

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	山本 将輝
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 <i>PDI</i> gene polymorphism is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma following liver resection, cohort study (PDI 遺伝子多型が肝細胞癌術後予後に及ぼす影響について)			
論文審査担当者			
主 査	教授	檜井 孝夫	印
審査委員	教授	川上 秀史	
審査委員	准教授	相方 浩	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>免疫調節因子の不均衡は癌微小環境における腫瘍特異的 T 細胞を変化させ、腫瘍の増大や転移に関与している。免疫チェックポイント蛋白である programmed cell death protein 1 (PD-1) は重要な T 細胞反応の阻害調節因子である。PD-1 の発現頻度の違いが抗腫瘍免疫を抑制することによって予後に影響を及ぼす可能性がある。PD1 遺伝子のプロモーター領域における single nucleotide polymorphism (SNP) は高い活性化をもたらし、PD-1 の表出率を上昇させ、ウイルスの持続感染や癌のリスクおよび予後と関連していると報告されている。著者らは、PD-1 の SNP が肝細胞癌 (HCC) 患者の術後予後に関連しているかどうかを調べた。</p> <p>2010 年から 2015 年の間に消化器外科で肝切除術を受け、HCC と診断された患者 321 人が対象となった。PD1 遺伝子におけるプロモーター領域の活性化を調節している -606 G/A を polymerase chain reaction 法を用いて解析し、HCC 患者における外科的治療後の予後について解析した。統計学的解析に Fisher の正確検定、OS や無再発生存率 (RFS) の比較において Kaplan-Meier 法や log-rank 検定を用いた。</p> <p>PD-1 -606 SNP の内訳は AA genotype が 90 人 (28.1%)、GA genotype が 163 人 (50.8%)、GG genotype が 68 人 (21.2%) であった。患者背景は、年齢、性別、背景肝、肝予備能、腫瘍マーカー、腫瘍個数および腫瘍径において、3 群間で統計的に差を認めなかった。また、切除範囲、手術時間、出血量および脈管侵襲においても 3 群間で差を認めなかった。PD-1 -606 SNP を使用して OS および RFS を決定するために Kaplan-Meier 法を用いて解析を行ったところ、SNP 遺伝子型によって明確に 3 群に層別化された。GG genotype と他の遺伝子型の 2 群間で比較したところ、2 群間の患者背景に差を認めなかった。GG genotype の患者の全生存期間 (OS) は、他の遺伝子型の患者と比べて有意に低かった ($P = 0.031$)。OS における多変量解析により、C 型肝炎ウイルス陽性、Child-Pugh grade B、多発腫瘍、腫瘍径 >50 mm、および GG genotype が予後不良に関連する独立した危険因子であることを特定した。RFS において、GG genotype と他の遺伝子型との間に差を認めなかった。GG genotype の患者の肝外再発 (EHR) 率は、他の遺伝子型の患者よりも有意に高かった ($P = 0.011$)。多変量解析により、多発腫瘍、腫瘍径 >50 mm、および GG genotype の 3 因子が EHR をもたらす独立した危険因子であった。</p> <p>以上の結果から、本論文は PD-1 -606 SNP の GG genotype が、肝切除後の HCC 患者の予後不良および独立した危険因子であることを明らかにした。さらに、GG genotype は EHR の発症率増加と有意に関連しており、EHR の独立した危険因子であることを示した。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が山本将輝に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			