

## 岡部 弘尚 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

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)

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る。膀胱癌では膀胱星細胞は、癌間質において活性化されて Myofibroblast へと分化し、癌の進行に関与することが知られている。本研究は肝内胆管癌 (ICC) における Myofibroblast の意義と肝星細胞の存在を調べ、*in vitro* および *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することを目的として行われた。

肝切除を施行した ICC 46 例の検体を用いて  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) の免疫染色により Myofibroblast を検出したところ、ICC における  $\alpha$ SMA の発現率は 0.69-10.6% (中央値 5.19%) であった。 $\alpha$ SMA 高発現群は低発現群と比べて、女性と組織学的脈管浸潤に有意な相関を認め、 $\alpha$ SMA 高発現群は累積生存率と累積無再発生存率が共に低発現群より有意に不良であった。多変量解析により、 $\alpha$ SMA 高発現とリンパ節転移陽性は、独立予後した不良因子であった。肝星細胞マーカーである  $\alpha$ SMA、Grial fibrillary acidic protein (GFAP) および Desmin の発現を、ICC の凍結組織で確認したところ、ICC 間質に  $\alpha$ SMA と GFAP または Desmin の共発現細胞を認め、この結果から Myofibroblast は肝星細胞由来と考えられた。次に胆管癌細胞株と肝星細胞株を用い、それぞれの培養上清 (Conditioning medium: CM) を準備し、*in vitro* ならびに *in vivo* において、両者の相互作用を調べたところ、胆管癌細胞株の CM によって肝星細胞株は活性化され、その増殖能は CM 濃度依存性に増加した。逆に肝星細胞の CM により 2 種類の胆管癌細胞株で、細胞増殖と浸潤能が CM 濃度依存性に増加し、細胞内シグナルの MAPK、Akt 経路の活性化が認められた。肝星細胞株の CM により抗癌剤に対するアポトーシスが抑制され、癌細胞と肝星細胞との相互作用により血管内皮細胞のチューブ形成が促進された。*in vivo* において、肝星細胞は胆管癌細胞の腫瘍形成を促進させ、両者の相互作用に関わる因子として CXCL5 が同定された。以上より、ICC における Myofibroblast の出現は ICC の予後不良と相関し、Myofibroblast が肝星細胞に由来する可能性が示された。

審査では、1) 肝星細胞株の樹立法、2) Myofibroblasts の特徴、3) *in vitro* 実験系と *in vivo* 現象との関連、4) 免疫組織化学的解析における定量法の妥当性、5) CXCL5 産生細胞、6) サイトカインアレイ解析と質量分析の結果の整合性、7) 細胞の増殖、移動および分化を誘導する分子、8)  $\alpha$ SMA のバイオマーカーとしての有用性、9) 今回の観察と他の細胞増殖関連分子との相互関係、などについての質疑がなされ、申請者よりの確かな回答がなされた。

本研究は、肝内胆管癌において肝星細胞が myofibroblast に分化して、癌の進展に寄与している可能性を示したものであり、優れた研究として学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審 査 結 果

学位申請者名： 岡部 弘尚

専攻分野： 消化器外科学

学位論文名：

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)

指導教員名： 馬場 秀夫 教授, 安東 由喜雄 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23年 2月 7日

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査委員 消化器内科学担当教授

石井 裕

審査委員 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬