

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	張 佩燚
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 The presence of vessels encapsulating tumor clusters is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma (肝細胞癌周囲の類洞様血管構造 (vessels that encapsulated tumor clusters; VETC) の腫瘍免疫抑制環境との関連)			
論文審査担当者			
主査	教授	大段 秀樹	印
審査委員	教授	大上 直秀	
審査委員	准教授	仲 一仁	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年、類洞様血管構造 (vessels that encapsulated tumor clusters; VETC) が肝細胞癌 (HCC) の予後不良因子として注目されている。本研究は、遺伝子発現プロファイルの解析を用いて、未だ不明な点の多い VETC を有する HCC の分子的特徴を明らかにすることを研究目的とした。</p> <p>当院で HCC に対し、根治的肝切除を行い、がん組織の RNA-Seq を行ったことのある 66 例を対象とした。これらについて抗 CD34 抗体を用いた免疫組織染色を行い、VETC のパターンが腫瘍の 50% 以上を占める場合を VETC+、50% 未満のものを VETC±、全く認めないものを VETC- と定義した。この 3 群間の術後全生存期間、無再発生存率、累積遠隔転移再発率の曲線を、カプランマイヤー法を用いて描き、各群間の有意差検定にはログランク検定を用いた。次に、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を行い、VETC+ でどのような遺伝子群の発現が亢進/抑制しているかについて検討した。さらに Single-sample GSEA (ssGSEA) を行い、個々の症例の免疫関連遺伝子群の発現と VETC の関連について解析を行った。その結果、VETC+ 群では、VETC- 群に比して、肝切除後の全生存期間が有意に短く、肝外転移の累積発生率が高いことが示された。また、VETC+ 群では、IFNγ や T 細胞受容体シグナル伝達経路等の免疫関連遺伝子群の発現の抑制を認めた。一方で、レンバチニブの治療標的である FGFR3、FGFR4 の発現は VETC+ 群で亢進していることも明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、VETC を有する HCC は免疫回避機構が働き、遠隔転移再発を来しやすく、全生存期間が短くなっていることが推察された。また、抑制的な免疫微小環境は、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しにくい可能性がある一方で、FGFR3、FGFR4 の発現が亢進していることから、レンバチニブの恩恵は得やすい可能性が示唆された。</p> <p>本論文は VETC を有する HCC の分子的特徴を明らかにした新規性が高く評価される。よって、審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（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>			