

Title	Hepatoma-Derived Growth Factor Is a Novel Prognostic Factor for Patients with Pancreatic Cancer
Author(s)	宇山, 宏和
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47388
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"〉 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	宇山 宏和
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 21424 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Hepatoma-Derived Growth Factor Is a Novel Prognostic Factor for Patients with Pancreatic Cancer (肝癌由来増殖因子 HDGF は膵癌患者の新しい予後因子となる)
論文審査委員	(主査) 教授 林 紀夫 (副査) 教授 金倉 讓 教授 下村伊一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

膵管癌は高い浸潤性を有しており再発率の高い予後の悪い癌の一つである。画像上で早期と診断されても実際は、stage IIIやIVと診断され切除不能となることも多い。たとえ切除できても膵管癌の予後は悪い。我々が発見した肝癌由来増殖因子 HDGF は、ヘパリン結合能を有し、また核に移行することにより線維芽細胞、内皮細胞、平滑筋細胞、神経細胞の増殖を刺激する。肝、肺、腎、心血管系、消化管など臓器の発達の早期の段階でも高発現していることが認められている。また HDGF の発現と肝細胞癌、胃癌、肺癌患者の予後との相関関係も認められており、HDGF の過剰発現は、内因性の血管新生活性と VEGF の組み合わせで腫瘍形成を誘導する。そこで今回我々は、治癒切除を受けた膵管癌患者における HDGF の発現と予後との相関について検討を行った。

〔方法ならびに成績〕

1995 年 5 月から 2003 年 5 月にかけて大阪大学附属病院消化器外科で切除をうけた膵管癌 50 症例の検討を行った。男性 33 例、女性 17 例、平均年齢 65 歳 (48 歳～80 歳)。46 症例は根治術を受け、4 例は非根治術であった。切除標本はホルマリン固定、パラフィン包埋を行い、HE 染色にて腫瘍組織診断、分化度、血管浸潤、リンパ節転移の検討を行った。Stage は、pTNM 分類で行った。47 症例は管状腺癌 (14 例は高分化型、27 例は中分化型、6 例は未分化型)、残りは 2 例が乳頭状腺癌、1 例が spindle cell であった。Stage II が 6 例、Stage III が 18 例、Stage IV が 26 例であった。手術後の平均生存期間は 23 ヶ月 (3～72 ヶ月)。各症例の腫瘍組織に対し抗 HDGF 抗体を用いて免疫染色を行った。非腫瘍組織の膵管上皮細胞の核及び細胞質共に弱発現していたが、腫瘍細胞ではより強く発現していた。発現の強さを評価するのに 90%以上の腫瘍細胞の核が上皮細胞のそれより強く染まっている場合を nuclear HDGF LI (labeling index) Level 2、90%未満の場合を nuclear HDGF LI Level 1、細胞質に対しても同様に cytoplasmic HDGF LI Level 2、Level 1 とした。3 人の病理医により各々評価し、27 例 (54%) が nuclear HDGF LI Level 2、28 例 (56%) が cytoplasmic HDGF LI Level 2 であった。HDGF 発現と臨床病理学的なパラメーターとの相関はなかった。Western blot 解析により、4 種類の膵管癌細胞株 (MIAPaCa-2, PANC-1, PL45, KP-4) は肝癌の細胞株 (HuH7, HepG3) と同様に 39 kDa に強いバンドを認めた。根治術を受けた膵管癌 43 例の 5 年生存率は 25.7% であった。35 例 (81.4%) に再発を認めた。局所再発は 11 例 (31.4%)、多臓器転移は 24 例 (55.8%)。28 例は原病死、11 例は他の原因で死亡。7 例は観察期間の最後の時点で生存中であった。5 年生存率は nuclear HDGF LI

Level 1 (37%) は、Level 2 (6.8%) より有意に良かった (P=0.012)。Cytoplasmic HDGF LI では有意差は認められなかった。単変量解析では、pTNM 分類の T 因子 (pT2 : pT3-4) 組織学的分化度 (未分化 : その他)、nuclear HDGF LI が全生存率に対し有意に関与する要素であり、多変量解析では nuclear HDGF LI が独立した予後因子であった。

〔総括〕

膵管癌の場合 TNM 分類を行っているが、I、II といった low stage でも予後の悪い例も報告されており、新しい予後決定因子が必要とされている。今回我々は、膵管癌細胞を抗 HDGF 抗体を用いて染色し、核、及び細胞質の発現強度と予後の関係を検討した。核が強発現している症例では他の症例より予後が悪いことが明らかになった。HDGF の細胞質への局在は予後には影響を与えなかった。膵管癌の予後を主に規定するのは局所再発である。HDGF は抗アポトーシス、増殖、浸潤、血管新生作用といった多様な作用により切除断端に残存する微小癌の増殖を促進しているのかもしれない。つまり癌細胞核の HDGF 強発現は膵管癌において予後不良のサインであると考えられ、免疫染色による HDGF 発現量を決定することは新しい予後因子になる可能性がある。HDGF が膵管癌においてはどのような悪性の働きをしているかは明らかではないが、今回の結果は、HDGF が新しい抗癌剤デザインの新しいターゲットにもなりうることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

本研究の学位申請者である宇山 宏和は、肝発癌に関連する因子でありまた癌の増殖に深く関与している HDGF が膵管癌の新しい予後規定因子になる可能性の検討をした。90%以上の膵管癌細胞核が膵管上皮細胞のそれより同等もしくはそれ以上に発現した症例は、90%未満の症例に比べて5年生存率は有意に悪く、多変量解析では組織学的分化度、膵管癌細胞の核における HDGF 発現程度が独立した予後因子であることを明らかにした。

以上の結果により、膵管癌細胞核の HDGF 強発現は、膵管癌において予後不良の因子と考えられ、免疫染色による HDGF 発現量を決定することが新しい膵管癌の予後因子になるとともに、HDGF が新しい抗癌剤デザインの新しいターゲットになる可能性が示唆された。本研究は、今後の膵管癌の診断、治療に大きく寄与するものであり、学位の授与に値すると考えられる。