

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	辻 川 華 子
論文審査担当者	主 査 病理学 坂 元 亨 宇		
内科学	金 井 隆 典	先端医科学	佐 谷 秀 行
病理学	金 井 弥 栄		
学力確認担当者：		審査委員長：金井 隆典	試問日：平成28年 1月19日
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：Immunohistochemical molecular analysis indicates hepatocellular carcinoma subgroups that reflect tumor aggressiveness (免疫組織学的発現解析による肝細胞癌のサブグループ分類は腫瘍悪性度を反映する)</p>			
<p>肝細胞癌では悪性度や予後に関連する様々な病理組織学的因子や分子マーカーが報告されているが、包括的免疫組織学的発現解析に関する検討はなされていない。今回、肝細胞癌162結節に対し、Cytokeratin 19 (CK19)、Sal-like protein 4 (SALL4)、epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)、CD133、β-catenin、glutamine synthetase (GS)、p53の免疫組織学的発現解析を行い、細胞増殖能および臨床病理学的因子、累積再発率との関連を検討した。結果として、CK19、SALL4、EpCAMのいずれかまたは複数陽性のbiliary/stem cell マーカー陽性群 (B/Sグループ)、β-catenin、GSの片方または両方が陽性のWnt/β-catenin シグナル伝達関連マーカー陽性群 (W/B グループ)、いずれも陰性の群 (-/- グループ) の3つに大別された。B/Sグループは高悪性度因子と関連していたが、W/Bグループでは関連は見られず、-/-グループでは低悪性度因子と関連していた。従来B/SマーカーとW/Bマーカーは異なる悪性度を見ている可能性が示唆されており、それに合致する結果である。臨床応用可能な肝細胞癌のサブクラス分類に成りえる可能性が示唆された。</p>			
<p>審査ではまず、陽性のカットオフ値および計測方法、heterogeneityの有無、陽性コントロールについて問われた。カットオフ値は既知の論文を元に検討し、標本上の陽性率をカウントでなく肉眼観察により%表記したこと、heterogeneityが認められること、染色時は常に陽性コントロールがおかれたことが回答された。またGS染色とβ-catenin染色との乖離、変異との関連について問われた。肝細胞癌では、GS染色がβ-catenin染色より鋭敏かつ特異的にその変異を反映すると報告されており、乖離例はheterogeneityによる例外的なものと考えていること、今回変異は検討されていないことが回答された。転移巣での免疫組織学的発現に関しても問われた。検討数は少ないが、CK19に関しては、転移巣でより多くの陽性細胞が見られる症例もあると回答された。またB/SグループとW/Bグループが形態像のみで分けられるかを問われた。分化度の傾向は異なるが、形態のみで鑑別はできないと考えられると回答された。さらにこの研究の最終目的について問われた。臨床病理学的に多様な肝細胞癌の生物学的特性を反映し、治療選択に結びつくサブクラス分類となることを期待していると回答された。CK19のみでなく、様々なマーカーを組み合わせた意義についても問われた。CK19は、高悪性度の指標として最も有意なマーカーではあるが、上述のように肝細胞癌全体を反映するサブクラス分類の確立を目指したためと回答された。予後のみに着目するのではなく、肝細胞癌自体の成り立ちを踏まえたグループ分類を目指すべきと助言された。最後に-/-グループをさらに検討し、免疫組織学的診断キット作成など乳癌のような臨床応用を目指すべきとの助言をされた。</p>			
<p>以上のように、本研究は今後検討すべき課題が残されているものの、肝細胞癌の悪性度を反映し、実践的に応用可能な肝細胞癌の新たな免疫組織学的サブクラス分類を確立した点で、意義のある研究であると評価された。</p>			