

(様式6-A) (Form6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Gantumur Dolgormaa 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Mac-2-binding protein glycan isomer enhances the aggressiveness of hepatocellular carcinoma by activating mTOR signaling.

(Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体はmTORシグナル伝達経路を活性化することにより肝細胞癌の悪性度を増悪させる)

British Journal of Cancer 123, 1145–1153, 2020

Gantumur Dolgormaa, Norifumi Harimoto, Norihiro Ishii, Takahiro Yamanaka, Kei Hagiwara, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Akira Watanabe, Norio Kubo, Kenichiro Araki, Tadashi Handa, Takehiko Yokobori, Tetsunari Oyama, Hiroyuki Kuwano, Ken Shirabe.

論文の要旨及び判定理由

Wisteria floribunda agglutinin (WFA)<sup>+</sup> Mac-2 binding protein (M2BPGi)は、非侵襲的な肝線維化評価が可能な新規糖鎖マーカーである。M2BPGiはクッパー細胞の活性化を介して肝線維化を促進し、血清M2BPGiは肝線維化の予測マーカーとなることが報告されている。血清M2BPGiは肝細胞癌の進行度や予後予測マーカーとしても有用である可能性が報告されているが、M2BPGiが肝細胞癌へ与える影響や意義については明らかでない。本研究はM2BPGiが肝細胞癌へ与える影響および促進メカニズムを明らかにすることを目的とし検討を行った。

免疫組織化学染色法 (IHC) ・ In situ hybridization (ISH) にて、ヒト肝細胞癌切除標本のM2BPGiとGalectin-3 (M2BPのリガンド) の発現を検討した。また、ヒト肝癌細胞株を用いて、M2BPGiが増殖・浸潤能へ与える影響をIn vitro、In vivoにて検討した。さらにCap Analysis of Gene Expression (CAGE) を用いたトランスクリプトーム解析にて、M2BPGiのヒト肝癌細胞株の細胞内シグナルへの影響を検討した。

肝細胞癌切除標本のIHCでは、M2BPGiとGalectin-3は共に肝癌細胞で高発現していた。一方、ISHでは肝硬変の間質細胞においてM2BPのmRNAの発現を認めた。リコンビナントM2BPGiの投与により、In vitroにおいてヒト肝癌細胞株の増殖・浸潤が促進され、In vivoにおいてマウス皮下腫瘍が増大した。CAGE解析では、M2BPGi投与によりヒト肝癌細胞株のmTORシグナルが活性化していることが示された。さらにM2BPGiによるmTORシグナルの活性化は、ヒト肝癌細胞株の細胞膜に存在するGalectin-3を介していた。

M2BPGiは肝硬変の間質細胞が産生し、肝癌細胞のGalectin-3/mTORシグナルの活性化を介し、肝細胞癌を促進することが示された。

本論文は今後の肝細胞癌治療の発展に寄与するものと認められ、博士 (医学) の学

位に値するものと判定した。

(令和3年1月15日)

審査委員

主査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
生化学分野担任 南嶋 洋司 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
消化器・肝臓内科学分野担任 浦岡 俊夫 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
泌尿器科学分野担任 鈴木 和浩 印

参考論文

1. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis  
(Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) は肝線維症の程度を評価するための新たな血清バイオマーカーであり、単なる肝線維化に対するバイオマーカーとして以上の有用性も示唆される)  
Journal of Gastroenterology 53: 819-826, 2018  
Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, Araki K, Ishii N, Kuno A, Narimatsu H, and Mizokami M.
2. Preoperative Mac-2 binding protein glycosylation isomer level predicts postoperative ascites in patients with hepatic resection for hepatocellular carcinoma  
(術前の Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体の血中濃度は肝細胞癌に対して肝切除術を施行された患者における術後の腹水貯留の予測因子である)  
Hepatology Research 49: 1398-1405, 2019  
Ishii N, Harimoto N, Araki K, Muranushi R, Hoshino K, Hagiwara K, Gantumur D.  
Yamanaka T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N and Shirabe K.

(様式6, 2頁目)

最終試験の結果の要旨

- ・血清M2BPGiの腫瘍マーカーとしての意義について
- ・肝細胞癌におけるM2BPGiの細胞内シグナル伝達経路について

試問し満足すべき解答を得た。

(令和3年1月15日)

試験委員

群馬大学教授 (医学系研究科)  
肝胆膵外科学分野担任

調 憲 印

群馬大学教授 (医学系研究科)  
生化学分野担任

南嶋 洋司 印

試験科目

主専攻分野 肝胆膵外科学 A

副専攻分野 生化学 A