

別記様式第 6 号 (第 16 条第 3 項, 第 25 条第 3 項関係)

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	濱岡 道則
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Clinical significance of glypican-3-positive circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma patients: A prospective study (肝細胞癌患者における Glypican-3 陽性循環腫瘍細胞の臨床的意義)			
論文審査担当者			
主 査	教授	茶山 一彰	印
審査委員	教授	有廣 光司	
審査委員	講師	仙谷 和弘	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肝細胞癌の治療として肝切除は根治が望める治療法であるが、肝切除後も残肝内に高率に再発する。さらに、これらの再発のうち約 3 割は術後 1 年以内に再発するとされ、術後早期の再発は予後不良因子でもある。門脈侵襲を伴う肝細胞癌は、たとえそれが顕微鏡的門脈侵襲 (microscopic portal vein invasion; mPVI) であっても術後早期再発のリスクとされている。このような門脈侵襲を伴う肝細胞癌の肝切除は系統的な肝切除が望ましいとされるが、mPVI の術前診断は困難であり、これを予測する新たなバイオマーカーが求められている。血中循環腫瘍細胞(Circulating Tumor Cell; CTC)は原発腫瘍あるいは転移腫瘍から血中へ流出した癌細胞であり、多くの癌腫で予後因子、治療標的因子などのバイオマーカーとして有用性が期待されているものの、肝細胞癌患者における CTC の臨床的意義は明らかでない。</p> <p>Glypican-3 (GPC3)は GPI アンカーを介して細胞膜に結合しているヘパラン硫酸プロテオグリカンファミリーの 1 つで、増殖に関与していると考えられている。GPC3 は肝細胞癌において 70~90%に高発現する一方で、肝良性腫瘍や肝硬変では発現は認められない。また、肝細胞癌の分化度が低下しても GPC3 は発現し、さらに GPC3 の発現は予後不良であるとされる。これらのことより GPC3 は肝細胞癌の診断や予後因子に有用であるとされているが、GPC3 を標的とした CTC の検出およびその有用性の報告はない。本研究は GPC3 を標的とした CTC の新たな検出方法の確立およびその有用性について検討した。</p> <p>対象は肝細胞癌に対して過去に治療歴がなく、遠隔転移や肉眼的門脈侵襲のない患者のうち、肝切除を行った 85 症例である。手術直前にこれらの患者の末梢血 8ml を採取し、密度勾配遠心沈殿法後に抗 GPC3 モノクローナル抗体および磁気ビーズを用いて positive selection により GPC3 陽性細胞を回収した。その後フローサイトメトリーで解析を行い、白血球マーカーである CD45 が陰性、赤血球マーカーである CD235a が陰性かつ GPC3 陽性の生細胞を CTC と見做した。検出された CTC 数と臨床病理学的因子について検討を行った。</p> <p>対象症例において検出された CTC 数の中央値は 3 個(0 - 27)であった。ROC 曲線を用いて、mPVI 検出のための CTC のカットオフ値を 5 個に設定した。CTC5 個以上の群(n=33)と CTC5 個未満の群(n=52)の 2 群に分けて比較検討を行ったところ、CTC5 個以上の群は有意に腫瘍径が大きく(p=0.012)、腫瘍数が多く(p=0.026)、腫瘍被膜を有する症例(p=0.004)、mPVI を有する症例(p<0.001)、肝静脈侵襲を有する症例(p=0.020)、低分化肝細胞癌症例(p=0.013)が有意に多かった。多変量解析を用いて mPVI の予測因子の解析を行ったところ、CTC 5 個以上(odds ratio: 14.60; 95% CI: 3.27-106.14; p < 0.001)と AFP 60 ng/mL 以上(odds ratio: 9.35; 95% CI: 1.68-76.88; p = 0.010)が独立した予測因子であった。CTC5 個以上の症例は CTC5 個未満の症例に比べ有意に無再発生存期間</p>			

($p=0.015$)、全生存期間($p=0.047$)が短かった。

本研究による CTC 検出方法は、現在肝細胞癌の診断で広く使用される GPC3 を標的とした新規の方法である。肝細胞癌患者における GPC3 陽性 CTC は術前診断が困難である mPVI を高い感度と特異度をもって予測する因子であること、術後予後不良であることを予測する因子であることが示された。

以上の結果から、本論文は、今後の肝細胞癌治療の進歩に貢献する内容であり、高く評価できる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。