

学位論文抄録

肝内胆管癌と肝星細胞の相互作用に関する研究
(Role of hepatic stellate cells in intrahepatic cholangiocarcinoma)

岡部 弘尚

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

安東 由喜雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻病態情報解析学

学位論文抄録

【目的】腫瘍間質のmyofibroblastまたはCancer associated fibroblasts (CAF) は、腫瘍の増殖・浸潤・転移・血管新生を促進させ、癌の治療標的としての研究が進められている。膵癌では、膵星細胞は癌間質において活性化し、myofibroblastへと分化し、癌の進行に関与することが知られているが、肝星細胞の肝癌、特に肝内胆管癌における存在やその意義は明らかでない。肝内胆管癌におけるmyofibroblastの関連性、肝星細胞の存在を調べ、*in vitro*, *in vivo*における胆管癌と肝星細胞の関連性とその相互作用に関わる因子を検討した。

【方法】1. 肝切除を施行した肝内胆管癌46例のサンプルを用いた。Myofibroblastの評価として α -smooth muscle actin (α SMA)にて免疫染色を行い、臨床病理学的因子や予後との関連を調べた。2. 星細胞のマーカーとして知られる α SMA, glial fibrillary acidic protein (GFAP)、desminの発現を、ICCの凍結組織で確認した。3. 胆管癌細胞株(HuCCCT-1, RBE)と肝星細胞株(LI90)を用い、それぞれの培養上清(Conditioning medium: CM)を準備し、*in vitro*, *in vivo*での両者の癌の進展における相互作用を調べた。4. 相互作用に関与する因子についてサイトカインアレイを用いて検索した。

【結果】1. ソフト解析による、肝内胆管癌における α SMAの発現率は0.69-10.6% (中央値5.19%)であった。 α SMA高発現群は低発現群に比べて、女性・組織学的脈管浸潤を有意に多く認め、 α SMA高発現群は累積生存率、累積無再発生存率ともに低発現群より有意に不良であった。多変量解析において、 α SMA高発現($p=0.0045$)とリンパ節転移陽性($p=0.0127$)は独立予後不良因子であった。2. 肝内胆管癌間質に α SMAとGFAPまたはDesminの共発現細胞を認め、これらは肝星細胞由来のmyofibroblastと考えられた。3. 胆管癌細胞株のCMによってLI90は活性化され、その増殖能はCM濃度依存性に増加した。3. 星細胞のCMによって、胆管癌細胞株2種で、細胞増殖・浸潤能はCM濃度依存性に増加し、細胞内シグナルのMAPK、Akt経路の活性化がみられた。4. LI90のCMによって、抗癌剤に対するアポトーシスの抑制効果が得られた。5. 癌細胞と星細胞の相互作用により、チューブ形成が促進された。6. *In vivo*において、星細胞は胆管癌細胞の腫瘍形成を促進させた。7. 両者の相互作用に関わる因子として、 $IL1\beta$ が同定された。

【考察】肝内胆管癌においてmyofibroblastはその予後に関与し、由来細胞として肝星細胞が考えられた。しかし、ヒトにおいて肝星細胞を特定する優れたマーカーは乏しく、その検出には今後のさらなる研究が必要である。癌と炎症といった観点から $IL1\beta$ は他の癌においても注目されており、今後CAFをターゲットとした治療標的として期待できる因子であると考えられる。

【結論】肝星細胞は肝内胆管癌において、myofibroblastとして癌の進展に寄与している可能性がある。