

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	奥 野 知 子
論文題目	Loss of heterozygosity on 10q23 is involved in metastatic recurrence of hepatocellular carcinoma (染色体 10q23 のヘテロ接合性喪失は肝細胞癌の転移再発に関与する)		
(論文内容の要旨)			
【緒言】肝細胞癌の染色体ヘテロ接合性の喪失 (Loss of heterozygosity ; 以下 LOH) について多数の報告がある。従来の研究の対象患者は、多くの場合、肝切除を受けた患者である。肝切除を受けた患者は、しばしば手術後に癌が再発する。その中には、肝内転移すなわち真の再発と残存肝内での新規発癌がある。一方、肝移植を受けた患者では肝細胞癌に対する肝移植後の再発は、ほぼすべて転移再発と考えられる。したがって、肝移植を受けた患者の研究では、転移に関与する因子を検索することが可能である。本研究では、肝移植を受けた肝細胞癌患者の LOH を検索することにより、染色体異常と累積再発率の関連を検討し、LOH が転移予測因子として臨床的意義を持ちうるか否かを調べることを目的とした。【方法】研究期間中に、京都大学医学部附属病院で生体肝移植を受けた患者の中で肝細胞癌に罹患していた患者 117 人のうち、80 人について解析を行った。男性 53 人、女性 27 人、22 歳から 69 歳 (中央値 55 歳) であった。観察期間中央値は 54 ヶ月であった。 17 人の患者が再発した。LOH 解析は、パラフィン包埋標本を用いて、マイクロダイセクションによるマイクロサテライト解析により行った。すなわち、薄切したパラフィン包埋標本を脱パラフィン後、染色し、癌組織と非癌部組織を回収した。組織片をプロテネース K 含有反応液 に入れ溶解し、DNA を抽出し、PCR に用いた。5 個の染色体腕上の 10 個のマイクロサテライトマーカー (D1S407, 1p36; MYCL1, 1p34; D3S1539, 3p26; D3S2303, 3p25; D9S254, 9p23; D9S251, 9p21; D10S520, 10q23; D10S1173, 10q23; TP53, 17p13; D17S1289, 17p13) について LOH 解析を行った。増幅産物をアジレント 2100 バイオアナライザにより分離し LOH 解析を行った。単変量解析はログランク検定を用いた。多変量解析はコックス比例ハザード法を用い赤池情報規準量により変数増減を行い最適モデルに含まれる変数を選択した。【結果】単変量解析では、以下の変数が有意に移植後癌再発と関連していた ; 3p26 の LOH、10q23 の LOH、17p13 の LOH、腫瘍径 5cm 超、腫瘍個数 4 個以上、組織学的グレード 3、AFP 値 400 ng/mL 以上、門脈浸潤、pT 分類。多変量解析では、10q23 の LOH、組織グレード 3、腫瘍個数 4 個以上、 AFP 値 400 ng/ml 以上 が選択された。【考察】従来、16q, 17p, 13p の LOH が予後と関連することが示されている。10q23 の LOH が肝癌の再発に関与することについての報告は本研究がはじめてである。10q23.3 には、PTEN が存在する。PTEN は PIP3 (ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸)を PIP2 (ホスファチジルイノシトール(4,5)2リン酸)に変換する。PIP3 は Akt 活性化の伝達因子として働くため、PTEN は Akt を負に制御する。Akt の直接の標的分子の一つに、 m-TOR (哺乳類ラパマイシン標的タンパク質) があり、細胞増殖に働く。ラパマイシンの HCC に対する抗腫瘍効果が示されており、そのアナログの臨床研究が進められている。10q23 の LOH 解析は、ラパマイシンアナログによる治療に適した患者の選別に有用である可能性がある。			

(論文審査の結果の要旨) 【緒言】肝細胞癌の染色体ヘテロ接合性の喪失 (Loss of heterozygosity ; 以下 LOH) について多数の報告がある。従来の研究の対象患者は、肝切除を受けた患者である。肝移植を受けた患者では肝細胞癌に対する肝移植後の再発は、ほぼすべて転移再発である。本研究では、肝移植を受けた肝細胞癌患者の LOH を検索することにより、染色体異常と累積再発率の関連を検討し、LOH が転移予測因子として臨床的意義を持ちうるか否かを調べることを目的とした。【方法】生体肝移植を受けた肝細胞癌患者 80 人について解析を行った。LOH 解析は、マイクロサテライト解析により行った。5 個の染色体腕上の 10 個のマイクロサテライトについて LOH 解析を行った。単変量解析はログランク検定を用いた。多変量解析はコックス比例ハザード法を用い変数を選択した。【結果】単変量解析では、以下の変数が有意に移植後癌再発と関連していた ; 3p26 の LOH、10q23 の LOH、17p13 の LOH、腫瘍径 5cm 超、腫瘍個数 4 個以上、組織学的グレード 3、AFP 値 400 ng/mL 以上、門脈浸潤、pT 分類。多変量解析では、10q23 の LOH、組織グレード 3、腫瘍個数 4 個以上、 AFP 値 400 ng/ml 以上 が選択された。【結論】10q23 の LOH が肝癌の転移に関与する。 以上の研究は肝細胞癌転移の解明に貢献し、肝癌治療の向上に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 4 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。
