

Title	Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma
Author(s)	近藤, 礎
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43706">https://hdl.handle.net/11094/43706</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	近藤 礎
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 16891 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma (肝細胞癌症例における非腫瘍部肝組織の COX-2の発現と術後再発の関係)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人  (副査) 教授 青笹 克之 教授 林 紀夫

### 論文内容の要旨

#### 【背景と目的】

近年、欧米の疫学的調査により、慢性関節リュウマチや虚血性心疾患の血栓症予防目的で投薬されるアスピリンが、大腸癌、乳癌、肺癌など各種悪性腫瘍の発癌リスクを軽減することが報告された。そのため、アスピリンが、誘導型アラキドン酸の代謝酵素である COX-2の阻害剤であることから、COX-2と発癌との関係が示唆されている。さらには、大腸癌、胃癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、食道癌などの切除標本において、COX-2の過剰発現に関する報告が散見され、この酵素と癌進展の関係についても注目されている。

そこで本研究においては、肝細胞癌における COX-2の発現とその役割について調べるために、肝細胞癌の切除標本を用いて検討した。

#### 【対象】

対象は、1995年から1997年の間に、大阪大学医学部附属病院第二外科において、治癒切除術を施行した stage I から stage IV の C 型肝炎を伴う肝細胞癌46例、腺腫様過形成 8 例（肝細胞癌と併存）、非腫瘍部としての肝硬変32例、慢性肝炎21例と大腸癌肝転移の切除標本から得られた組織学的正常肝 9 例とした。

#### 【方法】

免疫染色には、IBL 社製のポリクローナル抗体を用い、ABC 法により施行した。染色性の評価には、対照として胆管を用い、同等の発現レベルであれば intensity1、以上なら 2、以下なら 0 とする三段階で評価した。Intensity2 を高発現群とした。Western blot 法には、免疫染色と同様に、IBL 社製のポリクローナル抗体を用い、免疫染色を施行した同症例における蛋白の発現の有無を検討した。また、Semiquantitative RT-PCR を施行し、housekeeping gene である PBGD を用い、mRNA の発現量を半定量化した。COX-2の発現レベルと臨床病理学的因子との相関には、カイ二乗検定と Fisher の直接法を、生存率と無再発生存率の解析には log-rank test を用いた。

#### 【成績】

(1)腫瘍部における検討

免疫染色における COX-2 の高発現は、腺腫様過形成で 50% (4/8)、肝細胞癌で 7% (8/46) の症例に認められた。細胞異型度別にその発現症例の頻度をみると、高・中分化型肝細胞癌における COX-2 の高発現は低・未分化型肝細胞癌と比較して有意に高率であった ( $p=0.0192$ )。その他の臨床病理学的因子 (年齢、性差、腫瘍径、門脈浸潤、肝静脈浸潤、隔壁形成、被膜形成、被膜浸潤、TAE の有無、無再発生存期間、生存期間) と COX-2 の高発現には有意な相関を認めなかった。

## (2) 非腫瘍部における検討

非腫瘍部における COX-2 の発現は、正常肝では非常に低く、慢性肝炎、肝硬変と病態が進むにつれ高くなり、肝硬変における COX-2 の高発現は、正常肝、慢性肝炎と比較して有意に高率であった ( $p<0.0001$ )。また、非腫瘍部における COX-2 の高発現と炎症の程度が有意に相関しており ( $p<0.0001$ )、COX-2 の高発現例は低発現例と比較して有意に無再発生存期間が短縮していた ( $p=0.0132$ )。

なお、(1)、(2) の検討を通して、Western blot 法、RT-PCR 法の結果は、免疫染色の結果と相関していた。

## 【総括】

今回の切除標本における検討から、非腫瘍部における COX-2 の発現は、慢性肝炎、肝硬変と段階的に増加し、癌部の検討においては、肝細胞癌の脱分化にともない低下することが明らかになった。C 型肝炎ウイルスによる慢性肝炎症例においては、慢性肝炎、肝硬変を経て発癌すること、肝細胞癌においては、癌の進展にともない、高分化型から低分化型に脱分化することが知られている。今回の我々の研究結果は、COX-2 が、C 型肝炎の肝多段階発癌過程において重要な役割を演じている可能性を示唆させる。また、これまでの報告によると、肝炎の程度が、肝発癌に関係するとされている。今回の非腫瘍部における検討から、COX-2 の高発現が、肝炎の程度と有意に相関することが明らかになり、非腫瘍部における COX-2 高発現症例の早期再発と併せて考えると、COX-2 が、肝細胞癌の術後再発に重要な役割を演じていると考えられる。

C 型肝炎の発癌過程において、COX-2 は step wise な発現上昇を示し、COX-2 の発現は、肝多段階発癌や肝細胞癌の術後再発に関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

近年、欧米の疫学的調査により、慢性関節リウマチや虚血性心疾患に投薬されるアスピリンが、大腸癌、乳癌、肺癌など各種悪性腫瘍の発癌リスクを軽減することが報告された。アスピリンが、誘導型アラキドン酸代謝酵素である Cyclooxygenase (COX) -2 の阻害剤であることから、COX-2 と発癌との関係が示唆されている。さらには、大腸癌、胃癌、肺癌、乳癌、膵癌、食道癌などの切除標本において、COX-2 の過剰発現に関する報告が散見され、この酵素と癌進展の関係についても注目されている。しかしながら、肝細胞癌、C 型慢性肝炎や C 型肝硬変における COX-2 の発現を詳細に検討した報告はない。そこで、本研究においては、これら病態における COX-2 の発現とその役割について調べるために、肝細胞癌の切除標本を用いて検討した。

その結果、(1) 肝細胞癌では、COX-2 の高発現が、高中分化型で認められる。(2) 非腫瘍部における COX-2 の発現は、慢性肝炎、肝硬変と病態が進行するにつれ、段階的に増加する。(3) 非腫瘍部における COX-2 の高発現が、肝炎の程度と相関し、COX-2 の高発現症例は、低発現症例と比較して、有意に無再発生存期間が短縮する。以上のことが明らかになった。

一般的に、C 型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎症例においては、慢性肝炎、肝硬変を経て発癌すること、肝炎の程度が肝発癌に影響すること、肝細胞癌においては、癌の進展にともない、高分化型から低分化型に脱分化することが知られている。今回の研究結果と、これら病態をあわせて考えると、COX-2 の発現は、C 型肝炎の肝多段階発癌に何らかの形で関与していることが推察される。

本研究の結果により、肝発癌の機序解明に進歩をもたらすことが期待されるため、博士 (医学) の学位に値するものと認める。