

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44657">https://hdl.handle.net/11094/44657</a>
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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;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	山本慎治
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 NF $\kappa$ B の inhibitor である I $\kappa$ B $\alpha$  の分解に関与し、NF $\kappa$ B 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 NF $\kappa$ B 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  $\chi$  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  $\beta$ -actin を用い、VCP/ $\beta$ -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、NF $\kappa$ B の inhibitor である I $\kappa$ B $\alpha$  の分解に関与し、NF $\kappa$ B 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 NF $\kappa$ B 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。