



Expression of indocyanine green-related transporters in hepatocellular carcinoma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2015-05-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柴崎, 泰 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2812

博士(医学) 柴崎 泰

論文題目

Expression of indocyanine green-related transporters in hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌におけるインドシアニングリーン関連トランスポーターの発現)

論文の内容の要旨

[はじめに]

インドシアニンググリーン (ICG) は、肝機能検査に使用される緑色色素である。術前投与された ICG は、肝細胞癌組織中に残存することが知られており、これを利用した術中ナビゲーションが肝切除時に併施されている。肝細胞癌組織内に貯留した ICG は近赤外線カメラで励起、観察すると、様々なパターンの蛍光を呈するが、その取り込み、排泄メカニズムに関しては不明な点が多い。各種薬剤や生体異物は肝臓で代謝されることは周知だが、この過程で肝細胞への取り込み、排泄を担うのがトランスポーターとよばれる膜タンパクである。肝臓において薬剤の取り込みに関わるトランスポーターとして、organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3)、Na/taurocholate transport protein (NTCP) などが、排泄に関与するものとしては multidrug resistance-associated protein (MRP) 2/3、multidrug resistance p-glycoprotein-3 (MDR3) などが知られている。今回これらトランスポーターの肝細胞癌における発現と ICG 蛍光との関係、および臨床病理学的特徴との関係性を検討した。

[患者ならびに方法]

当院で施行された肝細胞癌手術切除検体 40 例のホルマリン標本を用い、OATP1B3、MDR3 の免疫染色を行った。40 例のうち凍結サンプルとして保存されていた 20 例から、膜タンパクを抽出しウェスタンブロット法による OATP1B3、MDR3 のタンパク定量を行った。すべての症例で術中 ICG 赤外線カメラによる肝細胞癌最大断面の蛍光観察を行った。ホスファチジルコリンの同定のため、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型分析装置を用いた。本研究は、浜松医科大学医の倫理委員会の承認を受けたのち、すべての症例において書面による承諾を得た。

[結果]

40 例中 ICG 蛍光が確認されたものは 39 例あった。40 例中断面の 50% 以上に蛍光を認めるものを ICG high 群 (IH 群: n=20)、それ未満のものを ICG low 群 (IL 群: n=20) とし病理学的因子を検討したところ、IH 群で偽腺管構造、隔壁を有する率が有意に高かった。またウェスタンブロット法によるタンパク定量では、IH 群で OATP1B3 と MDR3 の発現が有意に高かった。また MDR3 の蛍光免疫染色と ICG を蛍光顕微鏡により二重観察すると、偽腺管内、および隔壁近傍の微細胆管内に ICG と共局在する MDR3 が観察された。以上より ICG の取り込みに OATP1B3 が、排泄に MDR3 が強く関与することが分かった。

次に MDR3 免疫染色の染色強度から MDR3 陽性群 (n=28) と陰性群 (n=8) に区

分し、臨床病理学的因子を検討すると、陰性群で腫瘍径、血清中 α フェトプロテイン値が有意に高値であった。さらに予後因子を検討したところ、MDR3 陰性群では無再発生存率、全生存率とも有意に低かった。さらに MDR3 発現と ICG 蛍光強度に相関があったため、ICG 蛍光観察による予後予測が可能か検討したが、ICG の蛍光強度、及び蛍光パターンと予後には関係性を見出せなかった。

MDR3 は細胞膜を形成するリン脂質であるホスファチジルコリンのフリッパーゼとして働き、細胞膜のリン脂質の組成を変化させていることが知られている。そこで MDR3 の発現とホスファチジルコリン組成変化との関係性を調べるため、イメージングマスペクトロメトリーによるホスファチジルコリン分子種の同定を行った。MDR3 陰性群と陽性群ではホスファチジルコリン分子種の組成に変化が見られ、陰性群でホスファチジルコリン 16:0/16:1 やホスファチジルコリン 16:0/18:1 という分子種が有意に上昇していた。

[考察]

肝臓における排泄型トランスポーターの高発現は、様々な癌種において抗癌剤耐性の要因として報告されている。今回 ICG 排泄のトランスポーターの一つとして MDR3 が同定され、MDR3 陰性は肝細胞癌の予後不良因子であることが示唆された。しかし 40 例の検討症例では抗癌剤使用は一例もなく、薬剤耐性とは無関係に MDR3 低発現が予後の悪化を招くと考えられた。一つの原因として MDR3 による細胞膜の脂質構成成分が変化していることがイメージングマスの結果から推定された。当科ではこれまで肝細胞癌におけるホスファチジルコリン分子種組成の変化が、癌の悪性度に寄与するという報告をしてきたが、これに矛盾しない結果であった。

[結論]

ICG の肝臓での取り込みに OATP1B3 が、排泄に MDR3 が強く関与することが分かった。MDR3 の発現低下は肝細胞癌における予後不良因子の一つである。