



Title	The Clinical Impact of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE)-Induced c-Met Upregulation on TACE Refractoriness in Hepatocellular Carcinoma
Author(s)	梶原, 淳
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59573
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	梶原 淳
論文題名 Title	The Clinical Impact of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE)-Induced c-Met Upregulation on TACE Refractoriness in Hepatocellular Carcinoma (肝動脈化学塞栓療法により誘導されたc-Metの発現は肝動脈化学塞栓療法不応に影響を与える)
論文内容の要旨	
【目 的 (Purpose)】 原発性肝細胞癌（以下、HCC）は、再発を繰り返す最も予後の悪い癌腫の一つである。診断時にすでに進行している場合や、非癌部の肝機能が不良となってしまった場合は外科的切除などの局所根治療法は困難となる。こうした症例に対しては肝動脈化学塞栓療法（以下、TACE）が主要な治療法として確立され、HCCの予後を改善することが示されている。しかし、HCCはTACEを繰り返す内に抵抗性を示すようになり、TACE不応と呼ばれる状態に陥ることがある。こうした場合、以降の治療選択肢が非常に限られてしまうことから、HCC治療において克服すべき問題とされている。TACEはHCCを阻血にして低酸素環境をもたらし、抗癌剤を暴露させる治療法であり、治療効果を示す一方で、低酸素や抗癌剤といったストレス環境がHCCにTACE不応となる因子を誘導している可能性も考えられる。そこで、我々は近年進行HCCの予後マーカーおよび治療標的として注目を集めているc-Metの発現に着目した。他癌腫の検討では、低酸素環境がc-Met発現を誘導し抗癌剤抵抗性をきたすという報告から、TACEが一部の癌細胞にc-Met発現を誘導して治療抵抗性を来し、予後不良の原因となっているのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、TACEによるストレス環境が癌細胞のc-Met発現にどのような影響を及ぼし、TACEの抵抗性と関与するかについて検討を行うことを目的とした。 【方 法 (Methods)】 2005年から2008年の間に当科で根治肝切除を施行し、十分な観察期間の得られたHCC96症例を対象とし、TACE後に根治肝切除を行った症例（45例）と、TACEを施行せずに根治肝切除を行った症例（51例）の肝切除標本を用い、免疫組織化学染色法によるc-Met発現を評価し、TACEの影響について検討した。肝切除標本におけるc-Met発現は癌細胞の20%以上が染まった場合をc-Met高発現、20%未満をc-Met低発現として評価した。細胞実験では、肝癌細胞株（HuH7、PLC/PRF/5）を用い、低酸素環境、抗癌剤（CDDP、DXR）暴露環境およびその併用によるストレス暴露を行い、擬似TACE環境下での影響を検討した。c-Met発現はqRT-PCR法を用いたmRNA量および、Western Blot法を用いた蛋白量の変化について評価し、c-Met経路の賦活評価のためc-Metのリン酸化についても検討した。c-Met阻害剤（SU11274）および<i>si-c-Met</i>の遺伝子導入を用いたc-Metノックダウン（c-MetKD）によるc-Met標的治療を用い、c-Metの存在がTACE抵抗性に与える影響について、MTTアッセイ法を用いた細胞活性の変化を評価することで検討した。 【成 績 (Results)】 肝切除標本におけるc-Met高発現の割合は48%（46例/96例）であり、TACEを施行した症例では、TACEを施行していない症例と比較して有意に高発現症例が多かった（71%/27%、$p<0.01$）。TACEを施行した症例のうち、TACE不応症例（14例）では、c-Met高発現の割合が有意に高率であった（93%/61%、$p<0.05$）。c-Met発現を多変量解析にて比較すると、背景肝障害、顕微鏡的門脈浸潤、低分化および術前TACEがc-Met高発現の因子となった。術前TACEを施行した症例でc-Met発現による予後を比較したところ、高発現症例で無再発生存率、全生存率が低発現症例に比べて有意に不良であった（$p<0.01$）。細胞実験の結果、低酸素環境、抗癌剤暴露環境およびその併用は各肝癌細胞株においてc-MetのmRNA発現と蛋白発現量を有意に増加させていた（低酸素環境:2-2.5倍、$p<0.01$、抗癌剤暴露環境:1.9-3.0倍、$p<0.01$、低酸素環境と抗癌剤暴露の併用:3.4-3.7倍、$p<0.01$）。蛋白の発現に関しても、疑似TACE環境下でc-Metの発現増加とc-Metのリン酸化が誘導されることを確認した。低酸素環境、抗癌剤暴露環境下でSU11274およびc-MetKDの追加を行ったところ、それぞれの細胞活性低下に加え、両者の併用により更なる細胞活性の有意な低下が認められた（SU11274併用:58.9-84.1%に低下、$p<0.05$、c-MetKD併用:59.7-87.9%に低下、$p<0.05$）。 【総 括 (Conclusion)】 臨床検体の検討から、c-Met高発現の症例では術前TACE施行症例が多かった。TACE不応症例の殆どはc-Met高発現症例であり、TACE後にc-Met高発現を示した症例では予後不良であった。細胞実験では低酸素環境、抗癌剤暴露環境はc-Met発現を誘導し、各ストレス暴露下でのc-Met標的治療は細胞活性を有意に低下させた。本研究にてTACE治療にc-Met標的治療を加える事で、TACE不応となる症例を減らし、HCC全体の予後を改善する治療戦略となりうる事が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

梶原 淳

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 竹原 敏一郎
	副 査 大阪大学教授 木村 正

論文審査の結果の要旨

原発性肝細胞癌（HCC）に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）は、進行HCCの治療法として非常に有効であるが、繰り返すうちに治療抵抗性を示すようになったHCCは予後が不良となる。近年、進行HCCではc-Metの発現が予後不良因子であり、有望な治療標的であることが示されているが、どのような機序でc-MetがHCCに発現するのかは解明されていない。そこで、TACEがHCCにc-Metの発現を誘導し、これがTACE抵抗性に関与しているとの仮説のもと本研究を行った。HCCの切除標本および細胞株を用いた検討にて、HCCはTACE環境でc-Metの発現を増加させることが示され、c-Met標的治療はTACE治療効果を高めることが示された。

本研究により、臨床においてHCCにc-Metが発現する一因が初めて明らかとなり、TACE治療時にc-Met標的治療を行うことはTACE抵抗性症例を減らしてHCCの予後を改善する、新たな治療戦略となりうる事が示された。

この内容は学位の授与に値すると考えられる。