

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	辻 川 華 子
<b>主 論 文 題 名</b>				
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)				
<b>(内容の要旨)</b>				
<p>肝細胞癌に関しては、腫瘍悪性度の予測因子として様々な組織病理学的因子や分子マーカーが知られているが、免疫組織学的発現解析に関する総括的な検討はほとんどない。肝細胞癌162結節に対し、Cytokeratin19 (CK19)、Sal-like protein 4 (SALL4)、epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)、CD133、<math>\beta</math>-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、3年以内の累積再発率との関連を検討した。発現解析の結果をヒートマップで示し、さらにクラスター解析を行ったところ、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)、<math>\beta</math>-catenin、GSの片方または両方が陽性のWnt/<math>\beta</math>-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群に大別された。B/Sグループにはp53陽性例が多く含まれていたが、W/B グループではほとんど見られなかった。B/S グループでは有意に血清<math>\alpha</math>フェトプロテイン (AFP) 値が高く、分化度が低く、門脈侵襲・肝内転移 (vp/im) 陽性例が多く、細胞増殖能が高かったのに対し、-/- グループでは有意にAFP値が低く、分化度が高く、vp/im陰性例が多く、細胞増殖能が低かった。W/B グループに関してはいずれの因子とも有意な関連は見られなかった。B/S グループは最も累積再発率が高かった。B/S グループでは、CK19やSALL4が上皮間葉転換と関連するという報告やp53変異による細胞の可塑性がbiliary/stem形質の獲得に関わるという報告が見られるが、CK19陽性発現が高悪性度に関与する機序はまだ明らかでない。肝細胞癌におけるleucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (LGR5) の発現は<math>\beta</math>-catenin変異と強く相関していることから、W/Bグループの特徴への関与が示唆される。LGR5を過剰発現させた肝細胞癌細胞では、転移能が低いにも関わらず、生存能が高く、幹細胞様の形質が見られるとの報告があり、また<math>\beta</math>-catenin変異を有する肝細胞癌では細胞増殖能が高いとの報告も見られる。Wnt/<math>\beta</math>-cateninシグナル伝達が悪性度にどのように関与しているかに関して議論の余地は残るものの、Wnt/<math>\beta</math>-catenin シグナル伝達が肝細胞の成熟や分化に関わるという報告と合わせ、biliary/stem cellマーカーとWnt/<math>\beta</math>-catenin シグナル伝達関連マーカーは異なる悪性度を見ている可能性がある。B/S グループとW/B グループでは1例を除いて重なりは見られず、その可能性を支持する。既に報告されている網羅的遺伝子発現解析に基づく肝細胞癌サブクラス分類と比較すると、おおまかにB/S グループはHoshidaらの報告した S1およびS2やBoyaultらのG3サブクラスに、W/B グループはHoshidaらのS3、Boyaultらの G5およびG6 サブクラス、ChinangらのCTNNB1サブクラスに相当すると考えられる。免疫組織学的発現解析には通常の病理診断に用いられるホルマリン固定検体が利用可能であることから、今回のアプローチは実践的に応用可能な肝細胞癌の免疫組織学的分子分類になりえる可能性が高い。</p> <p>今後さらに多施設共同研究や必要かつ充分な分子マーカーの組み合わせに関する検討が行われることで、よりよい肝細胞癌分類方法が確立されることが期待される。</p>				