

氏名	横道 直佑
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5851号
学位授与の日付	平成30年12月27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	Heterogeneity of Epigenetic and Epithelial Mesenchymal Transition Marks in Hepatocellular Carcinoma with Keratin 19 Proficiency (ケラチン19陽性肝細胞癌におけるエピジェネティックマーカーおよび上皮間葉転換マーカーの特異性)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 平沢 晃 准教授 高木章乃夫

学位論文内容の要旨

ケラチン 19(K19)発現は肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma: HCC)の予後予測因子である可能性が指摘されている。K19 陽性 HCC の特徴を明らかにするために、K19 陰性細胞株に脱メチル化処理を行い、K19 発現回復を確認した。次に、564名のHCC切除例のうち、TNMステージIIIB以上、術前治療例、肝移植、混合型肝癌を除いた125例を対象に、肝細胞マーカー(HepPar-1、arginase-1)、上皮間葉転換マーカー(E-cadherin、vimentin)、胆管系分化関連マーカー(K7、NOTCH-1)、エピジェネティックマーカー(KRT19プロモーター及びLINE-1のメチル化ステータス)の解析を行い、臨床病理学的特徴との比較検討を行った。K19 陽性 HCC は 29 例(23.2%)に認められ、有意に術後の生存率($p=0.025$)や肝外転移再発率($p=0.017$)が悪かった。K19 陽性 HCC は K7 発現、E-cadherin・HepPar-1 発現の減少と関連し、上皮間葉転換の性質を有している傾向が認められた。K19 陽性 HCC は、従来の癌幹細胞とは異なる分子的特徴を呈し、腫瘍発生における不均質性に関する新たな知見を提供する。

論文審査結果の要旨

ケラチン 19 (K19) 発現は肝細胞癌 (HCC) の予後予測因子である可能性が指摘されているが、詳細な検討は少ない。本研究は細胞株と臨床サンプルを用いて、エピジェネティックな変化、および臨床病理学的な解析を行い、k19 陽性 HCC の特徴を明らかにすることを目的としている。

In vitro、および臨床サンプルにおいて K19 陽性 HCC は陰性例に比べて KRT19 プロモータのメチル化が高頻度であり、K19 発現において KRT19 プロモータのメチル化さらにヒストン修飾も含めたエピジェネティックな機序の関与が示唆された。さらに 564 例の HCC 切除例からの検討では、K19 陽性 HCC は 23% に認められ陰性例に比べ有意に術後生存率や肝外転移再発率が不良であった。

本研究は K19 陽性 HCC の特徴を明らかにすることにより新規治療標的や新薬の開発、そして HCC の生存改善に寄与する可能性がある画期的な研究である。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。