

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	川 井 田 み ほ
主 論 文 題 名				
Diffuse and canalicular patterns of glypican-3 expression reflect malignancy of hepatocellular carcinoma (グリピカン3の全周性膜染色像と毛細胆管様染色像は肝細胞癌の悪性度を反映する)				
(内容の要旨)				
<p>Glypican-3 (GPC3) はGPIアンカーを介し細胞膜に結合するヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種で、胎児肝とおよそ7割の肝細胞癌に発現するが、成人肝には発現がみられない。この高い陽性率から肝細胞癌の病理診断にGPC3の免疫組織染色が汎用されており、様々な染色像を示すことが知られているが、その意義は十分に検討されているとはいえない。今回、慶應義塾大学病院にて切除された134例の肝細胞癌検体を用い、GPC3の免疫組織染色を行った。GPC3陽性または陰性の症例間において予後に有意差は見られなかったため、GPC3染色像を基に症例の細分化を試みた。癌細胞の細胞膜において全周性にGPC3が陽性となる染色像と、毛細胆管様に陽性となる染色像のふたつに着目し、各症例における優占的なGPC3染色像により症例を細分化したところ、全周性の染色像を示す症例は術後に再発しやすく、毛細胆管様の染色像を示す症例は術後生存率が高かった。これら染色様式と臨床病理学的因子との相関解析を行ったところ、全周性の染色像を示す症例は、低分化な組織像を示し、血清α-フェトプロテイン (AFP) 値が高く、脈管侵襲が多い傾向がみられた。その一方、毛細胆管様の染色像を示す症例では、高分化な組織像を示し、血清AFP値が低い傾向がみられた。さらに、GPC3染色様式と肝細胞癌分類マーカー発現との比較解析を行ったところ、全周性膜染色像は胆管・幹細胞マーカー (keratin 19 / sal-like protein 4 / epithelial cell adhesion molecule) の発現と相関する一方、毛細胆管様染色像は肝細胞癌のWNTシグナル活性化マーカー (glutamine synthetase / β-catenin) の発現と相関した。β-catenin遺伝子変異をもつ肝細胞癌で過剰発現することが知られているLeucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (LGR5) を肝細胞癌細胞株に導入したところ、GPC3 mRNAの発現低下がみられた。そのLGR5導入細胞を免疫不全マウスに移植し形成させた腫瘍は、コントロール細胞の形成する低分化で全周性GPC3染色像を示す腫瘍と異なり、高分化で、毛細胆管様のGPC3染色像を示した。この結果は臨床検体におけるGPC3染色像の特徴と矛盾しないことから、肝細胞癌の発癌に関与するWNTシグナルがGPC3発現にも関与している可能性が示唆された。</p> <p>以上の知見は、全周性や毛細胆管様といったGPC3の異なる染色像を認識することの重要性を示すものであり、それらは肝細胞癌の異なる発癌機構や悪性度を反映するものであろう。</p>				