

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 落合 洋介

論 文 題 目 Trefoil factor family 1 inhibits the development of hepatocellular carcinoma by regulating  $\beta$ -catenin activation.

(TFF1 は  $\beta$  カテニンの活性化を制御することで肝細胞癌の発生を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

委員

蔭 威光弘 

名古屋大学教授

委員

中村 栄男 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

本研究では、肝細胞癌の外科切除標本、ヒト培養肝細胞株、肝細胞癌自然発癌モデルマウスを用いて、TFF1 と肝細胞癌発生との関連性を検討した。TFF1 は Wnt 経路を抑制し  $\beta$ -catenin の活性化を制御することで、細胞増殖活性を低下させ apoptosis を誘導していた。ヒト肝細胞癌標本においても、TFF1 陽性細胞と  $\beta$ -catenin 核内陽性細胞の相補性が確認された。一方で、TFF1 の欠損は、マウスモデルにおいて腫瘍形成を促進させ、その予後を低下させた。また TFF1 の promoter 領域における methylation はヒト肝細胞癌症例に高頻度で認められた。これらの結果から、TFF1 は肝細胞癌に対して癌抑制作用を呈することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 肝細胞癌は多彩な組織系を呈する癌であり、本研究ではヒト肝細胞癌株を 3 種類 (Huh7, HepG2, HLE) 用いて検討している。全細胞株において、TFF1 の強制発現により細胞増殖活性の低下、apoptosis の誘導が起こり、抗腫瘍効果を認めた。
2. 肝細胞癌における重要な発癌経路の一部である Wnt 経路において、mRNA の低下、発現蛋白の低下が認められた。TFF1 はこの経路を抑制することで、その下流にある  $\beta$ -catenin の活性化を低下させ、腫瘍形成を制御している可能性が示唆された。
3. TFF1 は胃で産生されるタンパクであり、胃癌に対して癌抑制効果を持つという報告がある。近年、膵癌においても同様の効果を呈するという報告もあり、適応癌腫は多種に及ぶ可能性がある。また、本研究では plasmid による TFF1 強制発現群と recombinant TFF1 投与群で同等の結果を呈しているため、recombinant の形で TFF1 を臨床応用できる可能性が示唆されている。実際、TFF1 は噴霧剤や口腔洗浄剤の形で抗潰瘍治療薬として臨床試験が行われている。
4. TFF1 遺伝子の変異や欠損などの報告例はない。しかし、promotor 領域の methylation により TFF1 の発現が低下する報告はあり、TFF1 の発現は epigenetic に調整されている可能性がある。本研究においても、背景肝に比べヒト肝細胞癌症例において methylation は高頻度に認められ、TFF1 の発現低下が癌化に関与している可能性が示唆されている。

本研究は、TFF1 の癌抑制遺伝子としての働きを確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	落合 洋介
試験担当者	主査	小寺 泰弘	副査 <sub>1</sub>	藤 成 亮三
	副査 <sub>2</sub>	中羽 菜男	指導教授	瀬野 正人
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 他細胞株における腫瘍抑制効果について</li><li>2. TFF1 knock-out mouseにおける腫瘍縮小機序について</li><li>3. TFF1の臨床応用や投与方法について</li><li>4. TFF1の最近のgenome異常の知見について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				