

氏名	大 口 創 平
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3224号
学位授与の日付	平成10年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Expression of $\alpha$ -Fetoprotein and Albumin Genes in Human Hepatocellular Carcinomas: Limitations in the Application of the Genes for Targeting Human Hepatocellular Carcinoma in Gene Therapy (ヒト肝細胞癌におけるアルファフェトプロテインおよびアルブミン遺伝子の発現：ヒト肝細胞癌遺伝子治療におけるこれら遺伝子の利用について)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 田中 紀章 教授 原田 実根

### 学位論文内容の要旨

肝細胞癌に対する遺伝子治療として、単純ヘルペスチミジンキナーゼなどの自殺遺伝子にアルファフェトプロテイン (AFP) やアルブミンの転写調節配列を組み込むことによって、癌細胞を標的とすることが考えられている。我々は25例の肝細胞癌においてAFPとアルブミンの遺伝子発現を *in situ hybridization* によって検出した。AFP mRNAは13例で認められたが、不均一でまばらないごく一部に発現しているものが大半であった。血清AFP値が高値のものほど多くの癌細胞に認められる傾向にあった。非癌部肝細胞においては認められなかった。アルブミンmRNAはすべての症例で癌部、非癌部に認められた。結節により差はみられたが低分化症例でも発現していた。したがって、AFP転写調節配列を用いる遺伝子治療にはAFPの発現の多い症例を選択すべきで、血清AFP値が指標になりうると考えられ、アルブミンの場合はレトロウイルスに組み込むとしても、分裂期の正常肝細胞への影響を考慮すべきと考えられた。

### 論文審査結果の要旨

本研究はヒト肝細胞癌の遺伝子治療に向け、肝細胞癌で特異的に発現するアルファフェトプロテイン(AFP)やアルブミン遺伝子のプロモーターと標的遺伝子の組合せが実用に足るか否かを検討するために、まずそれらの遺伝子の肝細胞癌における発現を比較検討したものである。解析は25例の肝細胞癌について主に各遺伝子mRNAの *In situ hybridization*法を用い、癌の進行度や患者の血中AFPおよびアルブミン濃度など対比させながら解析した。その結果、AFPについては13例で陽性を示したが特に中等度発現の場合にその分布が散在性であった。AFPの血中濃度とmRNAのレベルとは正の相関が示唆され、非癌部肝細胞では1例を除き陰性であった。アルブミンmRNAは全ての症例で癌部、非癌部共に発現しており、特に低分化癌においても発現を認めた。これらの結果から、AFPの転写制御領域を利用した肝細胞癌の遺伝子治療は、血中AFP濃度で判定可能な強発現症例を選択すべきこと、アルブミンプロモーターを用いる際にはレトロウイルスベクターを用いても正常肝細胞にもある程度の影響がありうることを明らかにした。

以上のように、本研究は肝細胞癌遺伝子治療への応用が期待されているAFPやアルブミン遺伝子プロモーターが必ずしも理想的な系ではないことを明らかにすると共に、従来余り解析されていなかったこれらの遺伝子の細胞毎の発現を検討したのものとして意義のある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。