

氏名	森末 遼
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6480 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Sarcomatoid hepatocellular carcinoma is distinct from ordinary hepatocellular carcinoma: Clinicopathologic, transcriptomic and immunologic analyses (肉腫様肝細胞癌は通常型肝細胞癌と異なる：臨床病理学、トランスクリプトームおよび免疫学的解析による検討)
論文審査委員	教授 富樫庸介 教授 柳井広之 准教授 高木章乃夫

学位論文内容の要旨

肉腫様肝細胞癌 (SHCC) は、肝細胞癌 (HCC) の稀な一組織亜型であったが、SHCC を HCC の組織亜型として分類するだけの十分な科学的根拠がないため、現行の WHO 分類第 5 版において低分化型 HCC として分類されている。本研究の目的は、通常型 HCC (OHCC) と比較して、SHCC の新たな特徴を包括的に抽出することで、SHCC を HCC の組織亜型とする分類可能性について評価することである。国立がん研究センター東病院の病理データベース (1997~2019 年) に登録されている 1106 例の HCC 切除例から、10% 以上の肉腫様成分を含む HCC と定義された 15 例の SHCC (1.4%)、病期で調整した 15 例の OHCC、および 163 例の OHCC 連続切除症例を抽出した。SHCC 患者は予後不良を示し、腫瘍は組織学的に、他臓器での肉腫様ないし未分化像を有する癌の組織形態像と同様に、多形細胞型、紡錘細胞型、巨細胞型に分類することができた。トランスクリプトーム解析では、上皮間葉転換や炎症反応に関連する遺伝子発現増加が認められた。蛍光多重免疫染色の結果、SHCC は OHCC に比べて、腫瘍細胞に著明な PD-L1 発現を認め、癌胞巣に CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞が多く浸潤していることが明らかになった。また、SHCC の非肉腫様領域における CD8 陽性 T 細胞の密度は OHCC におけるそれよりも高値であった。以上より包括的特徴から SHCC は OHCC とは異なることが示された。したがって、SHCC を HCC の組織亜型とみなすことは妥当であると考えられた。

論文審査結果の要旨

肉腫様肝細胞がん (SHCC) と通常の肝細胞がん (OHCC) は病理学的な分類がなされていたものの、どの様に異なるのか科学的根拠に基づいた明確な分類がなされていなかった。そこで、当研究ではその検討を、がん細胞の形態、患者さんの生存度、がん微小環境の状態、トランスクリプトーム解析に着目して行った。研究から、SHCC 細胞は一般に間葉系の形態をとること、そして OHCC に比較して SHCC では患者さんの生存度を顕著に低下させることを明らかにした。がん微小環境の状態を蛍光多重免疫染色にて検討したところ、SHCC は PD-L1 陽性率が高いこと、CD8T 細胞の腫瘍内への浸潤度が高いことも明らかとなった。このことは、将来 PD1 抗体を用いた免疫療法の SHCC への有効性を示唆するものである。さらにトランスクリプトーム解析からは、上皮間葉転換や炎症反応に関連する遺伝子変化が新たに SHCC に見出された。以上から、SHCC は OHCC とは科学的根拠をもって異なることが明らかとなった。

委員からは、サンプルの調製法についてのテクニカルなこと、SHCC の今回明らかになった特性を示す理由について、SHCC の起源となる細胞について、等の質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。また、トランスクリプトーム解析のみならず、遺伝子変異に関する研究も必要とのコメントがあったが、研究者は現在その研究をすでに開始し、興味深いデータを得つつあることが述べられた。このことから、さらなる研究の発展が期待される。

よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。