

論文内容要旨

論文題目

結腸直腸癌における Heme oxygenase-1 発現マクロファージの検討

責任講座： 病理診断学 講座
氏名： 木村 真五

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景と目的】 ヘムオキシゲナーゼ-1 (heme oxygenase-1; HO-1) は、ヘム異化作用のための律速酵素であり、ビリベルジン、一酸化炭素および遊離鉄を生成し、これらの代謝産物は細胞保護効果を発揮する。多くの癌は、健常組織よりも高い頻度で HO-1 を発現し、この高発現は癌患者の予後と関連する。しかし、HO-1 の発現は癌細胞だけでなく、癌間質内のマクロファージにおいても検出される。本研究の目的は、結腸直腸癌の腫瘍先進部における HO-1 発現マクロファージの出現頻度と臨床病理学的パラメーターとの相関性を明らかにすることである。

【材料及び方法】 2005 年から 2015 年に根治手術を受けた病期IIおよびIIIの結腸直腸癌患者 101 人を対象とし、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片を抗 CD68 および HO-1 モノクローナル抗体で免疫染色した。腫瘍先進部を観察し、より多数の CD68 陽性細胞を有する 3 つの視野を確認し、HO-1 免疫染色標本における同一視野を顕微鏡画像として取り込み、解析ソフトで陽性細胞数を測定した。HO-1 陽性細胞数で HO-1 陰性群と HO-1 陽性群に分けた。さらに、結腸直腸癌組織における HO-1 mRNA 発現の有無を逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で検証した。

【結果】 CD68 と HO-1 陽性細胞はともに腫瘍先進部に多く認められた。結腸直腸正常組織と癌組織において HO-1 mRNA の発現が確認された。HO-1 陰性群のうち 34 例がリンパ節転移陰性で、47 例がリンパ節転移陽性であった。これに対し、HO-1 陽性群のうち 3 例のみがリンパ節転移陰性で、リンパ節転移陽性が 17 例であった。これらの 2 群間に有意差があり、HO-1 陽性群ではより多くのリンパ節転移が見られた ($p < 0.05$)。無病生存期間は、HO-1 陰性群で 4.09 年、HO-1 陽性群では 2.44 年で、多数の HO-1 発現マクロファージを有する患者において有意に短かった ($p < 0.05$)。しかし、Cox 比例ハザード回帰モデルで HO-1 陽性群は独立した因子とはなり得なかった。

【結論】 本研究で、結腸直腸癌の腫瘍微小環境における HO-1 発現マクロファージと臨床病理学的パラメーターとの相関性が初めて検討され、その発現はリンパ節転移陽性及び無病生存期間の短縮と関連することが明らかになった。このことは既報の癌細胞における HO-1 発現の報告とは異なり、マクロファージにおける HO-1 発現の意義を理解するためのデータを提示した。

平成 30 年 1 月 18 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：木村 真五

論文題目：結腸直腸癌における Heme oxygenase-1 発現マクロファージの検討

審査委員：主審査委員

浅尾 裕信



副審査委員

石澤 賢一



副審査委員

山川 光徳



審査終了日：平成 30 年 1 月 12 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) はヘム異化のための酵素であり、脾臓、肝臓、骨髄等で高発現する。しかし、多くの癌組織でも健常組織より高い発現を示し、その高発現は癌患者の予後と関連することが知られている。さらに、HO-1 は癌組織内の癌細胞のみならず、癌間質内のマクロファージにも検出されることが報告されているが、癌の進展や癌患者の予後など、HO-1 発現マクロファージの臨床的な意義は不明である。

申請者は、根治手術を受けた病期ⅡおよびⅢの結腸直腸癌患者の固定標本 101 例を用い、腫瘍先進部における HO-1 発現マクロファージ数を免疫染色法により解析し、以下の結果を得た。

- 1) HO-1 発現マクロファージの検出数が多い患者群 (HO-1 陽性群) では、少ない患者群 (HO-1 陰性群) よりリンパ節転移の陽性率が有意に高かった。
- 2) HO-1 陽性群では、HO-1 陰性群より無病生存期間が有意に短く、予後不良であった。

審査会では、研究テーマである HO-1 や腫瘍浸潤マクロファージについて、より幅広く知識を整理すること、正確な免疫染色データを提示すること、検体の選択方法や免疫染色において HO-1 陽性と判断する際の規準を記載することなど、いくつか指摘事項があったが、対応可能であると考えられた。また、HO-1 陽性マクロファージが腫瘍浸潤マクロファージに占める割合や HO-1 陽性マクロファージの機能評価・解析など、今後検討しなければいけない点はあるものの、本研究の結果は今後の発展が期待され、重要な研究であると考えた。審査会での質疑応答も概ね的確であり、本学位論文審査委員会は本研究論文を博士 (医学) の授与に値すると判定した。

(1, 200字以内)