

# 主 論 文 要 旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |   |     |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---|-----|---------|
| 報 告 番 号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 上 野 彰 久 |
| 主 論 文 題 名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |   |     |         |
| OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ $\beta$ -catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma<br>(肝細胞癌におけるガドキシト酸のトランスポーターであるOATP1B3の発現はWnt/ $\beta$ -catenin signalとの強い関連がある)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |   |     |         |
| ( 内 容 の 要 旨 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |   |     |         |
| <p>近年の分子標的治療薬の発展により、肝細胞癌のsubclass分類に注目が集まっており、治療前に腫瘍のsubclassを同定することが重要と考えられるようになってきた。ガドキシト酸（別名：Gd-EOB-DTPA）は細胞膜トランスポーターを介して肝細胞に選択的に取り込まれる肝細胞特異性MRI造影剤であり、ガドキシト酸造影MRI（以下、EOB-MRI）を用いる事で、肝細胞癌のある種の分子情報を得ることができるのではないかと考えられる。本研究では、ガドキシト酸の取込・排泄に関与するトランスポーターについて網羅的に解析を行い、同定されたトランスポーターの分子制御機構について検討を行った。</p> <p>まず、慶應義塾大学病院で手術された肝細胞癌の臨床検体（凍結検体34結節、パラフィン包埋検体101結節）を用い、12種の細胞膜トランスポーターの発現と、EOB-MRIにおける腫瘍の増強効果との相関解析を、quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) および免疫染色を用いて行った。この結果、organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) がEOB-MRIの肝細胞相における腫瘍の増強効果と最も強く相関するトランスポーターである事が示された。OATP1B3が中心静脈側に強く発現する分子である事も判明したため、その制御機構を検証するために、3種の転写因子および中心静脈側で強く発現するとされる8種の分子と、OATP1B3との発現解析をqRT-PCRを用いて行った。中心静脈側に強く発現する分子群のうち、Wnt/<math>\beta</math>-cateninの標的分子として知られる5種の分子の発現がOATP1B3の発現と良い相関を示す事が判明した。更に、ヒト肝細胞癌株KYN-2細胞にLiCl処理を行う事で、Wnt/<math>\beta</math>-catenin signalの活性化が見られると共にOATP1B3の遺伝子発現が上昇することが、in vitroにおいても確認された。最後に、EOB-MRIの肝細胞相において増強される腫瘍を検出することにより、Wnt/<math>\beta</math>-catenin activated HCCが、感度78.9%、特異度81.7%で予測できることが示された。</p> <p>以上、OATP1B3がEOB-MRIにおける肝細胞癌の増強効果に最も重要なトランスポーターであり、OATP1B3の発現とWnt/<math>\beta</math>-catenin 標的遺伝子群の発現との間には強い関連がある事が示された。これらの事から、OATP1B3陽性肝細胞癌は、Wnt/<math>\beta</math>-catenin activated subclassの肝細胞癌を代表しうると考えられた。</p> |       |   |     |         |