

肝細胞癌におけるmonocarboxylate transporter 4 (MCT4) の発現は、肝癌患者の予後推定因子である

•

学位名	博士(医学)
学位授与機関	宮崎大学
学位授与番号	17601甲第419号
URL	http://hdl.handle.net/10458/5035

論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第419号	氏 名	大野 招伸
<p>[論文題名]</p> <p>肝細胞癌における monocarboxylate transporter 4 (MCT4) の発現は、肝癌患者の予後推定因子である。</p> <p>Aberrant expression of monocarboxylate transporter 4 (MCT4) in tumor cells predicts an unfavorable outcome in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Liver International</i>, in press</p> <p>[要 旨]</p> <p>背景と目的: 腫瘍の悪性形質には、浸潤したマクロファージ (Mφ) をはじめとする免疫細胞、線維芽細胞、腫瘍細胞周囲の酸素濃度や pH、新生血管など、腫瘍細胞周囲微小環境が重要な役割を有している。肝細胞癌 (HCC) は世界で5番目に多い悪性腫瘍であり、その予後は悪い。本研究では、HCC 組織に浸潤した Mφ、細胞内乳酸の排出に関わる膜蛋白質で Mφ にも発現する monocarboxylate transporter 4 (MCT4)、および HCC 細胞に特異的に過剰発現する細胞膜プロテオグリカン glypican 3 (GPC3) について、切除 HCC 組織を用い、特に術後予後との相関について、臨床病理学的検討を行った。</p> <p>方法: 225 例の切除 HCC 組織を用いて、CD68、CD204、MCT4、GPC3 について免疫組織染色を行った。染色結果および一般的な臨床病理学的パラメータについて、全生存期間 (OS; n=225) および無病生存期間 (DFS; n=222) との相関を解析した。単変量解析において予後との相関がみられた因子は、更に多変量解析による検討を行った。</p> <p>結果: 腫瘍内に CD204 陽性 Mφ が多く浸潤する例と MCT-4 陽性 Mφ が多く浸潤する例では術後生存期間 (OS) が低下する傾向 (それぞれ $p=0.015$、$p=0.001$) を認めたが、術後無再発期間 (DFS) との有意な相関は認めなかった。HCC 細胞表面における全周性 GPC3 発現も予後不良因子であった。興味深いことに、正常肝細胞と多くの HCC 細胞においては MCT4 発現が認められないにも関わらず、一部の HCC 症例 (21%, 47/225) においては MCT4 発現が一部ないしびまん性に認められ、この発現は有意な予後不良因子であった (OS, $p < 0.0001$; DFS, $p = 0.0003$)。HCC 細胞における MCT4 異常発現は、他の臨床病理学的予後不良因子を含めた多変量解析においても、HCC 切除後における独立した予後不良因子 (OS, $p = 0.018$; DFS, $p = 0.006$) となった。一方、腫瘍内 Mφ 数と GPC3 発現は、独立した予後不良因子とはならなかった。</p> <p>結論: HCC 細胞における MCT4 の発現は、HCC 切除術後の患者における、新規の、独立した、予後不良因子である。</p>			