

曾山 明彦 論文内容の要旨

主 論 文

Significance of the Serum Level of Soluble E-Cadherin in Patients with HCC

肝細胞癌患者における可溶性 E-cadherin 血中濃度の測定意義

曾山 明彦、江口 晋、高槻 光寿、川下 雄丈、日高 匡章、渡海 大隆、
永吉 茂樹、望月 聡之、松元 成弘、濱崎 幸司、田島 義証、兼松 隆之

(Hepato-Gastroenterology. 2008;55:1390-3.)

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：兼松 隆之 教授)

【緒 言】

肝細胞癌 (HCC)に対する肝切除の成績は改善されてきたが、長期予後を考慮すると、5年で約75%に認める再発が問題となる。

最近、術後再発に関連する因子として、細胞接着分子の一つである E-cadherin (E-cad) の腫瘍組織中の発現減弱が報告されている。また E-cad による細胞間結合が減弱する際に可遊出する可溶性分画(soluble E-cad, 以下 sE-cad)の末梢血中濃度が胃癌、結腸癌等で上昇する事が報告されているが、HCC との関連は明らかではない。

今回我々は HCC 患者における末梢血中 sE-cad 濃度を測定し、術後再発、特に早期再発・肝外再発予測のための生物学的マーカーとしての有用性について検討した。

【対象と方法】

(実験1) HCC に対して肝切除・肝移植が施行された 25 症例の術前末梢血中の sE-cad 濃度を、抗ヒト E-cad 抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法にて測定した。対照群として健常人 12 名の末梢血中 sE-cad 濃度を測定した。sE-cad 濃度と臨床病理学的因子との相関を検討した。過去の報告に基づき、sE-cad 濃度 8,000ng/ml を基準として、高値群と低値群を設定し、両群間における早期再発、肝外再発の発生を比較した。

(実験2) HCC と非腫瘍部における E-cad の発現を免疫染色 (モノクローナル抗ヒト E-cad 抗体)にて評価した。組織中発現と sE-cad 濃度の相関について検討した。

【結 果】

(実験1)

結果1. HCC 患者群における術前 sE-cad 濃度の中央値は健常人の sE-cad 濃度に比し、有意に高値を示した(10,759 ng/mL vs. 5,798 ng/mL、 $p < 0.05$)。sE-cad 濃度は、腫瘍のサイズや個数、脈管侵襲等の腫瘍因子や既存の HCC 腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II) との相関は認めなかった。

結果2. リンパ節転移を来した2例では、共にsE-cad濃度高値を示した(各々13,497.9、17,310.8ng/ml)。また、肝切除後、3年以上無再発で経過した3例は全て低値群であっ

た。肝切除群が施行された13例の内、sE-cad高値群では、術後早期再発あるいは肝外再発を来した症例 (8例中7例、87.5%)が低値群(5例中1例、20%)に比し有意に多かった($p<0.05$)。

(実験2) HCC内でE-cadの発現が低下している症例で、血中sE-cad濃度高値を示した。また逆に、腫瘍部位でE-cadが高発現している症例で血中sE-cad濃度低値を示す症例も認められた。

【考 察】

本研究により、血中sE-cad濃度はHCCの早期再発あるいは肝外再発を予測する有用な生物学的マーカーとなる可能性が示唆された。腫瘍組織におけるE-cadの発現が減弱している症例で、血中E-cad濃度が高値を示す症例を認めた事から、上昇のメカニズムとして、早期再発群や肝外再発群ではE-cadによる腫瘍細胞間結合の破綻により腫瘍細胞が遊離し、その際に断片化されたsE-cad分画が血中に放出される現象をとらえている可能性が考えられた。

HCCに対する良好な治療成績が報告されている肝移植は、肝全摘により、癌病変と同時に癌の発生源となる慢性障害肝を摘出するという利点がある。しかし慢性的なドナー不足やその手術侵襲の大きさ、本邦で数多く行われている生体肝移植で生じる健常ドナーが負うリスクを考慮し、肝移植の適応は慎重であるべきである。特に移植後早期再発や、肝外再発を来すような症例を術前に予測し除外する必要がある。早期再発や肝外再発を来す危険因子は、腫瘍の脈管浸潤が知られているが、これは切除標本からしか評価出来ないという欠点がある。非侵襲的な再発予測因子として、種々の生物学的マーカーに関する研究が行われて来たが、未だ確立されたマーカーは無い。

血中sE-cad濃度は、現在まで予後予測因子として検討されている、腫瘍径、腫瘍個数、腫瘍マーカー等とは独立して変動する事が判った。HCCに対する肝移植の適応を決定するにあたり、血中sE-cad濃度の測定は早期再発群や肝外再発群を除外するために、従来の基準に加えての有用な情報となる可能性がある。