

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	波多野 まみ
論文審査担当者	主 査	病理学	坂 元 亨 宇	
	内科学	金 井 隆 典	外科学	北 川 雄 光
	先端医科学	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 隆典	
			試問日：平成31年 2月 7日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Steatotic and Nonsteatotic Scirrhous Hepatocellular Carcinomas Reveal Distinct Clinicopathological Features (硬化型肝細胞癌は腫瘍内脂肪化の有無により臨床病理学的に特徴的な2群に分類される)				
<p>硬化型肝細胞癌 (scirrhous HCC, sHCC) の臨床病理学的意義を検討した。腫瘍内の線維性間質を有する腫瘍細胞領域の割合が50%以上の症例群は特徴的な病理学的所見を示し、これらの症例をsHCC、50%未満を通常型肝細胞癌とすると、sHCCには腫瘍内脂肪化が多いことが判明した。sHCCの脂肪化の有無をcut off値5%で2群に分類すると、脂肪化を有する群はHBV陽性例や免疫組織化学的にbiliary /stem cell marker (CK19, SALL4, EpCAM) 高発現症例が有意に多く、非B非C例が有意に少なかった。また、HCCで多く発現するWnt/beta-catenin signaling related marker (β-catenin, glutamine synthetase) がsHCCでは極めて低い発現結果となった。本研究から、sHCCは特徴的な臨床病理学的所見を有し、腫瘍内脂肪化の有無によりsHCCの中に異なる発癌・生物学的態度を示す腫瘍群の存在が示唆された。</p> <p>審査ではまず、sHCCの腫瘍内線維性間質cut off値の妥当性が問われた。当初50%と80%を候補としたが、80%に比して50%の方が明瞭な臨床病理学的特徴が認められ設定したと回答された。線維化定量方法の再現性に関する問いに対しては、線維性間質を介させた腫瘍胞巣の評価は定量しやすいため、再現性はあると考えていると回答された。脂肪化の有無でsHCCを分類した理由について問われた。累積再発率と組織学的特徴との関連性を予備検討した際、早期再発群とそれ以外の2群間に腫瘍内脂肪化量の組織学的な差が認められたためと回答された。sHCCの脂肪化のメカニズムやWnt/beta-catenin pathwayとの関連についても問われた。NASHの線維化には脂肪細胞の炎症性サイトカインが関与するという報告がありsHCCでも同様の関連性が考えられること、Wnt/beta-catenin pathwayと密接に関連するTGF-β pathwayではSmad経路を介した線維化が示唆されているが、sHCCの線維化はSmad経路以外による可能性があるかと回答された。多重解析の危険や様々なetiologyを層別化して検討する必要性についての問いには、母集団の数が著しく減少しない範囲の解析に留めており、NASHのみの検討も考えたが更に母集団が減少するため、本研究では未施行と回答された。sHCCではstem cellsに近い細胞が癌化するかとの問いに関しては、stemnessを有するHCCは未熟なprogenitor cellsの癌化と癌化の過程でstemnessを獲得するという2つの仮説があるが、脂肪化を有するsHCCでもいずれかの仮説が成り立つのではないかと回答された。最後に、本研究の治療・予後への直接的な有用性について問われた。肝内胆管癌とsHCCの術前画像での鑑別は難渋することから、sHCCの正確な病理診断は求められている。さらに両者の免疫組織マーカー発現は重複していることから形態学的評価がより重要であることが示されたと回答された。また、異なる発癌過程を辿る腫瘍とその悪性度を知ることは将来的に治療選択に結びつくものと回答された。審査委員から免疫組織染色に加え、ゲノム解析や免疫学的検討も行う方が望ましいと助言された。</p> <p>以上のように、本研究は今後引き続き検討すべき課題が残されているものの、sHCCの悪性度や発癌過程が単一ではない可能性や病理形態学の重要性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				