

審査の結果の要旨

氏名 菱沼 美千代

本研究は、ヒト胎児期の細胞増殖および出生後の腫瘍の発生、進展に関与していると考えられる膜蛋白 Glypican3 (GPC3) の正常組織、腫瘍組織における分布とその発現の意義を明らかにするため、ヒト正常組織、各種の腫瘍組織における GPC3 の発現について免疫組織化学的検討を行った。また肝細胞癌細胞株、胃癌細胞株を用いて GPC3 蛋白が腫瘍細胞の増殖に与える影響を検討した。これにより下記の結果を得ている。

1. ヒト胎児、新生児、成人剖検例および各種腫瘍の切除例を用いて、免疫組織化学染色を行った。GPC3 は胎児正常組織において肝臓、腎臓に発現しているが、成人では発現を認めなかった。また、肝臓、腎臓における腫瘍(肝芽腫、肝細胞癌、腎芽腫)の発生に伴い GPC3 が高発現してくることを示し、その癌胎児性蛋白としての性質を明らかにした。
2. Alpha-fetoprotein (AFP) 産生腫瘍において、GPC3 は肝芽腫、肝細胞癌だけでなく Hepatoid 胃癌、精巣卵黄嚢腫瘍においても高い陽性率を示した。これらの腫瘍において AFP が血清あるいは免疫組織化学的マーカーとして臨床的に広く使用されているが、本研究の中では GPC3 が AFP よりも多くの症例において強く広範囲に AFP 陽性細胞を含めた腫瘍細胞を認識し、より優れた免疫組織化学的腫瘍マーカーである可能性が示唆された。
3. 肝生検検体を用いた高分化肝細胞癌の診断において、抗 GPC3 抗体の臨床病理学的応用について試みた。高分化肝細胞癌、異形成性結節、背景肝に

における GPC3 の発現を比較したところ、GPC3 陽性率は肝細胞癌において非癌部(異形成性結節, 背景肝)より有意に高かった。また、血管内皮マーカーである CD34 を相補的に使用することにより診断感度を向上させうることを示し、GPC3 は、臨床病理診断においても有用なマーカーであることを示した。

4. GPC3 陽性細胞株(肝細胞癌, AFP 産生胃癌, 胃癌細胞株)に short interfering RNA を導入して GPC3 蛋白発現を抑制し、腫瘍細胞の増殖率の変化があるかどうかについて検討した。また GPC3 陰性細胞株(胃癌細胞株)についても同様の検討を行い、GPC3 陽性細胞株と比較した。その結果、GPC3 陽性細胞株では、GPC3 蛋白発現の抑制と共に細胞増殖率の低下が観察されたが、GPC3 陰性細胞株では細胞増殖率に変化を認めなかった。この結果から、GPC3 がこれらの腫瘍において細胞増殖を促進している可能性が考えられた。

以上、本研究は GPC3 が癌胎児性蛋白としての性質を有することを明らかにすると共に、肝細胞癌をはじめとする AFP 産生腫瘍における免疫組織化学的腫瘍マーカーとしての GPC3 の有用性を示した。また、GPC3 が腫瘍組織において細胞増殖を促進している可能性を見出した。本研究は、これらの腫瘍における病理診断能の向上と、腫瘍における細胞増殖機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。