

氏名	尾身葉子
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第505号
学位授与の日付	平成23年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	The role of CD147 in the invasiveness of follicular thyroid carcinoma cells (甲状腺濾胞癌細胞の浸潤における CD147 の関与)
主論文公表誌	Thyroid 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 小林 槇雄 (副査) 教授 丸 義朗, 岩本 安彦

論文内容の要旨

〔目的〕

CD147は、マトリックスメタロプロテナーゼ(MMPs)の産生を促す膜貫通型の糖蛋白である。これまでに、肺癌や乳癌などを用いた研究により、CD147が腫瘍細胞の浸潤や転移に関わることが指摘されているが、甲状腺濾胞癌においてCD147が果たす役割はまだまだ明らかにされていない。被膜や血管への腫瘍細胞の浸潤は、甲状腺濾胞性腫瘍が悪性であると判断する決め手になる重要な現象である。従って、そのメカニズムを解明することは、甲状腺濾胞性腫瘍の診断精度の向上につながると考える。今回我々は、甲状腺組織と甲状腺濾胞癌細胞株を用いて、甲状腺濾胞癌の浸潤機構におけるCD147の関与について分子病理学的に解析した。

〔対象と方法〕

正常甲状腺組織(N)8例、濾胞腺腫(FA)20例、濾胞癌(FTC)9例からホルマリン固定パラフィン包埋切片および新鮮凍結材料を作製し、組織中のCD147, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7およびMMP-9の蛋白発現を、それぞれ免疫組織化学染色とイムノブロット法を用いて、形態学的ならびに定量的に解析した。また、甲状腺濾胞癌細胞株FTC-133に細胞シグナル阻害薬添加やRNA干渉を施し、CD147とMMPsの産生量や細胞浸潤能に対する影響を観察した。

〔結果〕

甲状腺組織の免疫組織化学染色標本では、CD147やMMPの免疫活性は、主にN群の濾胞上皮細胞およびFA群やFTC群の腫瘍細胞のいずれにも観察されたが、濾胞癌組織でより強く発現する傾向を示した。甲状腺組織のイムノブロットでは、N群やFA群と比較してFTC群において、CD147, MMP-3, MMP-7およびMMP-9のβ-アクチンに対する免疫活性密度比が有意に上昇していた。FTC-133細胞がepidural growth factor(EGF)受容体を発現していることを確認した上で、この細胞にEGFを添加すると、CD147蛋白の発現レベルが上昇し、この反応はphosphoinositol-3 kinase(PI3K)阻害薬、extracellular signal-regulated protein kinase(ERK)阻害薬およびc-Jun N-terminal kinase(JNK)阻害薬により阻害されたが、p38阻害薬では阻害されなかった。また、CD147に対するRNA干渉を施したFTC-133細胞では、MMP-2, MMP-3, MMP-7およびMMP-9の発現抑制を伴って、マトリゲル上の浸潤能が低下した。

〔考察〕

甲状腺組織のイムノブロット解析の結果は、甲状腺濾胞性腫瘍の悪性性格におけるCD147, MMP-3, MMP-7およびMMP-9の関与を示唆する。FTC-133細胞を用いた細胞シグナル添加実験の結果は、EGF刺激によるCD147の産生機構がPI3K, ERKおよびJNK経路を介することを表している。FTC-133細胞を用いたRNA干渉実験の結果は、甲状腺濾胞癌の浸潤能におけるCD147誘導性MMP-2, MMP-3, MMP-7およびMMP-9の発現の関与を示唆する。

〔結論〕

甲状腺濾胞癌では CD147 が高発現しており、培養細胞では EGF 刺激による CD147 発現機構と浸潤能における CD147 誘導性 MMP 発現の関与が判明した。

論文審査の要旨

本論文は、甲状腺組織と甲状腺濾胞癌細胞株を用い、腫瘍の浸潤機構における膜貫通型糖蛋白 CD147 の関与を分子病理学的に解析したものである。正常甲状腺組織 (N=8)、濾胞腺腫 (N=20)、濾胞癌 (N=9) のパラフィン包埋切片および新鮮凍結材料につき、組織中の CD147、MMPs (1~3, 7, 9) の発現を形態学的ならびに定量的に解析し、また、濾胞癌細胞株 FTC-133 に細胞シグナル阻害と RNA 干渉を施し、CD147 と MMPs に対する影響を観察した。免疫組織化学的には、CD147、MMPs の免疫活性は濾胞癌組織で強く発現していた。甲状腺組織のイムノプロットでは、濾胞癌群で、腺腫群に比較して CD147、MMP-3、MMP-7 および MMP-9 の免疫活性密度が有意に上昇していた。培養細胞に EGF を添加すると CD147 は増加するが、この反応は阻害薬で阻害され、RNA 干渉を施した細胞においては MMPs の発現抑制とマトリゲル上の浸潤能が低下した。

本研究は、甲状腺濾胞癌における CD147 発現と癌細胞の浸潤機構における MMPs 発現の関与を明らかにしたもので、学術上価値ある業績と認める。

44

氏名	ゴ トウ ユウイチ ロウ 後 藤 祐 一 郎
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 506 号
学位授与の日付	平成 23 年 2 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻、博士課程修了者)
学位論文題目	Hepatocyte transplantation through the hepatic vein: a new route of cell transplantation to the liver (経肝静脈的肝細胞移植に関する研究)
主論文公表誌	Cell Transplantation 2010 年
論文審査委員	(主査) 教授 岡野 光夫 (副査) 教授 山本 雅一, 田邊 一成

論文内容の要旨

〔目的〕

分離肝細胞を、門脈系を介して病態肝臓へ移植する肝細胞移植は、肝不全病態に対する新しい治療として臨床試験が欧米で開始されている。その目的は、移植肝細胞が病態の維持機能の一部を担うことにより、病態肝の自然回復を期待するものである。

門脈系から移植した肝細胞の生着は、Zone1 (門脈周囲領域) が有意である。肝臓には、Zone 毎に特徴的な機能があることから、本研究では、Zone3 (中心静脈周囲領域) への肝細胞生着を可能とする細胞移植法の確立を目指した。

〔対象および方法〕

肝細胞は dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) 陽性ラットからコラゲナーゼ灌流法にて分離・精製し、DPPIV 陰性 (同系) ラットの肝臓に移植した。従来法である経門脈的に移植する群 (経門脈群)、および経肝静脈的に移植する群 (経肝静脈群) を作製した。細胞移植後 1, 8 週に肝臓を摘出、DPPIV 染色により移植細胞の生着率と生着部位の評価を行った。また、移植後 3, 7 日目に移植ラットの ALT/AST 値を測定し、細胞移植手技関連の肝障