

審査の結果の要旨

氏名 大友夏子

本研究は、細胞内小胞輸送への関連が示唆される蛋白として近年新たに発見され、機能については未知である α -taxilin について、その発現の意義を正常および悪性の肝細胞増殖との関連において明らかにすることを試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 播種密度に依存して増殖因子への応答性が異なるラット初代培養肝細胞において、増殖因子による DNA 合成促進がみられる低密度培養下で経時的な α -taxilin の増加を認め、増殖因子添加によってさらなる増加を認めた。DNA 合成促進が誘導されない高密度培養下では α -taxilin の増加はなかった。このことから、増殖に向かっている肝細胞で DNA 合成に先行する α -taxilin 増加が示唆された。
2. ラット 2/3 部分切除肝において、肝再生の早期である 4 時間後にはすでに肝における α -taxilin 発現量が増加し、肝細胞の DNA 合成のピークである 24 時間後にピークに達した。部分切除 24 時間後の α -taxilin の肝小葉内分布は、主たる細胞増殖の場とされる門脈周囲の肝細胞に集中し、細胞増殖マーカーである PCNA の分布と一致した。48 時間後の α -taxilin は肝小葉全体に分布が拡大し、既知の増殖肝細胞分布の変化と一致した。このことから、 α -taxilin が増殖肝細胞に発現していることを確認できた。また、発現時期の主体は PCNA との比較から G1 期から S 期にあると推定された。
3. 肝細胞癌臨床検体を用いた検討で、腫瘍部に α -taxilin の発現を認め、その染色強度は腫瘍増殖能の指標である PCNA ラベリングインデックスと相関していた。 α -taxilin 染色強度は腫瘍分化度、腫瘍の侵襲性とも有意に相関し、 α -taxilin の染色強度が高い腫瘍はより分化度が低く、侵襲性の高い傾向が示された。また、Kaplan-Meier 法による無再発生存期間の解析では、 α -taxilin の染色強度が高い腫瘍で比較的早期の再発が多い傾向がみられた。
4. ヒト肝癌由来株化細胞を用いた検討では、 α -taxilin の発現量の多い細胞株ほど増殖速度が速いという結果が得られた。

以上、本論文は、肝臓という高い再生能力を有し制御された細胞増殖を観察できる組織を用い、 α -taxilin の発現が細胞増殖の初期に増加していることを初めて示した。また、肝細胞癌において α -taxilin の発現が亢進していること、その発現量が腫瘍増殖速度と関連していることを初めて示した。 α -taxilin の機能解明の一端に寄与するとともに、小胞輸送機構の細胞増殖における役割についても新たな側面を示唆するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。