



Role of caveolin-1 in hepatocellular carcinoma arising from non-alcoholic fatty liver disease

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 武田, 真 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003499

論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)を背景に発生する肝がんが注目されており、その発生機序解明についての種々の試みがなされている。申請者は、NAFLDに発生した肝細胞がん例(N-HCC, 腫瘍部・非腫瘍部)とC型肝炎ウイルス(HCV)関連肝疾患に発生した肝細胞がん例(C-HCC, 腫瘍部・非腫瘍部)を3例ずつ、RNAマイクロアレイにより網羅的に探索した。クラスター解析によって差のあった遺伝子群から、特に脂質代謝関連遺伝子でもあるCaveolin (CAV)-1,2に注目し、10例ずつのvalidation cohortを用いてRT-qPCRおよび病理検体の免疫染色で解析した。さらに、肝がん細胞株を用いてCAVのノックダウン、過剰発現を行い、種々の脂質環境下での腫瘍細胞増殖への影響について詳細に検討した。結果として、CAV1はN-HCCでは腫瘍部に高発現するがC-HCCでは腫瘍部で低発現といった、腫瘍の脂質微小環境によってその寄与が異なるといった現象を見いだした。さらに、*in vitro*での脂肪肝類似環境下での細胞株の解析、さらに質量顕微鏡における各種脂質のprofileとの関連などから、NAFLD特有の脂肪酸豊富な局所微小環境のなかでN-HCCが脂肪酸誘発性アポトーシスを回避することで過酷な環境を生き延びていく機構を提唱した。

このように申請者は複雑な現象に果敢にとりくみ、脂肪とヒト肝発がんについて新しい提案を、膨大な実験 data をもとに行った点について、審査委員会は高く評価した。

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 梶村 春彦

副査 北川 雅敏

副査 杉本 健