

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	川 井 田 み ほ
論文審査担当者	主 査	病理学	坂 元 亨 宇	
	解剖学	久保田 義 顕	先端医科学	河 上 裕
	病理学	金 井 弥 栄		
学力確認担当者：			審査委員長：久保田 義顕	
			試問日：平成31年	2月 6日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Diffuse and canalicular patterns of glypican-3 expression reflect malignancy of hepatocellular carcinoma (グリピカン3の全周性膜染色像と毛細胆管様染色像は肝細胞癌の悪性度を反映する)				
<p>肝細胞癌におけるグリピカン3（GPC3）の染色像は様々であるが、そのうち全周性膜染色像と毛細胆管様染色像が相反する悪性度を反映し、さらに毛細胆管様染色像はβカテニン変異との関連が示唆された。</p> <p>審査ではまず、GPC3染色像へ着目する新奇性を問われた。肝細胞癌におけるGPC3に関する報告は多岐にわたり、全周性膜陽性像に関する報告はあるものの、毛細胆管様染色像に関する検討はないと回答された。陰性を含むその他の群は前述の二群の中間的な性質に相当するかとの問いに対し、着目した2群に比し臨床病理学的特徴やサブクラスマーカーの発現に傾向がなく、多様な症例が混在しており分別できないと回答された。GPC3染色像と分化度の関連から、GPC3は極性をつくる原因かあるいは結果かと問われた。LGR5を導入した細胞が形成する腫瘍内では、形成された毛細胆管に沿ってGPC3局在がみられたが、一部の細胞に限られていたことから、細胞極性が回復した結果、GPC3の毛細胆管様染色像が示された可能性が高いと回答された。細胞株のKYN-2を用いた理由を問われ、研究室で保有する肝細胞癌細胞株のうち、GPC3を発現し、LGR5を発現せず、βカテニン変異を有していない株であったためと回答された。他臓器では幹細胞性に関与するとされているLGR5が毛細胆管様染色像と関連する理由を問われ、肝細胞癌においてLGR5は、細胞極性形成と関連するWNTシグナルの活性化に関与するためと回答された。他研究の肝細胞癌サブクラスにおいてKYN-2がどの群に相当するかとの問いには、細胞株の分類は判断が難しいが、少なくともβカテニン変異を有するサブクラスではないと回答された。GPC3毛細胆管様染色像とβカテニン変異の関連は示したが、全周性膜陽性像に関連する発癌機構やシグナル伝達に関する検討につき問われ、本研究では行えなかったと回答された。GPC3染色像と肝炎ウイルス感染との関連に関する問いに、本研究では明らかな傾向がなかったと回答された。GPC3の分子構造に関して問われた。GPC3には、GPIアンカーを有する膜結合型のみならず、分泌型が存在している。他施設で行われている血清内GPC3測定では、分泌型を定量している可能性が高いが、本研究で行われた免疫組織染色による評価と血清内GPC3値との関連は検討していないと回答された。</p> <p>以上、検討すべき課題は残されているが、毛細胆管様染色像を示す症例の術後全生存率が他の症例に比して高い点を報告し、染色像を診断に付記することで治療対象選択に貢献しうる可能性がある点を含め、有意義な研究であると評価された。</p>				