

## 論文の内容の要旨

氏名：伊豆麻未

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：日本における肝細胞腺腫の研究：臨床病理学的、免疫組織学的、分子病理学的研究

【背景】肝細胞腺腫(Hepatocellular adenoma, HCA)は一般に肝硬変のない肝臓に発生する良性腫瘍とされ、2010年WHOでHepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ) inactivated HCA (HHCA)、 $\beta$ -catenin activated HCA (bHCA)、Inflammatory HCA (IHCA)、Unclassified HCA (UHCA)の4亜型に分類されている。日本のHCAの特徴については、未だ不明な点も多い。

【目的】日本におけるHCAおよび各亜型の病理学的、遺伝子学的、臨床医学的特徴を見出すことを目的とした。

【対象と方法】対象は、関東近県の23施設においてHCAの疑われた肝切除検体37例のホルマリン固定パラフィン包埋組織とした。L-FABP, GS,  $\beta$ -catenin, SAA, CRP, Glypican 3に対する免疫組織化学染色法を用いて亜型分類を行ない、臨床因子との関係について検討した。このうち、UHCAに分類された2症例を用いてHNF1AおよびIL6ST遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンシング法で、さらにUHCA1例を用いて次世代シーケンサー(New-generation Sequencing, NGS)による網羅的遺伝子変異の検索を行った。

【結果】亜型分類の結果は、HHCA 9例(24%)、bHCA 4例(11%)、IHCA 16例(43%)、UHCA 8例(22%)であった。HCAの亜型と臨床的背景因子についてはbHCAがIHCAよりも高齢の傾向が見られたが、性別、糖原病、薬剤歴、HBV、HCV、糖尿病、肥満、高脂血症との間には有意な関係は認めなかった。IHCAでは飲酒との関係が示された( $p=0.02$ )。遺伝子解析の結果、UHCA 2例ともHNF1A、IL6ST遺伝子変異は検出されなかったが、NGSを用いた解析によりJAK3変異とSYNE1変異を認めた。

【考察】欧米におけるHCAが若年女性に多い傾向に比べ、日本では高齢者や男性も多く認められた。一方、経口避妊薬服用例は少数であったが、これはその使用概念・普及の違いによるものと考えられる。また、飲酒歴のある6症例全てがIHCAであったことから、基準値以上の飲酒はIHCAのリスクファクターとなる可能性が示唆された。HCAの各亜型の割合はIHCAが優位な点など概ね欧米の結果と類似したが、日本ではUHCAが欧米より高い割合で認められた。遺伝子学的検討では、UHCA 1症例でJAK3変異とSYNE1変異を認めた。いずれもアミノ酸変化を生じる変異であること、変異のlocationは異なるものの、HCCを含めた肝腫瘍性病変でJAK3、SYNE1遺伝子変異が報告されていることから、遺伝子学的意義がある可能性が示唆される。

【結語】国内のHCA症例を集積し、その亜型分類と、臨床的背景因子との関連を調べた結果、欧米症例と比較して本邦のHCAは男性、高齢者が多く、IHCAでは飲酒の関連が示されたが、経口避妊薬との関連は低かった。また、UHCAの割合が多く、同亜型にはJAK3, SYNE1遺伝子突然変異が関与している可能性が見出された。