



TGF α , c-MYC, mutated CTNNB1 and their combinations act distinctly on the Hep3B tumors in nude mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-07-30 キーワード: 作成者: 則武, 秀尚 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2716

博士(医学) 則武 秀尚

論文題目

TGF α , *c-MYC*, *mutated CTNNB1* and their combinations act distinctly on the Hep3B tumors in nude mice. (*TGF α* , *c-MYC*, 変異型 *CTNNB1* 遺伝子およびこれらの組み合わせはヌードマウスにおける Hep3B 腫瘍形成に明確に作用する)

論文審査の結果の要旨

肝細胞癌の原因遺伝子は未解明である。申請者らは、動物実験モデルで発がんとの関連が報告されている遺伝子 *TGF α* 、*c-MYC*、変異型 *CTNNB1* (β カテニン遺伝子) が肝腫瘍形成に与える影響について検討した。

TGF α 、*c-MYC*、変異型 *CTNNB1* の相補的 DNA をプラスミド DNA に挿入し、293T 細胞に導入する事でレンチウイルスを作成した。Hep3B 肝癌株細胞にウイルスを感染させ、感染細胞のみを回収しヌードマウスの側腹部皮下に注射し、腫瘍径および 8 週後の腫瘍重量を測定した。同時に HE 染色と各種抗体で免疫組織学的染色を行った。アポトーシス細胞は Annexin V 染色によって評価した。

Hep3B 細胞における *TGF α* 、*c-MYC*、*CTNNB1* の mRNA 発現は正常肝細胞に比べていずれも亢進していた。遺伝子導入された Hep3B 細胞の培養では *c-MYC*、*c-MYC+TGF α* 、*-MYC+CTNNB1(4A)* を導入した細胞はアポトーシスで消失した。腫瘍数は *TGF α* を導入すると増加、*CTNNB1(4A)* および *TGF α +CTNNB1(4A)+MYC* を導入すると減少する傾向がみられた。腫瘍成長速度は *TGF α +CTNNB1(4A)* を導入すると促進、*TGF α* を導入すると同等、*CTNNB1(4A)* および *TGF α +CTNNB1(4A)+MYC* を導入すると遅延した。腫瘍径および腫瘍重量では、*Gf α +CTNNB1(4A)* を導入するとその他のいずれの群よりも大きくて重かった。病理所見は多彩であるものの、いずれも異型を認め 3-4% の細胞では細胞分裂像を認めた。*TGF α +CTNNB1(4A)+MYC* を導入した腫瘍では腺管様構造が認められた。

本研究では、Hep3B 細胞において既に亢進している *c-MYC* を更に過剰発現させると細胞死を促進すると考えられた。一方 *TGF α +CTNNB1(4A)* による生存刺激は *MYC* による細胞死刺激より強いと考えられた。また *TGF α* 、*c-MYC*、 β カテニンの組み合わせは肝細胞を胆管細胞へと変化させる事が示唆された

審査委員会では、*TGF α* 、変異型 *CTNNB1*、*c-MYC* 遺伝子はその組み合わせで肝細胞癌の性質や運命を変えることを明らかにした点を高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 大西 一功

副査 宮嶋 裕明 副査 丹伊田 浩行