

(20)

氏名(生年月日)	タニ 谷 合 麻 紀 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第229号
学位授与の日付	平成5年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma: Relationship to histological grade</b> (PCNAによる肝細胞癌増殖能に関する免疫組織学的検討—組織学的異型度との関連を中心に—)
論文審査委員	(主査) 教授 小幡 裕 (副査) 教授 笠島 武, 内山 竹彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 目的

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) は、DNA ポリメラーゼ- $\beta$  の補助蛋白質であり、細胞周期のG1後期からS期にかけ合成され、増殖細胞の核内に認められる。肝細胞癌(HCC)の細胞増殖活性を知る目的で、PCNAによる免疫組織学的検討を行った。

#### 対象および方法

外科的に切除されたHCC 20例の肝組織を対象とした。厚さ $3\mu\text{m}$ に薄切した10%ホルマリン固定パラフィン包埋切片に、抗PCNAマウスモノクローナル抗体(50倍希釈)を一次抗体として酵素抗体ABC法にて免疫染色を行った。

1) PCNA陽性率は、任意の500個以上の細胞中の陽性細胞数を算定し百分率で示した。免疫染色標本の連続切片をH-E染色し、Edmondson & Steinerの分類にて4群に分類し、各群間のPCNA陽性率を比較検討した。

2) PCNA陽性率を算出したそれぞれの部位において、H-E染色標本の同部位の顕微鏡写真(拡大率800倍)を測定資料とし、画像解析機(MOP-VIDEOPLAN, KONTRON社)にてnucleocytoplasmic ratio (N/C比)を計測した。

3) 免疫染色とH-E染色の連続切片標本を比較し、特徴的な組織所見を呈した部位でのPCNA陽性細胞の局在を検討した。

#### 結果

1) PCNA陽性率は、Edmondson I (Ed I) では平均10.3%(1.4~23.0%)であったが、とくに早期HCC症例(腫瘍径2cm以下、被膜形成なし、細胞異型ごく軽度)では陽性細胞はほとんど認められなかった。Ed IIでは平均25.5%(7.8~48.9%)、Ed III平均28.4%(3.7~65.3%)、Ed IV平均41.5%(19.0~65.0%)、PCNA陽性率は細胞異型の進行に伴い有意に増加していた。

2) N/C比の増大とPCNA陽性率は直線回帰にて正の相関を示した。

3) 組織内でのPCNA陽性細胞の局在については、nodule in nodule型腫瘍の内側の結節、腫瘍の被膜外浸潤部、門脈内腫瘍塞栓部などで多くの陽性細胞が認められた。

#### 考察

HCCでは細胞異型が進行しN/C比が高くなるにつれ、高い増殖活性を有していることが明らかにされた。PCNA陽性細胞の局在から、腫瘍先進部での増殖活性の増大、腫瘍結節内のより高い増殖能の高いクローン群から腫瘍が進展していくHCCの段階的な進行様式が推測された。

#### 結論

HCCでは、細胞異型の進行、N/C比の増大につれ、高い増殖活性を有していた。

PCNA の出現様相が腫瘍の増殖活性を反映することから、臨床的に HCC の進展を予測する指標となりうることが示唆された。

## 論文審査の要旨

肝細胞癌 (HCC) は病理組織学的に異型度により 4 群に分類されており、それらは増殖能にも差異が認められる。

本論文は、HCC の細胞増殖活性を知る目的で、切除組織 (20 例) を用いて増殖細胞核内に存在する proliferating cell nuclear antigen (PCNA) を免疫組織学的に検索したものである。PCNA 陽性率は細胞異型度の進行に伴い有意に増加し、とくに腫瘍先進部における増殖活性の増強、また同一腫瘍結節内に活性の高いクローン群が検出されたことなどから、PCNA の出現パターンは、HCC 進展様相予測の指標となり得ることを明らかにしたものである。学術的に価値ある論文と認める。

### 主論文公表誌

Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma: Relationship to histological grade (PCNA による肝細胞癌増殖能に関する免疫組織学的検討—組織学的異型度との関連を中心に—)  
Journal of Gastroenterology and Hepatology  
Vol. 8 No. 5 印刷中 (1993 年発行)

### 副論文公表誌

- 1) 特発性門脈圧亢進症類似の肝線維症に発生した肝血管肉腫と肝細胞癌の重複腫瘍の 1 例. 肝臓 33 (8): 662-627 (1992) 谷合麻紀子, 富松昌彦, 石黒典子, 他 8 名
- 2) 特発性門脈圧亢進症として経過を観察されていた中年女性の先天性肝線維症の 1 例. 肝臓 33 (8): 643-648 (1992) 小島原典子, 橋本悦子, 谷合麻紀子, 他 4 名
- 3) アルコール性肝障害における C 型肝炎ウイルスの関与—数量化を用いた組織学的診断の試みについて—, 「肝臓病の臨床—トピックスと展望—」中外医学社: 88-91 (1992) 小林潔正, 橋本悦子, 谷合麻紀子, 他 3 名
- 4) 特発性門脈圧亢進症—診断・病因に関する検討—, 現代医療 25 (1): 249-253 (1993) 徳重克年, 谷合麻紀子, 小幡 裕, 他 8 名
- 5) Prevalence of primary sclerosing cholangitis and other liver diseases in Japanese patients with chronic ulcerative colitis (日本の潰瘍性大腸炎患者における原発性硬化性胆管炎他の肝病変についての検討), Gastroenterol Hepatol 8: 146-149 (1993) Hashimoto E, Ideta M, Taniai M 他 5 名