

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	上 野 彰 久
論文審査担当者	主 査	放射線医学	陣 崎 雅 弘	
	内科学	金 井 隆 典	放射線医学	茂 松 直 之
	病理学	岡 田 保 典		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 隆典	
			試問日：平成26年11月11日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma (肝細胞癌におけるガドキセト酸のトランスポーターであるOATP1B3の発現はWnt/ β -catenin signalとの強い関連がある)				
<p>本研究では、まず肝細胞癌におけるガドキセト酸 (gadoxetic acid、別名gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid、Gd-EOB-DTPA) を用いた造影MRI (以下、EOB-MRI) の増強効果に關与するトランスポーターについて手術検体を用いて網羅的に解析を行い、organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) がEOB-MRIにおける肝細胞癌の増強効果と最も強く相関する事を明らかにした。次に、OATP1B3の発現が、Wnt/β-cateninシグナルと強い関連があることが手術検体を用いた検討で示され、更に、ヒト肝細胞癌株を用いた実験でWnt/β-cateninシグナルの活性化によりOATP1B3のmRNA発現が増強することが示された。これらのことより、OATP1B3陽性の肝細胞癌は、Wnt/β-catenin シグナルで活性化された肝細胞癌サブクラスを代表しうることが示され、新たな分子標的治療の指標となりうることを示唆された。</p> <p>審査ではまず、OATP1B3の発現と画像との相関は示されているが、実際にOATP1B3によりガドキセト酸が輸送されるか否かを検討されたのかと質問された。これに対し、先行論文にてOATP1B3の強制発現により培養細胞でのガドキセト酸の輸送が増加するとの報告が既にあるため、改めて検証はしなかったと回答された。次に、OATP1B3の発現と胆汁鬱滞の相関が示されているが、Wntとの関連はどう考えるかと質問された。これに対し、Wntと胆汁排泄との関連を示唆する報告もあり、これらの3者に密接な関連があると考えられるが、Wntが胆汁排泄を介してOATP1B3の発現を調節しているのか、OATP1B3の発現を介して胆汁排泄を調節しているのかは、現時点では不明確であると回答された。また、本研究は手術例という比較的肝機能の良い群に限定された検討であるが、進行した肝硬変症例においても同様に評価が可能かと質問された。これに対し、肝硬変が進行した場合にはOATP1B3の背景肝での発現が低下するため評価が難しくなり、この点がこの造影剤の弱点であり、今後の画像診断の課題であると回答された。最後に、Wnt/β-cateninシグナルとOATP1B3との関連の検証のためにWntのノックダウンによる証明の必要性を質問された。これに対し、その必要性も考えたが、OATP1B3を高発現している細胞株がなく、検証が困難であったと回答された。</p> <p>以上のように、本研究では、更に検討すべき課題を残しているものの、EOB-MRIを用いることで、OATP1B3の発現を介してWnt/β-catenin シグナルで活性化された肝細胞癌サブクラスを非侵襲的に検出しうることを示したと言う点で、臨床的に非常に有意義な研究であると評価された。</p>				