

乙 第 号

高野 将人

学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	高野 将人
論文審査担当者	委員長	教 授	吉治 仁志
	委 員	教 授	國安 弘基
	委 員	准教授	大林 千穂
	(指導教員)		

主論文

**Keratin 19 as a key molecule in progression of human hepatocellular carcinomas through invasion and angiogenesis**

浸潤および血管新生を通しての人肝細胞癌の進行におけるケラチン 19 分子の役割

Masato Takano, Kenji Shimada, Tomomi Fujii, Kohei Morita, Maiko

Takeda, Yoshiyuki Nakajima, Akitaka Nonomura, Noboru Konishi, Chio

Obayashi

BMC Cancer 16: 903, 2016

2016 年 Online journal

## 論文審査の要旨

肝細胞癌は予後不良な疾患であり、治療分子標的の検索は臨床的にも重要な課題である。ケラチン 19 (以下 K19) 陽性肝細胞癌は、K19 陰性の肝細胞癌よりも悪性度が高いことが知られているが、K19 と関連した分子機構については未だ不明な点が多い。K19 が肝細胞癌の細胞増殖や浸潤などに対する影響を詳細に検討することが、本研究の目的である。

まず、136 例の肝細胞癌の切除検体にて、K19 と臨床病理学因子および生存率や再発率との関係を検討している。続いて、各種ヒト肝癌細胞株を用いて遺伝子ノックダウン手法などにより細胞増殖や浸潤および血管新生に対する K19 の影響を評価した。さらに、K19 陽性肝細胞癌の切除検体に免疫組織化学を用いることで、K19 陽性肝細胞癌の浸潤や増殖および血管新生について解析を加えている。その結果、肝細胞癌の切除検体による検討では、136 例のうち、K19 陽性肝細胞癌は 12 例(8.8%)であり、K19 陰性の肝細胞癌と比較して、TNM stage が高く、低分化であり、壊死や血管侵襲および術後の早期再発や他臓器への転移・再発が多いことが判明した。人肝細胞癌株による検討では、K19 遺伝子のノックダウンにて、細胞増殖の抑制、細胞老化(cell senescence)の誘導、アポトーシスの増加が見られると共に、浸潤能の低下や血管新生関連遺伝子の変化が生じることを見出した。さらに、免疫染色において K19 陽性肝癌では、E-cadherin の陽性率が低下し、Ki-67 陽性率および CD31 新生血管が上昇していることを示している。

以上より、本研究は K19 の肝細胞癌の臨床検体における発現、他因子との関連を明らかにしているのみならず、生体における役割が明確に示されており、本研究は人体病理学の進歩に寄与する有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Pharmacokinetics and antitumor efficacy of chemoembolization using 40  $\mu\text{m}$  irinotecan-loaded microspheres in a rabbit liver tumor model.

Tanaka T, Nishiofuku H, Hukuoka Y, Sato T, Takano M, Gilbert CW, Obayashi C, Kichikawa K

J Vasc Interv Radiol 25:1037-1044, 2014

2. 肝細胞癌における stem/progenitor cell marker の免疫組織化学的検討  
高野将人、森田剛平、武田麻衣子、榎本泰典、笠井孝彦、野々村昭孝  
奈良医学雑誌 63 : 55-64, 2012

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに人体病理学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 3 月 7 日

学位審査委員長

消化器病態・内分泌機能制御医学

教 授 吉治 仁志

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基

学位審査委員（指導教員）

臨床病理診断学

教 授 大林 千穂