

氏名	永原 照也
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5259号
学位授与の日付	平成28年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Hepatic stellate cells promote upregulation of epithelial cell adhesion molecule and epithelial-mesenchymal transition in hepatic cancer cells (肝星細胞はEpCAM発現を促進し、肝細胞癌における上皮間葉移行を促進する)
--------	--

論文審査委員	教授 藤原 俊義 教授 大内 淑代 准教授 片山 博志
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

肝星細胞は、正常肝組織で類洞に存在する。肝細胞癌（HCC）組織においては、肝星細胞（HSC）はHCC細胞と微小環境を構築し、その分化度を変化させる作用を持っている。具体的には悪性度を上昇させる傾向があり、その機構の解明と制御はHCCの治療につながる可能性がある。

HCC細胞株を用い、HSCと同時培養（共培養）することによるHCC細胞株の機能解析を行い、治療ターゲットとなりうるシグナルの評価を行った。

HCCとHSCの共培養によりNotchシグナルの発現が亢進し、EMTと幹細胞化を生じた。また、接触、非接触共培養で同様の傾向を示すことから、HSCから分泌される物質（TGF- $\beta$ 、HB-EGF）による間接的な作用がその結果を媒介している可能性が示唆された。siRNAによりHSCのTGF- $\beta$ 、HB-EGFをノックダウンしHCCと共培養すると、EMT、幹細胞化は亢進しなかった。

HCCの治療標的として、Notchシグナルや、HSCから分泌される物質（TGF- $\beta$ 、HB-EGF）が考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、肝細胞癌（Hepatocellular Carcinoma; HCC）組織において微小環境を構築する肝星細胞（Hepatic Stellate Cells; HSC）に注目し、HCC細胞株と不死化HSC株を共培養することで、その影響を検討した基礎研究である。

4種類のHCC細胞株とHSCを共培養することで、HCCの遊走能が上昇し、Notch関連タンパク質の発現が増強した。また、上皮間葉移行（Epithelial-Mesenchymal-Transition; EMT）関連タンパク質であるTwist1やEpCAMの発現が亢進した。さらに、siRNAを用いてHSCのTGF- $\beta$ 、HB-EGFの発現を抑えることで、これらの現象が抑制されることから、HSCからの液性因子が関与している可能性が示唆された。

本研究は、肝星細胞（HSC）が肝細胞癌（HCC）の悪性化を促進している可能性を示した点で重要であり、本研究は価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。