

【記入例】

Interleukin 8 in human hepatocellular carcinoma correlates with cancer cell invasion of vessels but not with tumor angiogenesis

(肝細胞癌においてインターロイキン8は血管新生よりも血管浸潤に関連している)

血管新生は腫瘍進展に必須な要素の一つで、多くの腫瘍について血管新生因子についての報告がなされてきた。肝細胞癌（以下 HCC）は血流豊富な腫瘍で、血管新生はその発育、進展に密接に関わっていると考えられる。代表的なケモカインである Interleukin-8（以下 IL-8）は、強力な白血球遊走因子であると同時に、血管新生因子として知られ、胃癌、肺癌、前立腺癌においては腫瘍因子や、治療成績との有意な関連性を報告されているが、HCC との関連性は明らかでなく、その臨床的意義については一定の見解を得ていない。そこで学位申請者らは、HCC の臨床検体を用いて IL-8 の発現を測定し、その発現と臨床病理学的因子との関連を比較検討するとともに肝細胞癌細胞に対する IL-8 の作用を *in vitro* で検討した。HCC 切除症例45例を対象とし、IL-8 mRNA の発現を RT-PCR 法により測定した。血管新生の指標としては、抗 CD34 マウスモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的染色を行い、腫瘍内血管数を測定し、腫瘍内血管密度（micro vessel density、以下 MVD）として数量化した。また、培養肝癌細胞（HepG2）に対する IL-8 の効果を判定するために、蛍光標識を用いた proliferation assay、migration assay、fluorometric invasion assay を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) IL-8 発現は、HCC45例中35例（77%）で陽性、10例（23%）で陰性であった。
- 2) 陽性群と陰性群の間で、多くの臨床病理学的因子（年齢、性別、肝炎ウイルス、肝機能、肝障害度、腫瘍径、腫瘍数、肉眼形態、分化度、被膜形成、被膜浸潤、再発頻度および5年生存率）については有意差を認めなかった。しかし、IL-8陽性群では、有意に組織学的脈管浸襲陽性例が多く、さらに、Stage I、II 症例よりも Stage III、IV 症例が多く認められた。MVD と臨床病理学的因子との関連は認めなかった。
- 3) IL-8陽性発現の有無と MVD との間には有意な関係は認められなかった。
- 4) HepG2細胞の増殖能に対しては、IL-8は有意な影響を与えなかった。
- 5) 一方、IL-8は HepG2の遊走能・浸潤能を有意に亢進させ、またその遊走能は中和抗体にて有意に抑制された。

HCC における IL-8 の発現は高頻度に観察され、病期（Stage）進行にしたがって IL-8 の発現頻度は高くなっていった。その発現は腫瘍進展に付随する血管新生よりも、むしろ脈管浸潤に代表されるような腫瘍細胞浸潤能などの悪性所見に関与していた。この作用は中和抗体を用いて抑制されることから、HCC 進展に対する抗 IL-8 療法の有用性が示唆された。また、本研究で IL-8 は癌細胞の遊走、浸潤を促進する因子であることは示されたが、その一方で IL-8 は強力な好中球遊走刺激能をもつ非常に多機能な炎症性サイトカインであり、炎症と癌浸潤を繋ぐ一つの重要な因子と考えられ、今後抗炎症、抗腫瘍進展治療の追求が必要な分野である。

本研究は、肝細胞癌における IL-8 の発現と臨床病理学的因子の関連を検討したものであり、その結果 IL-8 の発現は、血管新生でなく脈管浸潤、Stage に関係することが示され、また IL-8 が癌細胞自身の遊走能、浸潤能を促進すること、さらにその働きは中和抗体で抑制されることを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。