

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2557 号 氏名 原 泰将
論文審査担当者 主査 太田 哲生
副査 大井 章史
原田 憲一

学位請求論文

題 名 TSU-68 ameliorates hepatocellular carcinoma growth by inhibiting
microenvironmental platelet-derived growth factor signaling
(TSU68 は PDGF シグナルを阻害して肝癌の増殖を抑制する)

掲載雑誌名 ANTICANCER RESEARCH 第 35 巻第 3 号 1423 頁～1432 頁
平成 27 年 3 月掲載

肝癌は肝硬変や慢性肝炎など慢性肝疾患を背景として発生するが、その増殖や転移には癌細胞と癌組織内の微小環境の相互作用が重要とされている。また、化学療法感受性に及ぼす癌微小環境の役割についても、いまだ不明な点が多く残されている。近年、PDGF シグナルが癌細胞や癌微小環境内の間質細胞と深くかかわっていることが注目されている。そこで、本研究では癌微小環境における PDGF シグナルの役割ならびに multiple receptor tyrosine kinase inhibitor である TSU68 の PDGF シグナルと癌微小環境に及ぼす影響について検討を行った。

肝癌細胞株 (HuH1、HuH7、Hep3B) と線維芽細胞 (WI38) における PDGF と PDGFR の蛋白レベルおよび遺伝子レベルでの発現をウエスタンブロット法や FACS、RT-PCR で解析して検証した。また、TSU68 を添加して PDGFR の発現の変化を比較し、肝癌細胞株と線維芽細胞との共培養における TGFβ1 の発現やスフェロイド形成などの評価を行った。さらに、免疫欠損マウスにおいて、TSU68 投与の有無による腫瘍増殖能を評価した。その結果、以下の成績が得られた。

1. 肝癌細胞において PDGF は発現しているが、そのレセプターは欠如しているか、あっても非機能的であった。
2. 線維芽細胞では PDGFR が高度に発現していた。
3. 肝癌細胞は PDGF を産生し、パラクラインにより線維芽細胞の PDGF シグナルを活性化させた。
4. PDGF シグナルで活性化した線維芽細胞は、TGFβ1 を産生して肝癌の増殖を促進させた。
5. TSU68 は線維芽細胞の PDGF シグナルの阻害を介して、肝癌細胞の増殖を抑制した。

以上の成績から、肝癌細胞の増殖には線維芽細胞との PDGF/PDGFR シグナルを介した相互作用が重要であること、そして TSU68 は線維芽細胞内の PDGFR リン酸化や TGFβ シグナルを抑制することで肝癌の抗腫瘍効果が得られる

ことが示唆された。

本研究は、肝癌の増殖・進展には癌微小環境内での間質細胞、とくに線維芽細胞との PDGF/PDGFR シグナルを介した相互作用が重要であること、そしてこのシグナルを遮断することで抗腫瘍効果が得られる可能性のあることを基礎的実験で解明した貴重な研究で、本学の学位授与に値する労作と評価された。