切除標本におけるCD44mRNA発現をRT-PCR法を用いて測定し、癌部、非癌部においてCD44高発現群と低発現群とに分類し、臨床病理学的因子を比較検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

1) 癌部におけるCD44遺伝子発現

CD44mRNA高発現群および低発現群における患者背景、腫瘍因子の比較では有意な因子は認めなかった。また、高発現群と低発現群の肝切除後無再発生存率に差を認めなかった。

2) 非癌部肝組織におけるCD44遺伝子発現

高発現群は女性に多く、des-gamma-carboxy prothrombin高値、進行したstageが多い傾向であった。CD44mRNA高発現群の肝切除後無再発生存率は低発現群と比較して有意に不良であった（3年無再発生存率：18.2% vs. 50.1%）。再発形式の検討では、非癌部高発現群は低発現群と比較し再発率が高く（70.8% vs. 41.7%）、多中心性肝内再発を多く認めた。

3) 再発危険因子の検討

単変量解析では、非癌部CD44mRNA高発現、組織学的門脈侵襲および肝内転移、進行病期が有意な再発危険因子であった。多変量解析では、非癌部CD44mRNA高発現と組織学的門脈侵襲が独立した再発危険因子であった。

以上の結果より、肝細胞癌の非癌部肝組織におけるCD44遺伝子発現は、肝切除術後再発を予測しうる有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

本研究は、肝癌根治切除後の再発予測に非癌部肝組織の状態、特にCD44発現が重要であることを明らかにしており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。