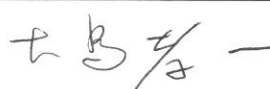
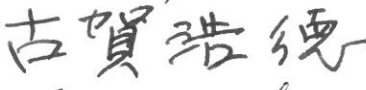
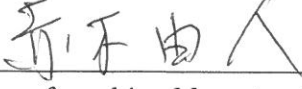


審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	甲 第 / 282 号	氏名	三 原 勇 太 郎
審 査 担 当 者	主 査	 (印)	
	副主査	 (印)	
	副主査	 (印)	
主論文題目 : Malic enzyme 1 is a potential marker of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtypes with stem-cell features, intermediate-cell type. (Malic enzyme 1 は混合型肝癌 stem-cell features, intermediate-cell type の有用なマーカーである)			

審査結果の要旨 (意見)

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtype with stem-cell features, intermediate-cell subtype (INT)の病理診断は、胆管細胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma; iCCA)と誤診されることがあり、この病理診断を確実にするため、最新の マイクロアレイ解析によって遺伝子発現量を比較し、malic enzyme 1 (ME1)に注目し診断応用した研究で、高い感度(88.6%)、特異度(88.0%)で INT と iCCA を鑑別できることが明らかとなった。この研究は、今後の病理診断へも応用が多いに期待される成果である。審査にあたり、主査・副査より、今後の展開、また実験系の可能性に対する質問にも的確に回答が得られている。この論文は十分に学位に値するものと考えられる。

論文要旨

2010 年 WHO 分類における Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtype with stem-cell features, intermediate-cell subtype (INT)は、多彩な組織形態を示すため、診断者間一致率が低く、特に胆管細胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma; iCCA)と誤診されることがある。本研究は、INT の診断マーカーを見出すことを目的とした。典型的な INT 6 例、iCCA 5 例および肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC) 5 例のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織から RNA を抽出し、マイクロアレイ解析によって遺伝子発現量を比較した。INT で特異的に発現亢進している遺伝子に関して、蛋白レベルでの発現を確認するため免疫組織化学染色(IHC)を行った。IHC には INT 35 例、CCA 25 例、HCC 60 例を用い、既存の肝細胞マーカー(HepPar-1)および胆管細胞マーカー(CK7、CK19)の染色も行った。

マイクロアレイ解析の結果、91 個の遺伝子で INT 特異的に発現量が変化(亢進もしくは低下)していた。そのうち、最も発現亢進してた malic enzyme 1 (ME1)に注目した。IHC では、内因性コントロールと同等の発現を示す細胞を陽性と定義すると、ME1 陽性率は INT 77.1%、iCCA 28.0%、HCC 61.7%であった。HepPar-1 は高い感度(93.3%)、特異度(96.7%)で HCC とその他(INT、iCCA)を鑑別できた。統計学的に、ME1、CK7、CK19 を用いたスコアリング式を構築したところ、高い感度(88.6%)、特異度(88.0%)で INT と iCCA を鑑別できることが明らかとなった。ME1 は INT の診断マーカーとなり得、特に iCCA との鑑別に有用である。