論文審査の結果の要旨

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
審査委員：（主 査）　教授　兼　板　佳　孝
（副 査）　教授　逸　見　明　博　　教授　石　井　敬　基
教授　森　山　光　彦

本研究は肝細胞腺腫(Hepatocellular adenoma:HCA)という比較的希少な疾患について、国内発症の 37 例を臨床病理学的、免疫組織学的および分子生物学的に検討するとともに、諸外国からの先行報告と比較検討したものである。

肝細胞腺腫は肝臓に発生する良性腫瘍であり、WHO の分類では Hepatocyte nuclear factor 1α inactivated HCA(HHCA)、β-catenin activated HCA(bHCA)、Inflammatory HCA(IHCA)、Unclassified HCA (UHCA)の 4 つの亜型に分けられている。本研究において免疫組織化学的に亜型を検討したところ、HHCA が 9 例(24%)、bHCA が 4 例(11%)、IHCA が 16 例(43%)、UHCA が 8 例(23%)であり、日本で収集した症例の亜型分類の分布は、IHCA が多い点で欧米からの報告と類似することが分かった。一方、本研究の症例では、UHCA の割合が欧米からの報告に比べて多い傾向にあることが相違点として挙げられた。また、欧米に比べて、本研究では男性症例、高齢者症例が多く、経口避妊薬を服用している症例が少ない傾向にあることが分かった。

各亜型と臨床的背景因子との関係についての検討では、飲酒歴と IHCA の間に統計学的に有意な関係性が認められ、飲酒が IHCA の発生のメカニズムに何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。一方、性別、年齢、薬剤歴、肝炎ウイルス感染、基礎疾患などの臨床的背景因子と各亜型との間に有意な関係性は認められなかった。UHCA の 1 例の腫瘍部から採取した材料を用いて次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子変異を検索したところ、JAK3 遺伝子にミスセンス突然変異、SYNE1 遺伝子にナンセンス突然変異がそれぞれ認められた。これらの遺伝子変異については肝細胞腺腫では報告されておらず、新たな遺伝子学的知見を得ることができた。

日本での肝細胞腺腫の臨床病理学的、免疫組織学的および分子生物学的な特徴はこれまでに十分に知られていない。そのため、本研究結果の新規性は高く、肝臓病理学の進歩に貢献するものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以　　上

平成３０年２月２８日