

論文審査の要旨

報告番号	総研第 57 / 号	学位申請者	南 幸次
審査委員	主査	井戸 章雄	学位 博士 (医学)
	副査	原 博満	副査 古川 龍彦
	副査	橋口 照人	副査 武田 泰生

Prognostic Significance of CD68, CD163 and Folate receptor beta Positive Macrophage in Hepatocellular Carcinoma (肝細胞癌における CD68、CD163 ならびに葉酸レセプター β 陽性マクロファージの予後的意義)

癌と炎症は密接に関連している。その中でもマクロファージと癌の発生・進展の関連は多くの報告がある。マクロファージは M1、M2 に分類され、また腫瘍の促進と関連するマクロファージは腫瘍随伴マクロファージ (tumor associated macrophages: 以下 TAMs) として知られている。今回マクロファージマーカーである CD68、CD163、葉酸レセプター β (以下 FR β) を用いて、肝細胞癌におけるマクロファージの発現と臨床病理学的因子に関して検討した。1996 年から 2002 年までに当科で手術が施行された初発肝細胞癌 (以下 HCC) 105 例の組織標本を用いて免疫組織学的染色を行い、臨床病理学的因子との関連を検討した。

その結果以下の知見を得られた。

- 1) CD68 陽性細胞と CD163 陽性細胞の発現は正の相関を示した ($P < 0.001$)。
- 2) CD68 はステージ 4 の患者や、肉眼型では予後が良いとされる単純結節型以外で有意に高発現を示した。CD163 は腫瘍径 3.5 cm 以上ならびに低分化型 HCC で有意に高発現を呈した。
- 3) ステージ 4 や腫瘍マーカーである des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) 高値、血管侵襲陽性、肝内転移などの予後不良因子を認める症例で CD163/68 の比が低い傾向であった。
- 4) FR β 発現と臨床病理学的因子に有意な相関は認めなかった。
- 5) CD68、CD163、FR β 発現と予後の解析では、それぞれ overall survival (以下 OS) と Recurrence-free survival (以下 RFS) で有意な差は得られなかった。
- 6) CD163/68 比を用いた検討では、CD163/68 比が 1 未満の症例で RFS では差を認めなかったが、OS は短い結果であった。

本研究では、HCC における CD68 および CD163 の高発現と腫瘍の悪性度の関連が示唆され、マクロファージの高発現が HCC の悪性度と関連することが示された。一方で CD68、CD163 の発現比、すなわち M1、M2 マクロファージの発現比においては他の報告と異なる結果であった。また M2 マクロファージマーカーとして報告のある FR β についても、本研究では有意な結果は得られなかった。このことは、TAMs が単に M1 や M2 という表現型ではなく多様性をもつ可能性を示している。また、FR β 発現は腫瘍特異的なものではなく炎症過程と関連する可能性が示唆された。このように本研究においては、HCC における TAM と腫瘍微小環境の関係には多様性が存在し、その解明には更なる検討が必要であることが示された。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。