

主論文要旨

論文提出者氏名：工藤 公介

専攻分野：小児外科学

指導教授：古田 繁行

主論文の題目：

A Comparative Study of Biological Characteristics between Paediatric Hepatocellular Tumors and Adult Hepatocellular Carcinoma

(小児および成人の肝細胞性腫瘍における生物学的特性の比較研究)

共著者：

Juma Obayashi, Koji Fukumoto, Hiroaki Kitagawa, Shigeyuki Furuta, Junki Koike

緒言

肝細胞性腫瘍は、小児および成人における重要な肝悪性腫瘍の一つである。本研究の目的は、小児肝細胞性腫瘍(肝芽腫および小児肝細胞癌)と成人肝細胞癌の生物学的特性を比較し、それぞれの腫瘍の特徴を明らかにすることである。小児肝細胞性腫瘍(paediatric hepatocellular tumor: pHCT)は、小児における最も稀な悪性固形腫瘍の一つであり、肝芽腫(hepatoblastoma: HB) および小児発症肝細胞癌(paediatric hepatocellular carcinoma: pHCC)が含まれる。これに対し、成人肝細胞癌(adult hepatocellular carcinoma: aHCC)は、成人における主要な肝癌であり、特に肝硬変を背景に発生することが多い。これらの肝腫瘍のうち、特に pHCC と aHCC の生物学的特性の違いは完全には理解されておらず、それを明らかにすることが本研究の焦点である。本研究では、pHCT と aHCC において、腫瘍細胞と腫瘍間質を構成する類洞様毛細血管内皮細胞のタンパク発現に着目し、それらの生物学的特性を比較検討した。

方法・対象

対象は1979年1月から2021年12月までの42年間に、聖マリアンナ医科大学病院および静岡県立こども病院で腫瘍生検または肝切除が行われたpHCT31例および、2021年に当院で肝切除が行われたaHCC36例を対象とした。pHCTの組織診断は国際小児肝腫瘍コンセンサス分類に基づいて再検討し、aHCCの組織診断はWHO分類に基づいて行った。

対象症例から得られた標本を用いて、病理専門医が診断に十分な腫瘍および非腫瘍部肝組織が存在する標本を選別し、ヘマトキシリン・エオジン染色と後述する免疫組織化学染色を実施した。

統計解析には、フィッシャーの正確検定を用い有意水準を <0.05 とした。

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得て実施した。(承認5922号)

結果

pHCTは31例で、そのうちHBが24例、pHCCが7例であった。HB24例の組織亜型は、胎児型12例、胎芽型7例、胎児・胎芽混合型5例であった。pHCCの分化度は高分化型3例、中分化型1例、低分化型3例であった。aHCC36例の分化度は、高分化型15例、中分化型4例、低分化型17例であった。

各腫瘍の腫瘍細胞におけるGlypican3の発現状態は、HBの1例を除くpHCT23例で発現が認められた。aHCCでは、36例中18例でGPC3の発現が確認された($p < .05$)。これらの18例では、全例が非腫瘍部肝組織に慢性肝疾患が認められなかった。Hepatocyte Specific Antigenは、pHCCの1例を除く全例で、Arginase1とAFPは、小児および成人のすべての肝細胞性腫瘍で発現が確認された。CD56とc-kitはすべての腫瘍で発現が認められなかった。腫瘍内類洞様毛細血管内皮細胞では、全例でCD4の発現が認められず、CD34は全例で発現が認められた。

考察

GPC3は、pHCTにおいて高い頻度で発現していた。aHCCにおいては、背景に慢性肝疾患を伴わない正常肝から発生した6例を含む非硬変肝から発生した18例でGPC3の発現が確認されたが、他の18例では発現が見られなかった。GPC3が正常胎児肝の肝細胞に発現していることを考慮すると、pHCTにGPC3が発現していることは、この腫瘍が胎児肝細胞に由来する可能性を示唆するものと考えられる。

一方、aHCCではGPC3の発現頻度は約50%で、特に、正常肝や非硬変肝から発生したaHCCと硬変肝から発生したaHCCではその発現頻度が大きく異なることが明らかとなった。このことは、この両者における腫瘍発生の機序が異なることを示唆するものと考えられる。なお、aHCCにおけるGPC3の

発現頻度には報告者による差が大きいことが特徴である。欧米からの報告では GPC3 の発現頻度が高い傾向にあり、GPC3 が aHCC の腫瘍マーカーとして広く認識されているが、アジアではウイルス性肝炎が基盤となる HCC が多く、そのため GPC3 の発現に影響を与えている可能性がある。欧米では、アルコール性肝障害や非アルコール性脂肪性肝疾患が肝細胞癌の主な原因となっており、これが発現の地域差を生む一因と考えられる。このような地域差は、肝細胞癌の発生機序や進展における分子レベルの違いを反映している可能性があり、治療法の選択においても重要な意味を持つであろう。

結論

本研究は、小児肝細胞性腫瘍と成人肝細胞癌の生物学的特性の違いを明らかにし、GPC3 の発現が小児腫瘍の特徴的なマーカーであることを示唆した。これにより、小児および成人の肝細胞性腫瘍に対する異なる治療アプローチの必要性が浮き彫りになった。今後の研究では、これらの特性を基にした新たな治療法の開発が期待される。