

氏 名 小 豆 澤 定 史

学位論文題目 The differential expression of perilipin-2 in hepatoblastoma and its association with prognosis (肝芽腫における perilipin-2 の発現の違いとその予後との関連について)

学位論文内容の要旨

研究目的

脂肪細胞における脂質滴のコーティング蛋白質である Perilipin-2/ADRP (Adipose differentiation-related protein) は、乳癌、腎細胞癌、大腸癌において、悪性腫瘍の進展に関与している可能性が示唆されている。本研究では、分化度、代謝等の違いにより異なった組織型を示す、小児腫瘍の肝芽腫について、Perilipin-2 の発現と組織型との関連、Perilipin-2 の発現と予後との関連について調べた。

実験方法

患者の年齢、性別、予後及び病期などの臨床、病理データが収集されている 87 個のヒト肝芽腫病理組織標本検体を使用した。組織型は、胎児性、胎芽性、未分化小細胞性、間葉性の 4 つの組織型を示した。

統計学的な連続変数を平均値±標準偏差で表し、t 検定にて検討した。ピアソンのカイ二乗またはフィッシャーの正確検定のいずれかを用いて比較検討した。単変量解析に Kaplan-Meier 解析、多変量解析に Cox 回帰分析を用いた。P 値が<0.05 の場合、統計学的有意性があると判断した。

実験成績

患者の特徴は、男性が女性を上回り、3 歳以下の小児の割合が大多数であった。臨床的背景は、25.93%で治療前ステージがIVで、26.44%に他臓器転移を認めた。診断後 5 年以内に再発した症例は 22.35%で死亡率は 7.06%であった。組織学的にも胎児性 HB 成分と胎芽性 HB 成分が、それぞれ 79/87 例 (90.80%)、41/87 例 (47.13%) に認められた。Perilipin-2 の発現率をスコア化したところ、0~90%の範囲内で収まり、平均値は 15.11%、中央値は 7%であった。陽性染色パターンは大まかに小胞状 vesicular もしくは顆粒状 granular に分類された。Perilipin-2 の発現率 (%) に関して、胎児性成分が胎芽性成分より有意に高値を示した。(胎児性 : 18.76 ± 20.74 , 胎芽性 : 5.41 ± 6.92 , $p < 0.001$)。また、染色パターンにおいても、胎児性成分は主に小胞状染色パターンが主であり、胎芽性成分では顆粒状染色パターンを多く認めた。

受信者動作特性曲線 (Receiver operatorating characteristic curve, ROC) による検討で、Perilipin-2 の発現率のカットオフ値を最大の Youden' s index に達したところを 12.50%に設定した。このカットオフ値に基づいて、Perilipin-2 の強発現群 (12.50%以

上)と弱発現群(12.50%未満)に分類した。この2群間で臨床的特徴を比較したところ強発現群では、弱発現群に比べて胎児性HBが優勢な病理組織パターンを示した(強発現:25/33, 75.76% vs 弱発現:27/50, 54.00%, $p < 0.05$)。強発現群では他臓器転移の発生率が上昇しているが、多変量ロジスティック回帰分析にて、相関関係は否定された。また、腫瘍転移の有無でPerilipin-2の発現量に有意差は認めなかった。生命予後の関連性については多変量Cox回帰分析にて、Perilipin-2の強発現が、予後良好因子と分かり、一方で腫瘍転移の有無が予後不良因子であることが示された。今回の研究集団では死亡者数が非常に少なかったため、全生存率(overall survival, OS)解析を施行することはできなかった。

総括および結論

本研究において以下の2つの結論が得られた。

1. 4つの組織型のうち、胎児性、胎芽性でPerilipin-2の発現がみられ、特に胎児性で発現率が高かった。胎児性では主に小胞状に染色されるのに対し、胎芽性では主に顆粒状に染色され、Perilipin-2の発現率およびその染色パターンが、肝芽腫の病理組織学的診断分類の有用なマーカーに成り得ることが示された。
2. 多変量Cox回帰分析にて、Perilipin-2の強発現群では、弱発現群に比べ優位に予後が良好であった。

以上より申請者は、小胞状のPerilipin-2染色強発現パターンを呈する胎児性肝芽腫と診断された場合、患者に積極的な術後補助抗がん剤治療は施行せず、経過観察にとどめておくことも一選択肢になるのではないかと考察した。