

Ephrin-A1 expression contributes to the malignant characteristics of α -fetoprotein producing hepatocellular carcinoma

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14688

学位授与番号	甲第 1712 号
学位授与年月日	平成 17 年 6 月 30 日
氏 名	飯田 宏
学位論文題目	Ephrin-A1 Expression Contributes to the Malignant Characteristics of α -Fetoprotein-Producing Hepatocellular Carcinoma (Ephrin-A1 発現は AFP 産生肝細胞癌の悪性特質に寄与する)
論文審査委員	主 査 教 授 高倉 伸幸 副 査 教 授 中沼 安二 中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

α -Fetoprotein (AFP) は、肝癌の診断に重要な腫瘍マーカーであり、AFP 高値の肝癌症例の生命予後は不良である。これまでに著者らは、cDNA マイクロアレイによるヒト肝癌細胞株の遺伝子発現プロファイリングを行い、AFP 産生肝癌培養細胞株において特徴的に発現している血管新生因子 ephrin-A1 を同定した。そこで本研究では、ヒト肝癌組織における ephrin-A1 の発現とその生物学的意義について検討し、以下の結果を得た。

1. 外科的に切除された肝癌合併肝硬変患者 20 例の癌部/非癌部組織を用いて ephrin-A1 の発現を検討したところ、ephrin-A1 は正常肝組織、肝硬変、肝癌へと進行するに従い増加し、その発現量は AFP の発現量と強く相関していることが示された。
2. cDNA マイクロアレイを用いた肝癌培養細胞株の検討では、ephrin-A1 により AFP が誘導されることが明らかとなり、肝細胞癌における AFP 誘導の機序の一つに ephrin-A1 が関与している可能性が示唆された。
3. ephrin-A1 の細胞増殖能に関する検討では、アンチセンスオリゴによる ephrin-A1 の発現抑制により、ephrin-A1 を過剰発現する Huh7 細胞では細胞増殖が有意に抑制され、反対に ephrin-A1/Fc キメラ融合蛋白の添加により、ephrin-A1 発現の弱い HLE 細胞では有意な細胞増殖が認められた。これらの結果から、ephrin-A1 が肝癌培養細胞株に対して細胞増殖促進に働くことが示された。
4. 肝癌培養細胞株を用いた cDNA マイクロアレイの検討から、ephrin-A1 により cell cycle 関連因子 (p21)、angiogenesis 関連因子 (thrombospondin-1)、および cell-cell interactions 関連因子 (matrix metalloproteinases-2) の発現が誘導されることが明らかとなり、ヒト肝癌臨床サンプルにおいても上記遺伝子の発現が活性化していることが示された。

以上、本研究は、AFP 産生肝癌患者の生命予後が不良となる機序の一つとして、ephrin-A1 による肝癌細胞の増殖亢進・血管新生・浸潤転移能の獲得が関与している可能性を示し、ephrin-A1 が AFP 産生肝癌に対する治療ターゲットとなり得る可能性を示す価値ある研究と判断された。