

De novo emergence of mesenchymal stem-like CD105+ cancer cells by cytotoxic agents in human hepatocellular carcinoma.

著者	野村 能元
著者別表示	Nomura Yoshimoto
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4655号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2018-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/00052100

doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.01.005>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 144 号 氏名 野村能元

論文審査担当者 主査 原田 憲一

副査 大井 章史

高橋 智聡

学位請求論文

題 名 *De novo* emergence of mesenchymal stem-like CD105⁺ cancer cells by cytotoxic agents in human hepatocellular carcinoma

掲載雑誌名 *Translational Oncology* 第 10 巻 第 2 号 184 頁～189 頁 2017 年 4 月掲載

進行肝細胞癌の癌幹細胞は重要な治療標的と考えられている。以前に我々は、癌幹細胞マーカーである EpCAM と CD90 は肝細胞癌で独自に発現し、CD90 陽性細胞では転移能力が高く血管内皮細胞の特徴を有し、また血管内皮に発現し、TGF- β のコレセプターでもある CD105 が発現していることを報告した。CD105 は血管内皮マーカーであるだけでなく間葉系幹細胞マーカーでもあるが、CD105 の発現が肝細胞癌の発生、進展に果たす役割は不明である。本研究では、ヒト肝細胞癌における CD105 の発現を検討し、CD105 陽性細胞は抗癌剤治療後に CD105 陰性細胞から新たに発生すること、この発生には上皮間葉転換を誘導する転写因子の発現活性化を伴うことを見出した。方法として、EpCAM 陽性、CD90、CD105 発現陰性の肝癌細胞株 Huh1 と Huh7 を使用した。抗がん剤は臨床的に肝動注化学療法や経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法に使用される 5-FU または Epirubicin を用いて、抗がん剤添加後の遺伝子や蛋白の発現レベルを評価した。肝細胞癌外科切除標本 85 例における CD105 の発現は免疫組織化学によって評価し、CD105 発現と予後との関連も検討した。その結果、肝癌細胞株に 5-FU や Epirubicin を添加すると、CD90 および CD105 の発現を認めた。上皮間葉転換の調節因子である SNAI1 や SNAI2 の遺伝子発現増加とともに CD105 発現の増加が認められた。免疫組織化学検討にて、術前に経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法で治療されていない検体では CD105 陽性細胞は血管内皮細胞とほぼ同一であったが、経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法治療後に外科切除された検体では CD105 陽性の癌細胞が腫瘍辺縁に生存していた。さらに、CD105 陽性肝細胞癌の患者では、有意に予後が悪かった。以上の検討から、従来血管内皮マーカーとして知られていた CD105 は CD90 陽性肝癌幹細胞で発現し、肝動脈化学塞栓療法や化学療法後に上皮間葉転換関連転写因子の活性化に伴い新たに出現する可能性が示唆された。また、CD105 陽性癌細胞の存在は肝細胞癌患者において、転移や予後の評価に役立つ可能性が示唆された。しかし CD105 は通常の血管内皮細胞でも発現が認められるために、その発現の意義や役割については更なる検討が必要と考えられた。また CD105 陽性肝癌細胞の役割、抗ヒト CD105 抗体による肝細胞癌治療の可能性について、今後のさらなる検討課題と考えられた。本論文は進行肝細胞癌に対する有効な治療標的として CD105 の可能性を明らかにした治療応用に大きく貢献できる内容であり、学位授与に値する内容と評価された。