

Vascular endothelial growth factor, its receptor Flk-1, and hypoxia inducible factor-1  $\alpha$  are involved in malignant transformation in dysplastic nodules of the liver

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中村, 功一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/19240">http://hdl.handle.net/2297/19240</a>

学位授与番号	甲第 1883 号		
学位授与年月日	平成 19 年 6 月 30 日		
氏 名	中村 功一		
学位論文題目	Vascular endothelial growth factor, its receptor Flk-1, and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ are involved in malignant transformation in dysplastic nodules of the liver (VEGF とその関連分子の発現は、肝細胞癌の前癌病変の悪性転化に関与している)		
論文審査委員	主 査	教 授	金子 周一
	副 査	教 授	大井 章史
			太田 哲生

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

Dysplastic nodule(DN)は肝細胞癌(HCC)の前癌病変と考えられ、肝細胞癌の多段階発癌における血行動態の変化は類洞毛細血管化と異常筋性血管出現に反映されると考えられる。本研究では癌化に伴う血管の変化を VEGF とその受容体(Flt-1、Flk-1)、HIF-1 $\alpha$ 、CD34、 $\alpha$ -SMA に関し、DN20 例、HCC36 例の外科切除標本を用いて検討した。まず各分子の発現を免疫組織化学的に検討した。CD34 陽性の毛細血管化した類洞内皮細胞は HCC ではびまん性に、DN では主に門脈域周囲に認められた。DN の CD34 陽性細胞をカウントし門脈域周囲とそれ以外の領域で Microvessel density(MVD)を比較すると有意に門脈域周囲で高かった。DN における門脈域周囲を中心とした領域の毛細血管化はその範囲から A；限局性分布群、B；帯状分布群、C；広範囲分布群に分類され、こうした毛細血管化領域は特に A 群に比べ B 群や C 群で有意に MVD、間質浸潤、鍍銀線維消失に強い相関を認めた。VEGF は DN や HCC の腫瘍性肝細胞にびまん性に発現し DN より HCC で発現レベルが高い傾向にあったが有意差はなかった。DN では門脈域周囲の毛細血管化した領域において Flk-1 は毛細血管化した類洞内皮細胞に、HIF-1 $\alpha$  は腫瘍性肝細胞に発現を認めた。内皮細胞の Flk-1 発現レベルと腫瘍性肝細胞の HIF-1 $\alpha$  発現レベルはいずれも DN より HCC で有意に高かった。DN、HCC いずれも Flt-1 発現は認めなかった。8 例の HCC 外科切除標本凍結切片から得た RNA を用い RT-PCR、real-time PCR、In-situ hybridization を施行し mRNA レベルでの各分子の発現を検討した。RT-PCR では全例で VEGF、Flk-1、HIF-1 $\alpha$  の発現を認め Flt-1 は非常に弱い発現を 2 例に認めるのみであった。全例で発現を確認した VEGF、Flk-1、HIF-1 $\alpha$  に関して real-time PCR で mRNA 発現レベルを定量すると、全ての分子マーカーでコントロール群より有意に発現レベルが高かった。In-situ hybridization でも免疫染色結果に一致して各マーカーのシグナルを確認した。結論として DN の毛細血管化領域と異常筋性血管増加は DN の早期の悪性転化を表すものと考えられ、これらの領域に VEGF、Flk-1、HIF-1 $\alpha$  の発現レベルが上昇することが、類洞毛細血管化や異常筋性血管増加に関与すると考えられた。本研究は肝細胞癌における血管の変化を分子生物学的に検討した重要な論文であると評価した。