



Title	TIE2-expressing monocytes as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma correlated with angiogenesis
Author(s)	松原, 徳周
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59693
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

		【93】			
氏 名	まつばら 徳 周				
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)				
学 位 記 番 号	第 2 5 9 1 9 号				
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日				
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当				
	医学系研究科内科系臨床医学専攻				
学 位 論 文 名	TIE2-expressing monocytes as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma correlated with angiogenesis (TIE2 発現単球は血管新生を反映する肝癌診断マーカーとして有用である)				
論 文 審 査 委 員	(主査)				
	教 授 竹原 徹郎				
	(副査)				
	教 授 森 正樹	教 授 熊ノ郷 淳			

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

C型慢性肝炎から肝硬変に至ると高率に肝発癌が起こる。多血性腫瘍である原発性肝癌は、増大・進展において血管新生が重要な役割を果たしている。単球・マクロファージは、血管前駆細胞として、また支持細胞として血管新生促進に関与することが示唆されている。近年、循環血液中に内皮細胞や内皮前駆細胞とは異なるAngiopoietin受容体(TIE2)を発現する単球(TIE2-expressing monocytes、TEMs)が、血管新生や免疫抑制に関与することが報告されているが、肝癌におけるTEMsの意義は未だ明らかでない。本研究ではC型肝細胞癌患者におけるTEMsを同定し、肝癌の病態との関連性を明らかにすることを目的とした。

〔 方 法 なら び に 成 績 〕

対象はC型慢性肝疾患患者168例(慢性肝炎49例、肝硬変30例、肝癌89例)とした。Flow cytometryでTEMsの表現型、末梢血/腫瘍内TEM頻度と肝癌の臨床病態及び治療(手術及びラジオ波焼灼術前後)との関連性を検討した。肝組織では免疫蛍光染色でTEMsの局在、CD34免疫組織化学染色で血管新生の程度(Microvessel density、MVD)とTEM頻度の相関を解析した。また、ROC解析にて、TEM頻度の肝癌の診断マーカーとしての有用性についても検討した。

TIE2はCD16陽性単球で選択的に発現しており、T細胞、B細胞分画では発現を認めなかった。TEMs(CD14+CD16+TIE2+)はCD45陽性、VEGFR陰性、AC133陰性であり、血管内皮前駆細胞とは異なる表現型であった。またTEMsはTIE2陰性単球(CD14+CD16-TIE2-)と比べ、CD40やCD86等の活性化マーカー、CCR4やCCR5、CX3CR1等のケモカインレセプターを高発現していた。肝癌患者において、末梢血TEM頻度は他群より有意に増加しており(p<0.0001)、腫瘍内に集積していた(p<0.0005)。肝癌治療前後でのTEM頻度の検討では、治療後にTEM頻度は有意に低下し、再発症例では有意に増加した(p<0.05)。またTEM高値群では、治療後再発が有意に高頻度であった(p=0.047)。

肝癌組織内でTEMsは血管周囲に局在していた。また、TEM頻度は肝癌組織におけるMVDと正相関した($p=0.04$ 、 $R^2=0.44$)。しかし、TEM頻度は既存の肝癌マーカーである血清AFP/PIVKA-II値や、血管新生関連因子である血清VEGF/Angiopoietin-2値との関連性は認めなかった。肝癌と肝硬変の判別において、TEM頻度は既存の肝癌診断マーカーのAFP、PIVKA-II、血管新生促進因子のAngiopoietin-2よりも、AUC、感度ともに優れていた(AUC=0.93、感度=81.3、cut off=2.75)。

〔 総 括 〕

TEMsは肝発癌、治療後再発に伴って増加することが明らかになった。TEM頻度は、腫瘍血管新生を反映する肝癌の診断マーカーとして有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

多血性腫瘍である肝細胞癌は、増大・進展において血管新生が重要な役割を果たしている。近年、Angiopoietin受容体 (TIE2) を発現する単球 (TIE2-expressing monocytes, TEMs) の血管新生や免疫抑制への関与が報告されているが、肝細胞癌におけるTEMsの意義は明らかでない。今回、申請者はC型肝細胞癌患者の末梢血TEM頻度が非癌患者より有意に増加しており腫瘍内に集積していること、TEMsが腫瘍内血管周囲に局在していること、治療前後のTEM頻度の検討で治療後にTEM頻度は有意に低下し再発症例では有意に増加すること、TEM頻度は肝癌組織における血管新生の程度と正相関することを新規に示した。また、ROC解析で末梢血TEM頻度はAFPやPIVKA-IIに比し、AUCや感度が優れており肝癌診断マーカーとして有用であることも示した。これまで癌患者と臨床病態との関連性を検討した報告はなく、本研究は新規かつ臨床的に意義の高い研究と考えられる。

以上より、申請者は学位の授与に値すると考えられる。