

# 学位論文要旨

## 研究題目

Immunohistochemical characterization of cancer-associated fibroblasts at the primary sites and in the metastatic lymph nodes of human intrahepatic cholangiocarcinoma  
(肝内胆管癌原発および転移リンパ節内繊維芽細胞の免疫組織学的検討)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系

肝胆膵外科学 (指導教授 藤元 治朗)

氏名 伊藤 礼

【背景】肝内胆管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC) 間質に存在する癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblasts: CAFs) の分子マーカーを用いた characterization およびその Cell Source に関する報告はない。

【目的】肝線維化に関わる門脈域周囲線維芽細胞 (Portal fibroblasts: PFs)、類洞周囲に存在する肝星細胞 (Hepatic stellate cells: HSCs) および骨髄由来 fibrocyte (Bone marrow-derived fibrocytes: BMDFs) の分子マーカーを用いた免疫染色にて ICC 原発巣の CAFs (ICC-CAFs) および転移リンパ節における CAFs (Met-LN-CAFs) の characterization を行い、その Cell Source について検討した。

【方法】2005年～2014年に ICC の診断で肝切除を行った 46 例の癌部組織と 10 例の転移リンパ節組織を対象とした。CAFs の存在は  $\alpha$  SMA 染色にて同定した。PDGFR $\beta$  (PFs/HSCs), Thy-1, fibulin-2 (PFs), fascin (HSCs) の免疫染色を行い、ICC-CAFs, Met-LN-CAFs の characterization を行った。 $\alpha$  SMA および fascin と他の分子マーカーとの共在は蛍光二重免疫染色にて、BMDFs の存在は CD34, CD45 および  $\alpha$  SMA の三重免疫染色にて検討した。

【結果】原発巣に多くの  $\alpha$  SMA+細胞、PDGFR $\beta$ +細胞、Thy-1+細胞、fibulin-2+細胞を認めた。蛍光二重免疫染色で  $\alpha$  SMA と PDGFR $\beta$ , Thy-1 および fibulin-2 が共在したことから、ICC-CAFs の分子発現形式は PFs と類似していると考えられた。間質の一部に fascin+細胞を認める症例が存在したが、二重免疫染色で  $\alpha$  SMA, PDGFR $\beta$ , fibulin-2, Thy-1 と共在したことから、HSCs および PFs 両細胞のマーカーを発現している CAFs の存在が考えられた。また、三重免疫染色で少数の細胞 (<1%) に  $\alpha$  SMA+CD34+CD45+細胞を認め、BMDFs の ICC-CAFs への関与も考えられた。転移リンパ節の Micrometastasis 病変では、実質浸潤部に少数の  $\alpha$  SMA 陽性細胞を認めたが、リンパ洞内の癌細胞集塊内には認めなかった。Macrometastasis 病変の間質では多くの  $\alpha$  SMA+細胞、PDGFR $\beta$ +細胞、Thy-1+細胞を多く認めたが、fibulin-2+細胞および fascin+細胞は認めず、ICC-CAFs の分子発現形式と異なっていた。

【結論】ICC-CAFs の多くは PFs の分子発現形式と類似していたが、一部に HSCs と PFs の両細胞の分子発現形式や BMDFs の分子発現形式と類似しているものが存在し、PFs や BMDFs の ICC-CAFs への関与が考えられた。転移リンパ節にも多くの Met-LN-CAFs が存在したが、分子発現形式が ICC-CAFs と異なっており、リンパ節内の線維芽細胞の Met-LN-CAFs への関与が考えられた。