

野中 孝一 論文内容の要旨

主 論 文

mPGES-1 expression in non-cancerous liver tissue impacts on postoperative recurrence of HCC

(非癌部肝組織 mPGES-1 発現は肝細胞癌術後再発に影響を与える)

野中孝一、藤岡ひかる、瀧井 康、阿比留正剛、右田清志、
伊東正博、兼松隆之、石橋大海

World Journal of Gastroenterology (in press) 2010

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：藤岡ひかる 教授)

緒 言

Prostaglandin E₂ (PGE₂) は発熱、炎症などの生理活性の他に、種々の癌組織中に高発現が報告されている。また、その誘導酵素である COX-2 阻害剤による癌抑制効果が報告されている。しかし、COX-2 から PGE₂ 生合成までにはいくつかの過程があり、心血管系合併症などの副作用も無視できない問題である。そこで、PGE₂ の最終誘導酵素である microsomal Prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) に着眼し、肝細胞癌治療切除後の再発予測因子としての有用性、さらには mPGES-1 阻害による肝細胞癌治療の可能性を探るため、非癌部肝組織 mPGES-1 (以後、非癌部 mPGES-1 と略) 発現の臨床的意義について検討した。

対象と方法

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター外科における肝細胞癌治療切除症例のうち同意を取得できた 64 例を対象とし、肝細胞癌部、非癌部 mPGES-1 発現を免疫組織化学染色にて検索した。mPGES-1 発現を客観的に評価するため、I : Maximum intensity of staining (0-3 点)、II : Most extensive intensity level (0-3 点)、III : Extent of

distribution of positive cells (0-4 点) と定義した。I+II+III の合計が 5 点以下を低発現、6 点以上を高発現とし、mPGES 発現と臨床病理学的因子および術後転帰との関連を検討した。

結 果

肝細胞癌部 mPGES-1 発現は高分化・中分化腺癌に比し、低分化腺癌で低下していた ($p<0.01$)。また、癌部 mPGES-1 発現と術後再発との関連は認めなかった。一方、非癌部 mPGES-1 発現は、肝障害の進行とともに亢進していた (肝硬変 vs. 慢性肝炎、正常肝, $p<0.05$ 、 $p<0.01$)。非癌部 mPGES-1 高発現群は低発現群に比し、早期再発例が有意に多かった。 ($p<0.01$)。また、治癒切除後の転帰と mPGES-1 を含めた臨床病理学的因子 (宿主側因子、腫瘍側因子、治療因子) との関連では、単変量解析で脈管浸潤陽性、非癌部 mPGES-1 高発現、最大腫瘍径 5cm 以上、血中アルブミン 3.7g/dl 未満で、治癒切除術後無再発生存率が有意に不良であった。多変量解析では、脈管浸潤陽性、非癌部 mPGES-1 高発現が独立した有意な再発危険因子であった。

考 察

非癌部 mPGES-1 高発現群は、肝細胞癌の治癒切除後早期再発危険群であった。肝細胞癌再発においては、肝内転移と多中心性発癌の 2 つのプロセスが重要である。mPGES-1 により生合成された PGE_2 は受容体を介し、細胞増殖、免疫抑制、血管新生促進、抗アポトーシス作用を有する。また PGE_2 を介した Matrix metalloproteinase や細胞接着分子の発現増強も報告されており、非癌部 mPGES-1 高発現は肝内転移の危険性が高まった状態、あるいは既に微小転移が存在していることを示唆していると考えられた。また、mPGES-1 を発現させた細胞株において、癌遺伝子発現が増強したとの報告がある。このことは、非癌部 mPGES-1 高発現であることは、多中心性発癌の危険性が高まった状態であるということも推測された。すなわち、肝細胞癌術後再発形式のどちらの場合も、非癌部 mPGES-1 発現を検索することによりスクリーニング可能であることが示唆された。また、mPGES-1 は PGE_2 合成の最終末端酵素であることから、mPGES-1 阻害剤の開発により、COX-2 阻害剤よりも副作用が少なく肝内転移あるいは多中心性発癌を抑制することが可能であることが示唆された。