

## 論文審査の結果の要旨

氏名：山口 裕 美

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Transglutaminase 2 is upregulated in primary hepatocellular carcinoma with early recurrence as determined by proteomic profiles

（プロテオミクス解析で明らかとなった早期再発する初発肝細胞癌におけるトランスグルタミナーゼ 2 の発現亢進）

審査委員：（主 査） 教授 増 田 しのぶ

（副 査） 教授 石 原 寿 光 教授 橋 本 修

教授 高 橋 悟

肝細胞癌の主たる発生要因は、肝炎ウイルス、特に C 型肝炎ウイルス(HCV)の感染である。外科的切除が治療の第一選択となるが、再発頻度は高く予後不良である。山口裕美氏は、肝細胞癌の早期再発因子の探索を目的として本研究を行った。今回の研究は、再発早期群→肝内転移、再発遅延群→多中心性発生という仮説に基づいて研究計画が立てられている。

外科的に切除された C 型肝炎ウイルス(HCV)陽性肝細胞癌 41 例について、2 次元ディファレンシャルゲル電気泳動(2D-DIGE)を用い、再発早期群(12 か月以内)と再発遅延群(4 年以上)のタンパク質発現量の比較検討を行った。両群で発現量が異なっていたタンパク質は 51 個であり、同定されたタンパク質は 19 個であった。再発早期群で発現量が高かったタンパク質の一つである transglutaminase 2 (TGM2)について、さらに詳細に解析を行った。まず、2D-DIGE の結果が免疫組織学的に検証された。さらに上皮間葉転換関連因子(EMT)および PTEN-Akt シグナル経路について検討した。TGM2 発現量増加にともなう FAK や Akt リン酸化亢進は観察されず、PTEN 蛋白の減少も見られなかった。また、TGM2 発現量と EMT 関連分子(TGFB1, HIF1A, SNAI1)の発現量は正の相関を示したが、CDH1 発現抑制は観察されなかった。以上の結果から、再発早期群においては、EMT および PTEN-Akt シグナル経路以外の機序により、TGM2 蛋白が高発現となっていると考えられた。

本研究内容は、研究計画、技術、結果ともに独創性があり、質の高いものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成30年2月14日