

京都大学	博士（医 学）	氏 名	北 村 好 史
論文題目	Proliferative activity in hepatocellular carcinoma is closely correlated with glucose metabolism but not angiogenesis (肝細胞癌の増殖能は、血管新生ではなく糖代謝と相関する)		
(論文内容の要旨)			
【目的】肝細胞癌（HCC）の予後には、腫瘍因子、背景肝の状態、手術因子、術後合併症の有無や補助療法の有無など様々な因子が関与することが知られており、そのうち腫瘍因子である腫瘍増殖能は、多くの固形癌において腫瘍の悪性度や予後と相関するとされる。一方で、一般に固形癌において腫瘍糖代謝および腫瘍血管新生も予後因子とされ、これらの因子をターゲットとした分子標的治療の研究や臨床応用が近年盛んである。しかしながら、HCC における腫瘍増殖能と糖代謝及び血管新生との関係については、未だ一定の見解が得られていないのが現状である。そこで、腫瘍増殖能と予後との関連、および腫瘍増殖能と腫瘍糖代謝や腫瘍血管新生との関連について検討することを本研究の目的とした。 【方法】術前に FDG-PET 検査を施行した、前治療のない HCC 肝切除症例 63 例を対象とした。FDG-PET は糖代謝を画像化する代謝画像である F-18 標識フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層撮影法であり、FDG の集積を maximum standardized uptake value (SUV) と、その比 tumor to non-tumor ratio of SUV (TNR) として定量化し腫瘍糖代謝の一指標とした。腫瘍増殖活性は Ki-67 の免疫染色にて評価した。糖代謝の指標として FDG の集積の他、glucose transporter (GLUT)-1 の蛋白発現を免疫染色およびウエスタンブロット法にて、pyruvate kinase type M2 (PKM2) 発現を RT-PCR 法にて評価した。血管新生の指標として、腫瘍部での vascular endothelial growth factor (VEGF) 発現を免疫染色およびウエスタンブロット法にて、微小血管密度を CD34 の免疫染色を用いて定量化した。 【結果】Ki-67 の発現程度により対象を高発現群(H 群、21 例)、中発現群(I 群、21 例)、低発現群(L 群、21 例)に 3 群化したところ、H 群における無再発生存率は他群に比し有意に低値であり、生存期間中央値も他群に比し有意に短かった (H 群 vs I 群 vs L 群 / 23.0 ヲ月 vs 45.6 ヲ月 vs 56.9 ヲ月 ; P<0.001)。腫瘍増殖活性と糖代謝の比較において、個々の症例では Ki-67 発現は GLUT-1 (r=0.838)・PKM2 (r=0.386)・SUV (r=0.679)・TNR (r=0.707) と相関関係にあり、H 群における GLUT-1・PKM2・SUV・TNR 各々の平均値は他群より有意に高値であった。腫瘍増殖活性と血管新生の比較において、個々の症例では Ki-67 発現は VEGF (r=-0.651)・微小血管密度 (r=-0.604) とは逆相関関係にあり、H 群における VEGF・微小血管密度各々の平均値は他群より有意に低値であった。 【結語】HCC における腫瘍増殖活性は予後と相関しており、糖代謝発現と相関していたが、血管新生とは逆相関の関係にあった。HCC における分子標的治療薬において、血管新生阻害剤は既に臨床応用されているが、糖代謝阻害剤は研究段階である。将来的には糖代謝依存性や血管新生依存性腫瘍を判別するバイオマーカーとして FDG-PET が重要な役割を担う可能性が期待される。			

(論文審査の結果の要旨)
肝細胞癌（HCC）における腫瘍増殖能と糖代謝及び血管新生との関係については、一定の見解が得られていない。今回、申請者は、HCC の腫瘍増殖能と予後との関連及び、腫瘍増殖能と糖代謝や血管新生との関連について検討する事を目的とし本研究を行った。
術前に FDG-PET 検査を施行した、前治療のない HCC 肝切除症例 63 例を対象とした。腫瘍増殖能の指標として Ki-67 の発現を、糖代謝の指標として FDG の集積、glucose transporter (GLUT)-1 の発現及び、pyruvate kinase type M2 (PKM2) の mRNA 発現を、血管新生の指標として vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現及び、微小血管密度を用いて評価した。
対象を Ki-67 の高発現群(H 群)、中発現群(I 群)、低発現群(L 群)に 3 群化したところ、H 群における無再発生存率と累積生存率は他群に比し有意に低値であった。H 群における FDG の集積・GLUT-1・PKM2 は他群より有意に高値であった。H 群における VEGF・微小血管密度は他群より有意に低値であった。以上より、HCC の腫瘍増殖能は予後と関連し、糖代謝因子とは正の相関、血管新生因子とは負の相関を示す事が示唆された。
以上の研究は HCC における腫瘍増殖能と糖代謝及び、血管新生因子との関連を明らかにし、HCC の治療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 2 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降