

学位授与番号	甲第 1614 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
氏 名	陸 培 栄
学位論文題目	Potential Interaction between CCR1 and Its Ligand, CCL3, Induced by Endogenously Produced Interleukin-1 in Human Hepatomas (ヒト肝癌における、内因性インターロイキン1によって産生が誘導される CCL3 と CCR1 間の相互作用)
論文審査委員	主 査 教 授 佐 藤 博 副 査 教 授 中 沼 安 二 教 授 山 本 健

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ケモカインは白血球に対して走化活性を示す一群のサイトカインとして発見されたが、血管新生や癌細胞の運動性を亢進させ、癌の進展過程に関与している可能性が示唆されている。肝癌におけるケモカインの役割を解明するために、肝癌細胞株ならびにヒト肝癌組織でのケモカインレセプターならびにリガンドであるケモカインの発現について検討し以下の結果を得た。

- 1) ヒト肝癌細胞由来の、HuH7 細胞、HepG2 細胞、HLE 細胞、HLF 細胞、SK-Hep 1 細胞、Hep3B 細胞の 6 種類の細胞株では、10 種類のケモカインレセプター mRNA のうち、全ての細胞株が CCR1 を発現していた。また、HuH7 細胞と Hep3B 細胞が CXCR4、HuH7 細胞と HLF 細胞が CCR5 を発現していた。
- 2) 上記の 6 種類の肝癌由来細胞株全てが CCR1 蛋白を細胞表面に発現していた。
- 3) フォルスコリンによる HuH7 細胞内でのサイクリック AMP の上昇が、CCR1 のリガンドである CCL3 によって抑制され、さらに CCL3 による抑制効果はヒト CCR1 に対する中和抗体によって解除されたことから、HuH7 が機能的な CCR1 を保有していることが示された。
- 4) 正常肝組織は CCR1 蛋白を発現していないが、大半の肝組織で肝癌細胞ならびに血管内皮・線維芽細胞が CCR1 蛋白を発現していた。
- 5) CCL3 蛋白は正常肝組織では検出されなかったが、全例の肝組織で肝癌細胞・血管内皮を中心に検出された。
- 6) 過半のヒト肝癌細胞株がインターロイキン 1 (IL-1) の刺激時のみ、大量の CCL3 蛋白を産生した。
- 7) IL-1 はヒト正常肝組織では検出されないのに対して、ヒト肝組織において肝癌細胞を中心に検出された。

以上の結果から、肝癌の発症に伴い発現が亢進する IL-1 が、肝組織中の肝癌細胞などによる CCL3 の産生を誘導し、これが肝癌細胞などに発現している CCR1 にオートクラインあるいはパラクライン的に作用することが示唆された。本研究は、CCR1 ならびに CCL3 が肝組織で恒常的に発現していることを明らかにするとともに、これらの分子を標的とする新しい肝癌治療法の可能性も示した基礎腫瘍学の進展に寄与する労作であり学位に値すると評価された。