

学位授与番号	医博甲第1484号		
学位授与年月日	平成13年6月30日		
氏名	艾米熱古力 沙比提		
学位論文題目	Enhanced expression of basement-membrane-type heparan sulfate proteoglycan in tumor fibro-myxoid stroma of intrahepatic cholangiocarcinoma (肝内胆管癌の線維粘液様間質における基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカンの過剰発現)		
論文審査委員	主査	教授	三輪 晃 一
	副査	教授	小林 健 一
		教授	佐藤 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝内胆管癌は特徴的な線維粘液様間質を有するが、その性状や機能的役割に関しては未だ十分な検討がなされていない。最近、乳癌や大腸癌など他の線維粘液様間質を有する腫瘍でヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) の発現が報告され、腫瘍の増殖や浸潤・転移との関連が示唆されている。本研究では肝内胆管癌の線維粘液様間質における基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカン (perlecan) 発現について、ヒト肝組織及び肝内胆管癌培養細胞株 CCKS1 を用いて蛋白レベル及び mRNA レベルで検討した。得られた成績は以下のように要約される。

- 1) ホルマリン固定パラフィン包埋切片での HSPG の免疫染色をヒアルロニダーゼによる前処理で抗原賦活を行うことにより検討できた。
- 2) 肝内胆管癌 26 例、肝細胞癌 14 例、大腸癌の肝転移巣 7 例、正常肝 10 例での免疫染色の結果、肝内胆管癌や大腸癌肝転移巣の間質にびまん性で高度の HSPG コア蛋白発現を確認した。なお、肝細胞癌や正常肝では殆ど発現していなかった。
- 3) In situ hybridization による検討では HSPG のシグナルは myofibroblast と考えられる間質内紡錘形細胞に散見されたが、多くの陽性シグナルは腫瘍細胞にみられた。
- 4) 肝内胆管癌培養細胞株 CCKS1 を用いた実験では、蛍光抗体法で培養開始より日数が経過するに伴い、HSPG が核から細胞質、さらには細胞外へと移行する像が確認され、免疫沈降法で細胞破砕物と上清のいずれにも HSPG コア蛋白が確認された。in situ hybridization や RT-PCR では HSPG の mRNA が確認され、腫瘍細胞による HSPG 産生・分泌が明らかとなった。

以上の成績より、肝内胆管癌細胞は自ら HSPG を産生していることが示唆された。HSPG は bFGF 等の増殖因子やサイトカイン、ケモカイン等との結合能を有し、それらを局所に貯留する働きを有する。肝内胆管癌細胞は自らが産生した腫瘍特異間質に、これら生理活性物質を貯留することで、自らの増殖や浸潤・転移を autocrine・paracrine 的に増幅している可能性が示唆された。本研究は腫瘍-腫瘍間質相互作用の一端を解明した価値ある研究と評価された。