

論 文 内 容 要 旨

題目 Elevated Preoperative Serum CEA Level Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma Through the Epithelial-Mesenchymal Transition

(肝細胞癌患者における術前血清 CEA 値上昇は上皮間葉転換を介して予後不良と関連する)

著者 MASATO YOSHIKAWA, YUJI MORINE, TETSUYA IKEMOTO, SATORU IMURA, JUN HIGASHIJIMA, SHUICHI IWAHASHI, YU SAITO, CHIE TAKASU, SHINICHIRO YAMADA, DAICHI ISHIKAWA, HIROKI TERAOKU, ATSUSHI TAKATA, TOSHIAKI YOSHIMOTO and MITSUO SHIMADA

平成 29 年 3 月発行 ANTICANCER RESEARCH
第 37 巻 1169～1176 ページに発表済み

内容要旨

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして、 α -fetoprotein (AFP) ・ AFP-L3 分画 ・ protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II (PIVKA-II) が広く使用されており、我々も、AFP-L3 分画が Hepatocellular carcinoma(HCC)術後患者の再発予測に有用であることを報告している (*Hepatology Res.* 2013)。近年、腫瘍マーカーである carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) が HCC や肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma) において予後規定因子となること、また肝細胞癌患者において上皮間葉移行 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) がその悪性度獲得に関与することが報告されている。さらに carcinoembryonic antigen (CEA) のサブタイプである carcinoembryonic antigen-related adhesion molecule (CEACAM) が様々な癌種において遠隔転移や浸潤といった腫瘍悪性度の獲得に関与することがわかってきた。

今回、肝細胞癌における術前 CEA 値上昇の意義を解明することを目的として、初回肝切除を施行した肝細胞癌症例 123 例 (2005～2012 年、他癌種併存例は除外) の切除標本を用いて、血清 CEA 値 (cut off 値: 5.0ng/ml) を高値群 (n=24) と正常群 (n=99) の 2 群に分け、臨床病理学的因子および免疫染色による腫瘍

様式(8)

部の CEACAM1、EMT 関連因子 (E-cadherin、Vimentin) の発現、血管新生 (CD34 染色による microvessel density (MVD) の評価) との関連につき解析した。CEACAM1、EMT 関連因子の発現評価は、染色強度および染色面積を用いてスコア化して評価を行った。

得られた結果は以下のごとくである。

- 1) 血清 CEA 値と予後との関連：累積生存率は CEA 高値群と CEA 正常群の間に有意な差は認めなかったが (5 年：70.8% vs, 68.8%, $p=0.33$)、無再発生存率は CEA 高値群が CEA 正常群と比べて有意に不良であった (5 年：16.0% vs. 66.5%, $p<0.01$)。
- 2) 腫瘍における CEACAM1 発現と予後との関連：累積生存率は CEACAM1 高発現群と低発現群との間に差は認めなかったが (5 年：80.4% vs, 83.4%, $p=0.27$)、無再発生存率は CEACAM1 高発現群が低発現群と比べて有意に不良であった (5 年：29.7% vs. 58.1%, $p=0.04$)。
- 3) 再発危険因子の検討：単変量解析では多発腫瘍、PIVKA-II 高値 ($>400\text{mAU/ml}$)、CA19-9 高値 ($>37\text{ng/ml}$)、CEA 高値 ($>5\text{ng/ml}$)、CEACAM1 高発現が有意な再発危険因子として抽出され、多変量解析では CEA 高値 ($\text{HR}=4.40$, 95% $\text{CI}=2.24-8.46$, $p<0.01$)、多発腫瘍 ($\text{HR}=2.27$, 95% $\text{CI}=1.16-4.36$, $p=0.02$) が独立した再発危険因子であった。
- 4) 血清 CEA 値と腫瘍部 CEACAM1 発現との関連：CEA 高値群は低値群と比較して腫瘍における CEACAM1 が有意に高発現していた。
- 5) 腫瘍部 CEACAM1 発現と EMT 関連因子、腫瘍血管新生との関連：腫瘍における CEACAM1 発現は E-cadherin 発現と逆相関し、CEACAM1 発現と Vimentin 発現とは正の相関を認めた。血管新生に関しては、CEACAM1 高発現群の MVD は CEACAM1 低発現群の MVD と比べ有意に高かった。

今回の研究結果から、肝細胞癌における血清 CEA 上昇は腫瘍の CEACAM1 高発現を反映し、EMT あるいは腫瘍血管新生の促進を介した腫瘍悪性度の上昇との関連が示唆されたことから、肝細胞癌切除後の再発予測因子として有用なバイオマーカーとなりうる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1379 号	氏 名	吉川 雅登
審査委員	主査 高山 哲治 副査 常山 幸一 副査 石澤 啓介		

題目 Elevated Preoperative Serum CEA Level Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma Through the Epithelial-Mesenchymal Transition

(肝細胞癌患者における術前血清 CEA 値上昇は上皮間葉転換を介して予後不良と関連する)

著者 MASATO YOSHIKAWA, YUJI MORINE, TETSUYA IKEMOTO, SATORU IMURA, JUN HIGASHIJIMA, SHUICHI IWAHASHI, YU SAITO, CHIE TAKASU, SHINICHIRO YAMADA, DAICHI ISHIKAWA, HIROKI TERAOKU, ATSUSHI TAKATA, TOSHIAKI YOSHIMOTO and MITSUO SHIMADA

平成 29 年 3 月発行 ANTICANCER RESEARCH 第 37 巻
1169～1176 ページに発表済み
(主任教授 島田 光生)

要旨 肝細胞癌の腫瘍マーカーとしては、 α -fetoprotein、protein induced by vitamin K absence or antagonists-II (PIVKA-II)が広く使用されている。近年、carcinoembryonic antigen (CEA) のサブタイプである carcinoembryonic antigen-related adhesion molecule (CEACAM) が種々の癌で転移や浸潤といった腫瘍悪性度の獲得に関与することが報告されてきた。

申請者らは、肝細胞癌における術前 CEA 値上昇の意義の解明を目的として、肝細胞癌初回切除 123 例を対象として、血清 CEA 値

を高値群と正常群の2群に分け臨床病理学的因子を比較検討するとともに、免疫染色による腫瘍部の CEACAM1 発現、上皮間葉移行関連因子 (E-cadherin、vimentin) の発現、血管新生との関連につき解析した。

得られた結果は以下のごとくである。

- 1) 血清 CEA 値と予後に関しては、生存率に差は認めなかったが、無再発生存率は CEA 高値群が正常群と比べて不良であった。
- 2) CEACAM1 発現と予後に関しては、生存率に差は認めなかったが、無再発生存率は CEACAM1 高発現群が低発現群と比べて不良であった。
- 3) 単変量解析では多発腫瘍、PIVKA-II 高値、carbohydrate antigen 19-9 高値、CEA 高値、CEACAM1 高発現が再発危険因子として抽出され、多変量解析では CEA 高値、多発腫瘍が独立再発危険因子であった。
- 4) 血清 CEA 値と CEACAM1 発現に関しては、CEA 高値群は正常群と比較して CEACAM1 が高発現していた。
- 5) CEACAM1 発現は vimentin 発現と正の相関、E-cadherin 発現と逆相関を認め、CEACAM1 高発現群の microvessel density は低発現群と比べ高かった。

以上の結果より、肝細胞癌症例における血清 CEA 上昇は、腫瘍の CEACAM1 高発現を反映し、上皮間葉移行や腫瘍血管新生の促進を介した腫瘍悪性度の上昇を示唆するとともに、新たな再発予測のバイオマーカーとなることが示唆された。

本研究は、今後の肝細胞癌研究の発展に大きく寄与すると考えられ、学位授与に値すると判定した。