

The Apelin-APJ System Induces Tumor Arteriogenesis in Hepatocellular Carcinoma

武藤, 純

<https://hdl.handle.net/2324/1485060>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	武藤 純				
論文名	The Apelin-APJ System Induces Tumor Arteriogenesis in Hepatocellular Carcinoma				
論文調査委員	主査	九州大学	教授	田中	雅夫
	副査	九州大学	教授	田口	智章
	副査	九州大学	教授	鈴木	聡

論文審査の結果の要旨

[背景および目的] 肝細胞癌は血管新生が盛んな腫瘍で、これが転移や予後にも関与していると報告されている。高分化癌のうちに門脈血流が減少し始め、脱分化が進むにつれて動脈血流が増加していくという特徴的な血流動態の変化を示すため、血管新生は肝細胞癌治療の標的となると考えられる。Apelin-APJ系は血管新生を促進し、いくつかの癌腫における高発現が報告されている。本研究は、肝細胞癌の血管新生における apelin-APJ系の関与を明らかにすることを目的とした。[方法] 90例の肝細胞癌切除例における血管新生因子および血管マーカーの発現を測定した。肝細胞癌皮下腫瘍モデルマウスを作成、APJ拮抗剤であるF13Aを投与し、腫瘍増殖および血管新生を評価・検討した。[結果] 肝細胞癌の臨床検体の検討では、APJは小動脈の平滑筋に発現していた。APJ陽性小動脈および apelin発現量は癌部において有意に増加していた(両者ともに $P<0.001$)。また、APJ陽性小動脈および apelin発現量は、中分化および低分化肝細胞癌において高分化肝細胞癌と比較して有意に増加していた($P\leq 0.003$)。異常な動脈拡張を有する肝細胞癌において、apelin発現量は有意に増加していた($P=0.012$)。マウス皮下腫瘍モデルにおいて、F13A投与群の腫瘍増殖は、対照群と比較して有意に抑制され($P<0.001$)、腫瘍内の小動脈は有意に減少していた($P=0.047$)。[結語] 肝細胞癌においては apelin-APJ系の発現が亢進しており、これが肝細胞癌の血管新生に関与していることが考えられる。

以上の成績は、この方面の研究において意義ある成果と考えられる。本論文についての試験は、目的・方法・研究結果・意義などの概要について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文の内容と関連した事項について種々の質問を行い、ほぼ満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。