

論文審査の要旨		
筆頭著者（学位申請者）氏名		工藤 公介
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目	A Comparative Study of Biological Characteristics between Paediatric Hepatocellular Tumors and Adult Hepatocellular Carcinoma (小児および成人の肝細胞性腫瘍における生物学的特性の比較研究)
	掲載誌	International Journal of Biomolecules and Biomedicine (in press)
	主査 山本 博幸 副査 渡邊 綱正 副査 新井 裕之	
[論文の要旨・価値] 緒言：肝細胞性腫瘍は、小児および成人における重要な肝悪性腫瘍の一つである。本研究では、小児肝細胞性腫瘍（肝芽腫および小児肝細胞癌）と成人肝細胞癌の生物学的特性を比較し、それぞれの腫瘍の特徴を明らかにすることを目的とした。方法：小児肝細胞性腫瘍 31 例（肝芽腫 24 例、小児肝細胞癌 7 例）、成人肝細胞癌 36 例を対象とした。腫瘍細胞と腫瘍間質を構成する血管内皮細胞に注目し、Hepatocyte Specific Antigen (Hep Par-1)、Arginase 1、Glypican 3 (GPC3)、AFP、CD56、c-kit、CD4、CD34 の免疫染色を行い、肝腫瘍の生物学的特性を比較検討した。結果：GPC3 の発現は、HCV 陽性の小児肝細胞癌 1 例を除く、小児肝細胞性腫瘍 30 例で認め、成人肝細胞癌（18 例、50%）と比べ、有意に高頻度であった ($P < 0.05$)。GPC3 発現陽性の成人肝細胞癌は、低分化型に多かった。一方、ウイルス陽性（HBV2 例、HCV4 例）成人肝細胞癌では、全例 GPC3 発現陰性であった。Hep Par-1 は、肝芽腫 2 例を除く全例で発現を認め、Arginase 1 と AFP は、全例で発現を認めた。肝幹細胞のマーカーである CD56、c-kit は、全ての腫瘍で発現を認めなかった。腫瘍間質の血管内皮細胞では、全例で類洞内皮細胞への分化マーカーである CD4 の発現を認めず、未分化間葉系細胞のマーカーである CD34 発現を認めた。考察：小児肝細胞性腫瘍と特に低分化型の成人肝細胞癌で高率に GPC3 発現を認め、これらの腫瘍は、胎児肝細胞に類似した性質を有していることが示唆された。肝炎ウイルス陽性腫瘍における GPC3 発現陰性に関して、発癌機序の違い、エピジェネティックな制御、シグナル経路の変化、腫瘍微小環境などが関連していると考えられた。また、小児・成人を問わず、肝細胞性腫瘍の間質毛細血管は、類洞内皮細胞に分化していない幼若な内皮細胞から構成されていることが示唆された。結論：小児肝細胞性腫瘍と成人肝細胞癌の生物学的特性の違いの一部を明らかにし、GPC3 の発現が小児肝細胞性腫瘍のマーカーであることを示した。小児および成人の肝細胞性腫瘍（ウイルス性、非ウイルス性）の発癌機序の違いと GPC3 発現の関連が示唆され、今後の臨床応用が期待される。従って、医学的に大変価値が高い研究であり、学位に値すると評価した。		
[審査概要] 審査は、主査 1 名、副査 2 名および 5 名の陪席のもと実施された。冒頭に 20 分の PC を用いたプレゼンテーション、その後に 35 分の質疑応答が行われた。使用したスライドは事前に十分準備をしたことをうかがわせ、わかりやすい発表だった。研究背景、方法、結果、考察、結論に関して、基礎的、臨床的に多岐にわたる質問があり、それら全てに対して丁寧かつ明確に回答した。		
最終試験結果の要旨		
[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 申請者は、今回信頼性の高い論文を作成公表しており、研究能力と専門的学識を十分兼ね備え、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実かつ謙虚で、さらに礼儀正しかった。英語は引用文献に用いた文献のアブストラクトを訳してもらうことで評価し、十分な英語読解力を有すると判断した。従って、申請者は、学位授与に値する人物であると判断した。		