

論文内容の要旨

報告番号		氏名	高野 将人
Keratin 19 as a key molecule in progression of human hepatocellular carcinomas through invasion and angiogenesis 浸潤および血管新生を通しての人肝細胞癌の進行におけるケラチン19分子の役割			

論文内容の要旨

(背景) ケラチン 19 (以下 K19) 陽性肝細胞癌は、K19 陰性の肝細胞癌よりも悪性度が高いことが知られているが、K19 と関連した分子機構については、まだよく分かっていない。我々は、K19 陽性肝細胞癌において、K19 が細胞増殖や浸潤に直接影響を与えているかどうかを検討した。

(方法) 136 例の肝細胞癌の切除検体にて、K19 と臨床病理学因子および生存率や再発率との関係を検討した。また、人肝細胞癌株である、HepG2, PLC/PRF/5, HuH-7 を用いて、K19 遺伝子を siRNA にてノックダウンすることにより、細胞増殖や浸潤および血管新生に対する K19 の影響を検索した。最後に K19 陽性肝細胞癌の切除検体に免疫組織化学を用いることで、K19 陽性肝細胞癌の浸潤や増殖および血管新生について検討した。

(結果) 肝細胞癌の切除検体による検討では、136 例のうち、K19 陽性肝細胞癌は 12 例(8.8%)であり、K19 陰性の肝細胞癌と比較して、TNM stage が高く、低分化であり、壊死や血管侵襲および術後の早期再発や他臓器への転移・再発が多かった。人肝細胞癌株による検討では、K19 遺伝子のノックダウンにて、PLC/PRF/5 および HuH-7 では細胞増殖が抑制されたが、HepG2 では抑制されなかった。また、K19 遺伝子のノックダウンにて、PLC/PRF/5 では、細胞老化(cell senescence)が誘導され、HuH-7 ではアポトーシスした細胞が増加していた。さらに、PLC/PRF/5 では、real-time PCR にて senescence 関連遺伝子である p16 や p27 の mRNA レベルも上昇していた。一方、HepG2 では、K19 遺伝子のノックダウンにて、浸潤能が抑制され、real-time PCR にて E-cadherin の mRNA レベルが上昇し、angiogenesis 関連遺伝子である、VASH1 と FGFR1 は低下、VASH2 は上昇していた。最後に、K19 陽性肝細胞癌の切除検体に対する免疫染色では、癌腫内の K19 陽性部位は陰性部位と比較して、E-cadherin の陽性率が低下し、Ki-67 陽性率が上昇していた。また、K19 陽性肝細胞癌では、K19 陰性肝細胞癌と比較して、癌腫周囲における CD31 陽性の血管数が増加していた。これらの結果は、細胞実験の結果と合致していた。

(結論) K19 分子は、細胞老化(cell senescence)やアポトーシスを阻害することにより、細胞増殖を促し、E-cadherin の発現を低下させることで、浸潤能を促進していると推察される。さらに、K19 分子は、VASH1, VASH2 および FGFR1 といった angiogenesis 関連遺伝子の発現に作用することで、血管新生を促進していると考えられる。以上から、K19 分子は、直接的に癌細胞の増殖や浸潤および血管新生を促進しており、K19 陽性肝細胞癌に対する標的分子となりうる可能性がある。