

審査の結果の要旨

氏名 三角健人

本研究は、肝内胆管癌について、組織形態、分子病態の異なる二群の存在に着目し、その意義について検討するため、特殊染色および免疫組織化学染色を用いた客観的な分類法を考案したもので、下記の結果を得ている。

1. 肝内胆管癌のうち、肝門部発生で大型胆管からなる腫瘍の、病理診断室で判定可能な特徴として粘液産生および S100P、末梢発生で小型胆管からなる腫瘍の特徴として N-cadherin および NCAM を選定し、特殊染色および免疫組織化学染色上で前 2 者が陽性または後 2 者が陰性の際には加点し、加点が多いものを 1 型肝内胆管癌(頻度 41%)、加点が少ないものを 2 型肝内胆管癌(頻度 55%)と分類した。
2. 各症例について臨床経過、組織像のレビュー、遺伝子変異解析を行った。1 型肝内胆管癌は低分化成分、肝門部浸潤、リンパ節転移が多く、全生存、無再発生存ともに有意に予後不良であった。また、*KRAS* 変異が多く認められた。2 型肝内胆管癌は慢性肝疾患を背景に有するものが多く、組織学的に典型的な細胆管癌の像を示すものは全例が 2 型に含まれた。*IDH1*, *IDH2* 変異、*FGFR2* 転座は全例が 2 型であった。2 型肝内胆管癌は胆管癌の中でも肝内に特有の形質を備える一群であることが示された。
3. クロマチン再構成に関与する BAP1 および PBRM1 の免疫染色を施行した。BAP1 発現消失肝内胆管癌(頻度 23%)は全て 2 型肝内胆管癌に含まれ、全再発、無再発生存ともに予後良好であることが示された。PBRM1 については一定の傾向はみられなかった。
4. 肝細胞マーカーとして知られ、肝芽細胞に陽性である albumin mRNA について、高感度 RNA-ISH 法によって評価した。背景肝細胞はびまん性に陽性、胆管は小葉間胆管、細胆管に陽性で、大型胆管には多くが陰性であった。Albumin mRNA 陽性肝内胆管癌(頻度 58%)は粘液産生が少なく、S100P 陽性、N-cadherin 陰性のものが多く、*IDH1*, *IDH2* 変異は全例が albumin mRNA 陽性であった。Albumin mRNA は 2 型肝内胆管癌の 81%に陽性、1 型肝内胆管癌の 20%に陽性であった。2 型肝内胆管癌の、肝細胞および肝内細径胆管との類縁性が示された。

以上、本論文は特殊染色・免疫組織化学染色単独で肝内胆管癌における組織形態、分子病態および予後の異なる 2 群が抽出可能であることを明らかにした。また、epigenetic な発癌過程に関わるとされる BAP1 発現消失が 2 型肝内胆管癌に特有のものであることを示し、albumin mRNA の発現から 1 型および 2 型肝内胆管癌の発生母地が異なる可能性を示した。

本研究は肝内胆管癌の発生過程の解明、またその病理診断について重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。