

Title	Overexpression of CDC25A Phosphatase is Associated with Hypergrowth Activity and Poor Prognosis of Human Hepatocellular Carcinomas
Author(s)	徐, 迅迪
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45321
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	徐 迅 迪
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 8 5 2 4 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Overexpression of CDC25A Phosphatase is Associated with Hypergrowth Activity and Poor Prognosis of Human Hepatocellular Carcinomas (肝細胞癌における CDC25A 脱リン酸化酵素の高発現は癌の増殖活性と予後不良に関連する)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人 (副査) 教授 林 紀夫 教授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

CDC25 ホスファターゼはサイクリン依存性キナーゼを活性化し、細胞回転を正に進行させる。現在まで三つの isozyme が同定されており (CDC25A、B、C)、そのうち CDC25A は細胞周期の G1/S 移行に CDC25B は G2/M 移行に働き、共に癌遺伝子と考えられている。これまでに大腸癌をはじめとするヒトの悪性腫瘍で CDC25A 及び CDC25B の過剰表現が報告されているが、肝細胞癌について知見はない。本研究では、肝細胞癌の外科切除組織 (癌部・非癌部) を用いて CDC25A および CDC25B の発現について調べ、これらのホスファターゼが肝癌の進展に果たす役割について検討した。

(方法)

対象は、1993 年から 1999 年の間に治癒切除を受けた肝細胞癌症例 59 例 (全例に C 型肝炎感染を伴う) とした。切除標本は 10% 中性ホルマリン固定後、パラフィン包埋した。また、Western blot 法、RT-PCR 法による蛋白、RNA 発現解析のため、一部は凍結組織を -80°C に保存した。病理検査には H&E 染色を行い、CDC25A、CDC25B 及び細胞増殖能の指標となる PCNA (proliferating cell nuclear antigen) に対する特異抗体を用いて ABC 法による免疫染色を行った。染色性の評価は、CDC25A、PCNA については核の染色陽性率で判定し、CDC25B については細胞質の染色性により陽性、陰性を決定した。CDC25A の発現レベルと臨床病理学の因子とその相関にはカイ二乗検定と Fisher の直接法を、無再発生存率の解析には log rank test を用いた。

(成績)

免疫染色の結果、CDC25A 蛋白は 59 例中 33 例 (56%) で、CDC25B 蛋白は 12 例 (20%) で癌部での高発現を認めた。慢性肝炎、肝硬変における CDC25A 蛋白の陽性率は $13.5 \pm 4.9\%$ 、 $15.7 \pm 4.3\%$ であったのに対し、肝癌組織では有意に高値を示した ($42.3 \pm 12.7\%$ 、 $P < 0.001$)。RT-PCR 法では、CDC25A RNA は 13 例中 9 例 (69%) で、CDC25B RNA は 4 例 (31%) で癌部での発現亢進を認めた。肝癌で高発現を示した CDC25A 抗体の特異性は、6 例の非癌部、癌部を用いて行った Western blot 法及び、CDC25A cDNA を HEK 293 細胞に導入後の免疫染色に

より確認した。臨床病理学事項との比較では、CDC25A 蛋白高発現群は、低分化・未分化な組織型や門脈浸潤との関連がみられた ($p=0.001, 0.031$)。また肝細胞癌での CDC25A 蛋白の発現は、PCNA の発現とよく相関した ($p=0.005$)。術後再発との関連性を調べると、CDC25A 高発現群及び、PCNA 高発現群は有意に無再発期間が短縮しており (それぞれ $p=0.004, 0.039$)、多変量解析においても、CDC25A は PCNA、門脈浸潤とともに再発予測因子となることが明らかとなった ($p=0.029$)。一方、CDC25B については何ら有意な所見を認めなかった。

(総括)

本研究により、肝細胞癌では CDC25A の発現亢進が高頻度に起きており、その発現は低分化・未分化な組織型、門脈浸潤、PCNA 発現と関連することが明らかとなった。また、肝細胞癌の再発には、癌細胞の増殖活性が重要と考えられ、細胞周期の G1/S 移行に働く CDC25A がその一役を担っている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

CDC25 ホスファターゼはサイクリン依存性キナーゼを活性化し、細胞回転を正に進行させる。CDC25A と CDC25B は、共に癌遺伝子と考えられおり、ヒトの悪性腫瘍での過剰発現が報告されている。本研究では、肝細胞癌 59 例の外科切除組織を用いて CDC25 発現について検討した。RT-PCR 法による RNA 発現の検討では、CDC25A RNA が約 70%、CDC25B RNA が約 30%で癌部での発現亢進を認めた。免疫染色による蛋白レベルでの検討では、CDC25A 蛋白は 56%、CDC25B 蛋白は 20%の症例で癌部で高発現を認めた。CDC25A 蛋白を高発現する肝細胞癌は、未分化型や門脈浸潤などの悪性性質との関連がみられ、CDC25A は門脈浸潤と共に再発予測因子となった。また肝細胞癌での CDC25A 蛋白の発現は、増殖マーカーである PCNA の発現とよく相関していた。一方、CDC25B 発現と肝癌の悪性性質とは有意な関係はみられなかった。本研究により、肝細胞癌では細胞回転の G1/S 移行に働く CDC25A の発現亢進が高頻度に起きており、その発現は低分化・未分化な組織型、門脈浸潤、PCNA 発現と関連すること、更に CDC25A が独立した予後因子となることがはじめて明らかとなり、本研究は学位に値すると考える。