

# 神田和亮 論文要旨

## 主 論 文

Expression of the Ets-1 proto-oncogene is linked to cell differentiation of human hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌における Ets-1 癌遺伝子は細胞分化度と関連している)

神田和亮、中山敏幸、鬼塚伸也、富岡勉、兼松隆之

Hepato-Gastroenterology 2002; 49:746-751

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻

(指導教授：兼松隆之教授)

【緒言】 Ets-1 ( E26 transformation-specific ) は retrovirus E26 に見いだされた proto-oncogene であり、癌の間質の血管内皮細胞、線維芽細胞で発現し、マトリックスプロテアーゼの転写調節因子として間質浸潤や血管新生に関与するといわれている。また癌細胞でも発現し、癌の間質浸潤、血管新生に関与することも報告されている。胃癌では浸潤と分化度に、膵癌においては、分化度に関連するとされている。今回、肝臓癌の外科切除標本を用いて Ets-1 の発現を調べ、臨床病理学的検討を行った。

### 【対象と方法】

#### 1) 免疫組織化学染色

59 症例の肝臓癌切除標本を対象に、ヒト Ets-1 抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、Ets-1 蛋白の発現を検討した。免疫組織化学染色の判定基準は、癌細胞中、0 ~ 10% の発現を ( - )、10% ~ 40% の発現を ( + )、40% 以上の発現を ( + + ) とした。

#### 2) In situ hybridization

肝臓癌切除標本 Ets-1 mRNA の局在を検討した。

#### 3) RT-PCR

肝細胞癌切除標本と肝癌培養細胞( PLC/PRF/5 )での Ets-1 mRNA の発現を検索した。

#### 4) Ets-1 蛋白の発現臨床病理学的所見および予後との関連

免疫組織化学染色における Ets-1 蛋白の発現と、臨床病期、発育様式、被膜形成、漿膜浸潤、門脈侵襲、肝内転移、被膜浸潤および分化度を比較検討した。さらに Ets-1 蛋白の発現と予後との関連を検討した。

### 【結果】

#### 1) Ets-1 蛋白の発現

59 例中 41 例 ( 69.5% ) の癌細胞に Ets-1 の発現を認めた。周囲の血管内皮細胞、胆管上皮細胞、線維芽細胞にも発現を認めたが、正常肝細胞には発現を認めなかつ

た。腫瘍内での Ets-1 発現の局在では、腫瘍辺縁部に強く認められた。

2) In situ hybridization で Ets-1 mRNA を癌細胞に認めた。

3) RT-PCR にて肝細胞癌切除標本と肝癌培養細胞 (PLC/PRF/5) での Ets-1 mRNA の発現を認めた。

4) Ets-1 蛋白の発現と臨床病期、発育様式、被膜形成、漿膜浸潤、門脈侵襲、肝内転移の肉眼所見、および被膜浸潤との相関は認めなかった。分化度との関連では、高分化癌 4 例中 2 例 (50%) 中分化癌 44 例中 28 例 (64%) 低分化癌 11 例中 11 例 (100%) に Ets-1 蛋白の発現を認め、分化度が低くなるほど発現が著明であった。予後は、有意な相関を認めなかった。

#### 【考察】

Ets-1 は、腫瘍の浸潤のみならず、結合組織の再編にも関連している。Ets-1 は、正常細胞においては、癌組織近傍の線維芽細胞と血管内皮細胞に発現するが、正常肝細胞には発現しない。また、胃癌や膵臓癌でも癌細胞自身に発現する。我々の研究では、Ets-1 は、癌細胞のほか、腫瘍周囲の血管内皮細胞や線維芽細胞にも発現したが、正常肝細胞には発現しなかった。Ets-1 は、癌細胞自らで産生され、肝細胞癌において重要な役割を担っているものと推測される。

Ets-1 は、u-PA 遺伝子のエンハンサーであり、stromelysin-1 や collagenase-1 遺伝子のプロモーターである。細胞外基質を浸食するマトリックスメタロプロテアーゼは、しばしば肝細胞癌の辺縁部の細胞で同定され、免疫染色では、腫瘍の辺縁部でその発現が最も強い。Ets-1 は、腫瘍の辺縁部でより強く発現しており、いくつかのプロテアーゼとともに、腫瘍の細胞外基質において腫瘍細胞の進展を促進している可能性が示唆された。

Ets-1 は、癌細胞の分化度が低分化ほど高頻度に発現する傾向が見られた。統計学的には、Ets-1 の発現と肝細胞癌切除後の生存期間には有意な関連はみられなかった。細胞の分化度や Ets-1 の発現より、腫瘍径、腫瘍の増殖パターン、臨床病期などが、より関連のある因子として現れると考えられた。

肝細胞癌においては、細胞の分化度は、腫瘍の進展とも関連している。分化の低い肝癌は、分化の高い肝癌に比べ、ダブリングタイムも短く、増殖が速い。細胞の増殖と分化度は、再発や生存期間に影響している。分化度は再発や予後のリスクファクターであり、Ets-1 は、癌の進展に深く関与している可能性が示唆された。