OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Elevated Expression of Valosin-Containing Protein (p97) in Hepatocellular Carcinoma Is Correlated With Increased Incidence of Tumor Recurrence
Author(s)	山本, 慎治
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44657
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

氏名	山本慎治（やまもとしんじ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 18281 号
学位授与年月日	平成16年1月28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	Elevated Expression of Valosin-Containing Protein (p97) in Hepatocellular Carcinoma Is Correlated With Increased Incidence of Tumor Recurrence （肝細胞癌症例における Valosin-Containing Protein (p97) の高発現は腫瘍再発に相関する）
論文審査委員	（主査） 教授 門田 守人 （副査） 教授 林 紀夫　教授 野口眞三郎

論文内容の要旨

（目的）

ATPaseの一種であるValosin-Containing Protein（p97：VCP）は、転写因子NFκBのinhibitorであるIκBαの分解に関与し、NFκBの転写活性の維持に作用する。近年、マウスの骨肉腫細胞株とその高肺転移亜株とのサブトラクション法による検討にて、VCPが高肺転移亜株に高発現していること、また、VCPの高発現がNFκBを介したanti-apoptosis効果と腫瘍の転移に関連することが明らかとなった。しかし、ヒト悪性腫瘍におけるVCPの発現を検討した報告はなく、その臨床的意義も不明である。肝細胞癌は本邦を始め、世界的に認められる悪性腫瘍で、その予後は種々の治療法が開発された現在においても極めて不良である。その理由として、高頻度の肝内転移再発が挙げられる。そこで本研究では、ヒト肝細胞癌組織におけるVCP発現と、その臨床的意義について手術症例について検討した。

（方法）

1. 抗VCPモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的検討

1987年から2000年に治癒切除を施行した肝細胞癌170例を対象とした。肝細胞癌切除標本のホルマリン固定パラフィンブロック薄切切片を、抗VCPモノクローナル抗体を用いて、ABC法にて免疫組織化学的染色を行った。染色性の評価には、対照として血管内皮細胞を用い、血管内皮細胞以下の発現レベルをlevel 1、同等またはそれ以上をlevel 2とした。蛋白発現の程度と臨床病理学諸因子との関係についてはχ二乗検定とFisherの直接法を、無再発生存率と生存率の解析にはlog-rank testを用いた。多変量解析はCoxのproportional hazards regression modelを用いた。

2. Quantitative RT-PCR法

手術標本の癌組織よりTotal RNAを抽出し、Taqman probeを用いたQuantitative RT-PCR法により、VCP mRNAの発現定量を行った。コントロールとしてβ-actinを用い、VCP/β-actinの発現量比をもって各検体のVCP mRNA発現量とした。

（結果）

血管内皮細胞のVCPの発現がない8例を除く162例のうち、VCP level 1症例は全体の35.2%（57/162）、level 2症例は64.8%（105/162）であった。Quantitative RT-PCR法によるmRNAの発現量の結果は、免疫染色法の結果と有意な相関を示した（$p<0.05$）。VCP level 2症例はlevel 1症例に比べ有意に門脈浸潤率が高かった（$p<0.01$）。しかし、年齢、性差、腫瘍径、TAEの有無、分化度などの臨床病理学的因子とVCPの発現には相関を認めなかった。また、VCP level 2症例では無再発生存率及び生存率ともにVCP level 1症例より有意に低く、予後不良であった（$p<0.0001$、$p<0.05$）。多変量解析ではVCP発現、腫瘍の数、非癌部の線維化の程度が腫瘍の再発と患者の生存率に関する独立した因子であった。

（総括）

肝細胞癌におけるVCPの発現性が腫瘍の門脈浸潤と相関し、また腫瘍の再発や術後の予後に強く関係していることが明らかとなった。この結果は、肝細胞癌においてVCP発現解析を加えることにより、より正確な術後の予後予測が可能となり、術後補助療法の選択に役立つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

Valosin-Containing Protein（p97：VCP）は、NFκBのinhibitorであるIκBαの分解に関与し、NFκBの転写活性の維持に作用する。近年、マウスの骨肉腫細胞の検討にて、VCPの高発現がNFκBを介したanti-apoptosis効果と腫瘍の転移に関連することが報告された。本研究では、肝細胞癌におけるVCP発現と、その臨床的意義について検討した。

肝細胞癌切除標本162例を対象とし、抗VCPモノクローナル抗体を用いて、免疫組織化学的染色を行った。染色性の評価は、血管内皮細胞以下の発現レベルを低発現群、同等またはそれ以上を高発現群とした。また、11例の凍結組織標本を用いて、定量RT-PCR法を行った。

免疫染色法によるVCP低発現群は35.2%（57/162）、高発現群は64.8%（105/162）であった。定量RT-PCR法によるmRNAの発現量の結果は、免疫染色法の結果と有意な相関を示した。VCP高発現群は有意に門脈浸潤率が高く、また、無再発生存率、生存率ともにVCP低発現群より有意に低かった。多変量解析ではVCP発現、腫瘍の数、非癌部の線維化の程度が腫瘍の再発と患者の生存率に関する独立した因子であった。

以上の研究は、肝細胞癌の転移再発の原因究明、および正確な術後の予後予測に貢献するものと考えられ、学位の授与に値すると認める。