

Title	Increased expression of Forkhead box M1 transcription factor is associated with clinicopathological features and confers a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma
Author(s)	柄川, 真弓
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/69407">https://hdl.handle.net/11094/69407</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 柄川 真弓	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹原 徹也
	副 査 大阪大学教授 下村 河一郎
	副 査 大阪大学教授 上田 啓次
<b>論文審査の結果の要旨</b>	
<p>肝細胞癌は、根治治療後であっても高い再発率を有することが特徴であり、そのことが患者予後を左右する。従って、再発を予測する分子マーカーを同定することが重要な課題である。一方、Forkhead Box M1 (FoxM1)は、細胞周期に密接に関係する転写因子であり、様々は癌組織で高発現していることが知られている。本論文は、肝細胞癌におけるFoxM1の予後予測マーカーとしての意義について、肝細胞癌手術検体や患者臨床情報を用いて詳細に検討したものである。肝切除症例の解析の結果、腫瘍部では非腫瘍部に比しFoxM1遺伝子発現が有意に亢進していた。腫瘍部FoxM1発現は、背景肝疾患の違いで影響を受けず、各種臨床パラメーターと関連があった。Kaplan-Meier解析や多変量解析の結果、腫瘍部FoxM1発現が無病生存率や全生存期間といった予後を規定することがわかった。さらに、FoxM1インヒターがヒト肝癌細胞株の細胞増殖を抑制することを明らかにした。</p> <p>これらの研究成果は、FoxM1が肝細胞癌の予後を規定する分子マーカーになり得ることを明確に示したものである。同時に、本研究はFoxM1抑制が新たな肝細胞癌の治療標的になり得る可能性も示した優れた論文であり、学位に値すると考える。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	柄川 真弓
論文題名 Title	Increased expression of Forkhead box M1 transcription factor is associated with clinicopathological features and confers a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma (ヒト肝細胞癌においてFoxM1発現増加は臨床病理学的特徴と予後に関連している)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>肝細胞癌 (HCC) の多くは慢性肝疾患を基礎疾患としており、根治治療後の再発制御がその予後を規定する因子と考えられる。従って、再発を規定する新たな分子マーカーの同定が急務である。一方で、Forkhead Box M1 (FoxM1)はWinged Helix DNA binding domainを有する転写因子ファミリーの一つであり、細胞周期能を有する転写因子である。これまでの検討で、FoxM1は肝細胞癌をはじめとして、大腸癌、肺癌、前立腺癌、神経膠芽腫などの多くの癌で高発現していることがわかっている。そこで今回、ヒトHCCにおけるFoxM1発現と臨床病理学的特徴及び術後予後との関連を明らかにし、同分子の予後規定分子マーカーとしての有用性について検討することを本研究の目的とした。</p> <p>〔方法(Methods)〕</p> <p>1) 1999年12月から2005年12月までに当院にてHCCに対して肝切除を施行した症例のうち不完全切除例、重複担癌例を除外した79症例(平均年齢: 62歳、男性/女性: 62/17例、HBs-Ag 陽性 20 例、Anti-HCV Ab 陽性: 43例、Child-Pugh score A/B: 70/9例、AFP: 中央値24ng/ml、PIVKA-II: 中央値 370mAU/ml、平均最大腫瘍径: 51.2mm)を対象とした。肝切除サンプルにおける腫瘍部と非腫瘍部でのFoxM1の遺伝子発現量および蛋白発現量の検討を行った。遺伝子発現は定量的リアルタイムRT-PCR法にて、蛋白発現は免疫染色にて検討した。2) 腫瘍部におけるFoxM1遺伝子発現量と臨床病理学的事項および予後との関係をLog-rank test及びCox比例ハザードモデルを用いて検討した。3) FoxM1に対するsiRNAやFoxM1特異的阻害剤であるチアゾール化合物Siomycin Aを用いて、FoxM1抑制がヒトHCC細胞Hep3Bに与える影響について検討した。細胞増殖能に関してはWST-1法にて腫瘍形成能についてはspheroid colony assayを用いて検討した。</p> <p>〔成績(Results)〕</p> <p>1) 腫瘍部では周囲非腫瘍部に比しFoxM1遺伝子発現は約14倍と有意に増加していた (<math>p&lt;0.01</math>)。免疫染色では、FoxM1蛋白は腫瘍部では非腫瘍部に比較し核に局在しており、一部細胞質にも発現がみられた。腫瘍部におけるFoxM1発現増強は背景肝疾患には依存していなかった。背景肝疾患別で腫瘍部FoxM1発現を比較したところ、HBV群 (17例)、HCV群 (40例)、HBV/HCV群 (3例)、その他 (19例) の間で差を認めなかった。腫瘍部のFoxM1遺伝子発現と臨床病理学的事項との関係を検討したところ、AFP、最大腫瘍径、分化度、ステージ、門脈浸潤と関連を認めた。2) Kaplan-Meier解析によりFoxM1高発現群 (<math>\geq</math>中央値)はFoxM1低発現群 (<math>&lt;</math>中央値)と比し、全生存期間 (Log-rank test, <math>p&lt;0.01</math>) および無病生存率 (Log-rank test, <math>p&lt;0.05</math>) が有意に不良であった。さらに多変量解析により、腫瘍部でのFoxM1発現は全生存期間 (Odds ratio:5.68, 95%CI:1.79-25.07, <math>p&lt;0.01</math>)や無病生存率 (Odds ratio:2.17, 95%CI:1.21-4.01, <math>p&lt;0.01</math>)に關与する独立した予後規定因子であることがわかった。3) siRNAやSiomycin AによるFoxM1抑制は、ヒト肝癌細胞株Hep3BのFoxM1蛋白発現を抑制し、WST-1 assayでのHCC細胞株の細胞増殖及びspheroid colony形成を有意に抑制した (<math>p&lt;0.01</math>)。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕 FoxM1は、肝細胞癌患者の予後を規定し得る分子マーカーであるだけでなく、分子標的治療のターゲットになる可能性が示唆された。</p>	