The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝癌および肝発癌における肝癌由来増殖因子HDGFの役割
Author(s)	吉田, 賢哉
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43814
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【61】

氏　　名	吉田賢哉（よしだけんや）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　17631　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	**肝癌および肝発癌における肝癌由来増殖因子HDGFの役割**
論文審査委員	（主査） 教　授　川瀬　一郎 （副査） 教　授　林　　紀夫　　教　授　門田　守人

論文内容の要旨

〔目的〕

Hepatoma-derived Growth Factor（HDGF）は、完全無血清培地でも増殖を続けるヒト肝細胞癌培養株Huh-7の培養上清より抽出され、Huh-7のcDNAライブラリーよりその遺伝子がクローニングされた。HDGFは胎生期の組織に強く発現しており、心血管系や腎臓、肝臓などの発生に強く関与していると考えられている。また、HDGFは、線維芽細胞、血管平滑筋に加え、いくつかの肝癌細胞株、胎生期肝芽細胞に対し増殖活性を有していた。その増殖は、HDGFのアンチセンス投与により抑制された。以上よりHDGFは肝癌細胞の増殖および肝発癌に関与する蛋白と考えられた。今回の研究では、ヒト肝癌、肝癌自然発症モデル動物としてFLS（Fatty Liver Shionogi）マウス、内因性肝発癌モデルとしてコリン欠乏食ラット（CDAAラット）の肝癌におけるHDGFの発現を検討するとともに、FLSマウスを用いて肝発癌過程におけるHDGFの発現を解析した。さらに、ヒト肝癌におけるHDGFの発現を免疫組織化学法にて検討し、その染色様式によって肝癌を分類し分化度や予後との関連性についての検討を行った。

〔方法ならびに成績〕

1、マウス及びラット肝癌におけるHDGFの発現

ノーザンブロット法による検討では、FLSマウス、CDAAラットともに、癌部では近接非癌部に比しHDGF mRNAの強い発現が認められ、免疫組織化学法による検討でもHDGF蛋白は癌部では非癌部に比し核に強い発現を認めた。

2、FLSマウス脂肪肝における加齢に伴うHDGF発現の経時的解析

FLSマウスでは、肝腫瘍は40週齢ごろより出現し始め、以後加齢に伴い増加、増大する。FLSマウス肝臓におけるHDGFの発現を経時的に解析したところ、非癌部でのHDGF mRNAの発現は、出生後より徐々に低下してゆき24週齢で最低となり、その後再び加齢に伴い増加した。

3、ヒト肝細胞癌におけるHDGF mRNAの発現

ノーザンブロット法にて5例の肝細胞癌サンプルにおけるHDGF mRNAの発現を検討したところ、HDGF mRNAは全例において癌部では非癌部に比し1.3～4倍程度に、HDGF mRNAが強く発現していた。

4、ヒト肝癌におけるHDGF蛋白の発現と臨床病理学的因子との関連性

免疫組織化学法にて、肝癌細胞の核、細胞質におけるHDGFの発現を検討した。核及び細胞質ともに90%以上陽

性のサンプルを HDGF-level-1NC とし、その他を HDGF-level-0NC とした。HDGF 蛋白の発現は、Edmondson 分類とは有意な相関を認め、高分化型肝癌（Edmondson Ⅰ，Ⅱ）では、HDGF の発現が有意に高かった（HDGF-level-1NC）（p＝0.0089）。

5、ヒト肝癌における HDGF 蛋白発現と肝癌の再発との関連性

25 人の肝癌患者における肝癌切除後 5 年累積無再発生存率および 5 年生存率は各々20%、56%であった。HDGF-level-0NC 患者における 5 年累積無再発生存率は HDGF-level-1NC に比し有意に高かった（33.3% vs 6.73%、p＝0.0236）。HDGF-level-0NC 患者 9 人中 6 人（66.7%）に肝癌の再発が認められたのに対し、HDGF-level-1NC 患者では 16 人中 14 人（93.3%）に再発が認められた。すなわち、HDGF 高発現の肝癌患者では HDGF 低発現の肝癌患者に比し、肝癌の再発が有意に高かった。予後因子について多変量解析を行ったところ、HDGF の発現と炎症の程度が累積無再発生存率に対して独立予後因子、血清 AFP 値と腫瘍の大きさが生存率に対して独立予後因子であった。

〔総括〕

HDGF はヒト、マウス、ラットにおいて肝癌部で非癌部に比して高い発現が認められ、更に FLS マウスでは肝腫瘍の発現する以前から HDGF の発現がすでに亢進していることが明らかとなった。すなわち、非癌部で高発現した HDGF が肝細胞を持続的に刺激することにより腺腫や肝癌を誘導する可能性が示唆された。ヒト肝癌における解析では、HDGF は高分化型肝細胞癌で高発現し低分化型で低下することから、HDGF は進行した肝癌の発育・進展よりはむしろ肝発癌および肝細胞癌の初期段階において肝癌の増殖に関与する因子であることが示唆された。予後との関連では、HDGF-NC index は累積無再発生存率に対して独立予後因子であり、肝細胞癌患者の再発の予測に使用し得る効果的な因子であることが示唆された。すなわち、HDGF-NC index は肝細胞癌において、肝切除後の再発予測に臨床応用できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Hepatoma-derived growth factor（HDGF）は、肝癌細胞の増殖、肝発生、肝再生に関与する因子であることが知られている。本研究では、肝癌モデル動物として FLS マウス、CDAA ラットを用い、肝癌部および非癌部における HDGF の発現を解析し、更に、HDGF の発現とヒト肝癌の分化度および再発との関連性についても検討した。肝癌を発症したヒト、FLS マウスおよび CDAA ラット全てにおいて癌部では非癌部に比し HDGF の強い発現が認められた。加齢に伴う変化では、FLS マウスでは肝腫瘍が出現する以前から HDGF の発現が誘導されていた。一方、ヒト肝癌では HDGF の発現は核だけでなく細胞質にも認められた。肝癌切除サンプルを HDGF の発現により核及び細胞質が 90%以上陽性群（HDGF-NC index 陽性）とその他（HDGF-NC index 陰性）に分類し、分化度、無再発生存率との関連性を見た。HDGF 発現は高分化型肝癌では低分化型肝癌に比し有意に高かった。HDGF 高発現の患者では早期に再発し、多変量解析でも HDGF の発現は無再発生存率に対して独立予後因子であった。以上より、HDGF は主に初期段階において肝癌の増殖・進展に深く関与する因子であり、HDGF-NC index は肝癌切除後の再発の良い指標になり得ることが証明された。

以上より、本研究は博士（医学）の学位授与に値すると考える。