

## 論文内容の要旨

氏名	久保 貴裕
Role of Epiregulin on Lipopolysaccharide-Induced Hepatocarcinogenesis as a Mediator via EGFR Signaling in the Cancer Microenvironment (和訳) がん微小環境における EGFR シグナルを介したメディエーターとしての肝発がんに対するエピレグリンの役割	

### 論文内容の要旨

腸管内のグラム陰性桿菌の細胞壁の構成要素であるリポ多糖(Lipopolysaccharide:LPS)は肝細胞癌(HCC)の進行を促進する重要な因子であることが報告されているが、その分子学的メカニズムは未だ解明はされていない。

LPS 刺激により活性化された肝星細胞(HSCs)から分泌される、上皮成長因子(EGF)ファミリーメンバーの一つであるエピレグリン(EREG)が、肝細胞癌の進行に重要なメディエーターであり、腫瘍微小環境における肝細胞癌の進行における重要なメディエーターである可能性を考えた。

肝癌細胞株(Huh7)と肝星細胞株(LX-2)細胞を混合して、マウス異種移植モデルを作成した。LPS 投与群と非投与群にわけることによって、LPS が肝細胞癌増大を誘発する際における EREG の役割を明らかにした。肝細胞癌における EREG の役割を明らかにした。マウスモデルにおいて、LPS 投与は Xenograft 腫瘍のサイズを有意に増大させ 腫瘍組織における EREG の発現はコントロール群と比較して上昇した。さらに、CD34 免疫染色とrt-PCR による血管新生マーカーの遺伝子発現から、腫瘍の血管新生がより亢進し、インターロイキン-8(IL-8)の発現が増加した。

Vitro の実験系で、EGFR 発現の高い、Huh7 と低い HepG2 を使用した。EGFR 発現の高い Huh7 の細胞増殖、遊走・浸潤能が rEREG により有意に促進された一方で、EGFR 発現の乏しい HepG2 ではこれらの作用は認めなかった。肝星細胞株 LX-2 に LPS 刺激した際の EREG 分泌を確認したところ、LPS 刺激で増加することを確認した。肝星細胞株(LX-2)と両肝癌細胞株の共培養系においても、LPS 刺激により単独培養系と類似の結果が得られた。また、EREG の中和抗体投与にて細胞増殖は抑制された。さらに血管新生関連因子を調べると、Huh7 では EREG により interleukin-8 産生が有意に促進されたが、HepG2 では認めなかった。

これらのデータから、EREG は肝細胞癌の腫瘍細胞増殖と遊走・浸潤能を亢進させるだけでなく、IL-8 を介した腫瘍血管新生を促進する Mediator であることが示唆され、がん微小環境において重要な役割を果たしていることが示唆された。