

# Kyaw Soe 論文内容の要旨

## 主 論 文

### **Possible correlation between iron deposition and enhanced proliferating activity in hepatitis C virus-positive hepatocellular carcinoma in Myanmar (Burma)**

(ミャンマー国に於けるC型肝炎ウイルス陽性肝癌での鉄沈着と細胞増殖  
活性動態に関する研究)

チョウ ソウ、菱川善隆、福沢嘉孝、ネ ウィン、カイン サン イン、キン マン  
ウィン、エイ エイ ミント、小路武彦

Journal of Gastroenterology (in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：小路武彦 教授)

#### 緒 言

ミャンマー（旧ビルマ）国では、肝癌の発症は30代前半からみられ、日本に比べ10～15才低年齢での肝癌死亡例が多数報告されている。実際に肝癌の発症に関与することが知られているC型肝炎ウイルス（HCV）感染者の割合も近年急増しているが、肝癌若年発症との直接的な因果関係は不明である。最近この原因の一つとしてミャンマー国土に高濃度に含まれる鉄の過剰摂取の関与の可能性が考えられている。肝臓は、鉄代謝の主要な臓器であると共に鉄沈着臓器でもあり、特に血清鉄が慢性的に高値を示すヘモクロマトーシスでは、肝硬変や肝癌の発症リスクが顕著に増加することが知られている。一方、日本人HCV陽性肝炎及び肝癌での鉄沈着率は1割程度であるが、慢性肝炎から肝硬変或いは肝癌への病状の重篤化が、瀉血治療を含めた鉄分の摂取制限により抑制されることも明らかになってきている。病理組織学的には、この肝障害及び肝癌への進展過程において、異常な肝細胞増殖と細胞死による組織構築の破綻が起こっていることが知られている。特にHCV陽性肝組織では、肝細胞にFasが発現し、肝浸潤リンパ球にはFasリガンド（Fas L）が発現して、細胞障害性T細胞による細胞性免疫と共に肝細胞での細胞死誘導に関与している可能性が示唆されている。しかしながら、HCV陽性肝癌での鉄沈着と細胞増殖及び細胞死動態の関連については不明である。

そこで、本研究では、ミャンマー国での肝癌患者について、肝癌組織での鉄沈着とHCV感染の肝癌細胞増殖及び細胞死動態への関与並びに臨床病理学的因子との関連について分子組織細胞化学的に解析した。

## 対象と方法

ヘルシンキ宣言に則り、ミャンマー国患者及び同国政府から同意を得た 34 例の肝癌手術摘出標本（29～69 才、平均  $49 \pm 12$  才）のホルマリン固定パラフィン包埋材料を用いた。鉄沈着の同定には Prussian blue 染色を行った。鉄沈着の評価として肝組織内分布の指標である histological hepatic iron index (HHI) 及び画像解析システム (DAB アナリシスシステム) による半定量的解析を行った。HCV 蛋白及び RNA 発現はそれぞれ免疫組織化学と非放射性 in situ hybridization 法で検討した。細胞増殖活性の指標として Ki-67 を免疫組織化学にて、アポトーシス細胞同定には TUNEL 法を用いて検討した。また、アポトーシス誘導に関与する Fas 並びに FasL は自作抗体による免疫組織化学で検討した。浸潤リンパ球の同定には CD8 に対して免疫組織化学を行った。

## 結 果

1) HCV 蛋白及び RNA は 89% の症例で陽性であった。2) 鉄沈着は 43% の症例の肝癌細胞並びにクッパー細胞の細胞質に認められ、HHI は肝細胞領域で  $8.0 \pm 4.1$ 、類洞領域で  $2.3 \pm 1.1$ 、門脈領域で  $1.0 \pm 1.3$  となり、特に肝細胞領域で高値を示した。3) 組織型別での鉄沈着は、高分化型では 22%、中分化型では 53%、低分化型で 0% であった。特に中分化型肝癌に鉄染色性が強く認められた。しかし、年齢、性別及び B 型肝炎ウイルス感染では差は認められなかった。4) 細胞増殖活性の指標である Ki-67 陽性率は、鉄沈着例で肝細胞並びに肝癌細胞で高値を示すと共に、鉄沈着量と正の相関を示したが、組織型との関連は認められなかった。5) TUNEL 陽性細胞は、肝癌細胞とリンパ球に認められたが、鉄沈着の有無による差は認められなかった。6) Fas は肝癌細胞に、FasL は肝癌細胞と CD8 陽性リンパ球に発現した。Fas 発現例では高頻度に FasL が発現し、Fas 及び FasL 陽性例では、鉄沈着の有無とは関係がなかったが、TUNEL 陽性細胞率は高値を示した。

## 考 察

本研究では、ミャンマー国での HCV 陽性肝癌に於ける鉄沈着と細胞増殖活性並びに細胞死動態との関連について分子組織細胞化学を用いて検討し、鉄の過剰状態が HCV 陽性肝癌での細胞増殖活性を促進する可能性を明らかにした。臨床的には HCV 感染患者の鉄摂取抑制治療により肝細胞の活性酸素種の低下が認められるとの報告があり、また、鉄過剰投与 HCV トランスジェニックマウスでは、鉄吸収抑制分子であるヘプシジンの減少と肝細胞ミトコンドリア形態異常及び脂質過酸化物の異常蓄積を認め、更に高頻度に肝腫瘍が発生するとの報告がある。本研究では、ミャンマー国肝癌症例の大多数が HCV 陽性であり、肝癌細胞に顕著な鉄貯留を見出すと共に、鉄沈着と細胞増殖活性の増大の正の相関を認めた。一方で鉄沈着とアポトーシスとの直接的な関連は認められなかった。以上のように、鉄沈着による肝癌細胞増殖促進には、直接的に DNA 障害をもたらす鉄イオンによる活性酸素種の関与が考えられ、更に HCV 陽性肝での発癌誘導への関与も示唆された。