

学位論文抄録

TGF- β シグナルを介した肝細胞癌の上皮間葉転換
におけるCD44の機能解析

(The role of CD44 in the TGF- β -mediated mesenchymal phenotype
in hepatocellular carcinoma)

美馬 浩介

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

学位論文抄録

【目的】 CD44 はヒアルロン酸を主なリガンドとする接着分子であり、選択的スプライシングによって CD44 standard isoform (CD44s)の他に複数の CD44 variant isoform が発現する。また CD44 は主な癌幹細胞マーカーのひとつである。Epithelial-mesenchymal transition (EMT)は上皮細胞が間葉系細胞に形態変化する現象で、がん細胞の浸潤・転移において中心的な役割を果たすと考えられている。今回、我々は肝細胞癌の EMT における CD44 の機能とその臨床的意義を解明することを目的とした。

【方法】 1. 肝細胞癌細胞株における CD44、E-cadherin、vimentin の発現と CD44 isoform を解析した。2. 肝細胞癌細胞株において CD44 の過剰発現、siRNA を用いた発現抑制を行い、E-cadherin と vimentin の発現および *in vitro* 浸潤能を解析した。3. 肝細胞癌細胞株において TGF- β 1 添加により EMT を誘導し、CD44 の機能を解析した。4. 肝細胞癌の臨床検体における CD44s、E-cadherin、vimentin、リン酸化 Smad2 の発現を免疫組織化学染色により評価し、臨床病理学的因子、予後との関連を解析した。

【結果】 1. 肝細胞癌細胞株においては CD44s を優位に発現しており、CD44s の発現は E-cadherin の低発現と vimentin の高発現と関連していた。2. CD44s 低発現細胞株 PLC/PRF/5 に CD44s を過剰発現すると、vimentin 発現の増加、*in vitro* 浸潤能の亢進を認めた。逆に CD44s 高発現細胞株 HLF に siRNA を用いて CD44 の発現を抑制すると vimentin 発現の低下と *in vitro* 浸潤能の減少を認めた。3. 肝細胞癌細胞株 PLC/PRF/5 に TGF- β 1 を添加すると EMT が誘導され CD44s の発現が上昇した。肝細胞癌細胞株 HLF において siRNA により CD44 を抑制した後に TGF- β 1 を添加したところ、TGF- β シグナルを介した vimentin 発現の増加と浸潤能の亢進が抑制された。4. 肝細胞癌初回肝切除 150 例において CD44s 高発現は E-cadherin の低発現、vimentin の高発現、リン酸化 Smad2 の核染色度と関連していた。さらに CD44s 高発現は低発現例と比較して切除後の無再発生存率、全生存率が有意に不良であった。また CD44s 高発現は局所凝固療法後の門脈内播種性再発とも関連していた。

【結論】 肝細胞癌において CD44s が TGF- β シグナルを介した EMT に重要な役割を果たしていることが明らかとなり、本研究結果は CD44 を標的とした新しい治療法の確立につながる可能性がある。