

Title	Specific Expression of the Pancreatic-Secretory-Trypsin-Inhibitor (PSTI) Gene in Hepatocellular Carcinoma
Author(s)	大間知, 祥孝
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38663
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	おお ま ち よし たか 大 間 知 祥 孝
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 0 5 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 2 月 1 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Specific Expression of the Pancreatic-Secretory-Trypsin-Inhibitor (PSTI) Gene in Hepatocellular Carcinoma (肝細胞癌における膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) 遺伝子の特異的発現)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 武 貞 (副査) 教 授 鎌 田 武 信 教 授 北 村 幸 彦

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) は膵腺房細胞だけでなく、正常胃粘膜、種々の癌細胞でも発現する。本研究では、特に肝細胞癌における PSTI 遺伝子の発現とその転写調節機構を明らかにし、さらに肝癌患者の血中 PSTI 濃度と腫瘍径との関係についても検討を行った。

[方法ならびに成績]

ノザンプロット法を用い、7例の正常肝組織、20例の肝細胞癌組織およびその他の癌組織 (胃癌6例、大腸癌7例、乳癌5例、甲状腺癌5例、肺癌5例、卵巣癌3例) における PSTI 遺伝子の発現を検討した。7例の正常肝組織においては PSTI の発現が認められなかったが、肝癌組織20例全例に PSTI の発現を認めた。また肝癌以外の癌組織では、乳癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌で PSTI の発現を認めなかったのに対し、胃癌および大腸癌ではそれぞれ6例中5例および7例中5例にその発現を認めた。しかし、その発現レベルは肝癌に比して低かった (PSTI/ γ -actin 比は、肝癌2.64に対して胃癌0.91、大腸癌0.25であった)。同様に、種々の培養癌細胞株における PSTI 遺伝子の発現をノザンプロット法で検討したところ、4株の肝癌細胞株 (HuH-6, HuH-7, HepG2, Hep3B) は全例 PSTI 遺伝子を発現していたが、肝癌以外の癌細胞株15株においては、3株 (膵癌細胞株CAPAN-1, 大腸癌細胞株 WiDr, 胃癌細胞株 MKN-28) だけにその発現を認めた。

次に抗 PSTI 抗体を用いて、手術より得た肝細胞癌組織およびヌードマウス移植培養肝癌細胞 (HuH-6, Hep3B) に対し免疫組織染色を行ったところ、癌組織すべてが陽性で、遺伝子レベルと同様に蛋白レベルにおいても PSTI の発現が確認された。

肝癌において PSTI 遺伝子の発現が特徴的に増強されるメカニズムを解明するため、CAT アッセイを用いて肝癌細胞株 HepG2 における PSTI 遺伝子の転写調節領域の検討を行った。その結果、PSTI 遺伝子の上流-3.9kb~-4.0 kb (領域 X) と-3.8kb~-3.9kb (領域 Y) の2つの調節領域が PSTI 遺伝子の発現に相乗的に働いていることが示された。この2つの領域の塩基配列を調べたところ、領域 X および Y にそれぞれ AP-1 結合エレメント

(TGAATCA) と IL-6 反応エレメント (TTGAGCAATG) が同定された。HepG2においてみられたこのような PSTI 遺伝子発現調節機構は、他の3株の肝細胞株 (HuH-6, HuH-7, Hep3B) においても同様に認められたが、肝癌以外の PSTI 産生癌細胞株 (CAPAN-1, WiDr, MKN-28) における PSTI 遺伝子の発現は、この2つの領域 X, Y による制御を受けていないことがわかった。

最後に、27例の肝細胞癌患者 (いずれも急性相反応物質である CRP は陰性) における血中 PSTI 濃度をラジオイムノアッセイで測定したところ、12例 (44%) が陽性 (カットオフ値: 17ng/ml) で、その値と腫瘍径との間に有意の相関関係があった ($r=0.839$, $P<0.001$)。

[総括]

肝細胞癌において PSTI 遺伝子の発現が特徴的に増強されていることを見出し、その転写調節が AP-1 結合エレメントおよび IL-6 反応エレメントを含む2つの領域によって相乗的に増強されるという肝癌に特異的な制御機構によることを明らかにした。さらに肝癌患者における血中 PSTI 濃度は、腫瘍径との間に有意の相関関係を有しており、膵炎および他の炎症所見のない患者で血中 PSTI 濃度の上昇を認めたときは悪性腫瘍とくに肝癌の存在を疑って精査すべきであることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト肝癌における膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) 遺伝子の発現の有無を検討し、20例全例において高レベルで発現していることを明らかにした。さらに、その発現のメカニズムを解明するため培養肝癌細胞を用いて PSTI 遺伝子の調節領域を解析し、その転写活性は AP-1 結合エレメントと IL-6 反応エレメントを含む2つの領域によって相乗的に増強されるという肝癌に特異的な発現制御機構が存在することを明らかにした。この結果は、癌細胞の異所性蛋白発現の転写調節の研究や、肝癌に特異的に発現する遺伝子の制御機構を解明する上で重要な知見といえる。また肝癌患者における血中 PSTI 濃度についても検討し、その血中濃度が腫瘍径に相関して上昇していることを見いだしており、学位に値する業績と考える。