

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 加藤洋人

本研究は肝細胞がんにおける染色体構造異常の全体像を明らかにするために、87 症例の肝細胞がん臨床検体に対してアレイ CGH 解析を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1. 肝細胞がん臨床検体における染色体構造異常を従来の報告例よりも高解像度に検出した。30%以上の症例に見られた高頻度な染色体構造異常は、1p36.1、4q21-25、4q34-35.1、8p23.3b-11.1、13q14.1-14.3 (RB、BRCA1)、16p13.3、16q22.1-24.3b、17p13.3-13.1 (p53、HIC1) における染色体欠損、1q21-44f、2q21.2、2q34、3q11.2、5p14.2、5q13.2-14、7p22、7p14.2、7q21.2、7q22.3、7q34、8q12-24.3 (c-MYC)、17q23 の染色体重複であった。高度な染色体増幅は、6p22.3、8q24 (c-MYC)、11q13.3 (CyclinD1)、12p12.1-14 (CDK4、KRAS)、13q11-12、13q33、17q22 (RPS6KB1) などにおいて見られ、染色体ホモ欠失は9p12.3 (p16)、14q32.11 において見られた。
2. 組織病理学的に低分化な肝細胞がんや、B 型肝炎ウイルス感染、脈管浸襲・肝内転移陽性といった悪性所見を伴う肝細胞がんの方が、染色体構造異常の頻度は有意に高くなっており、肝細胞がんの進展に伴ってゲノム異常が蓄積しているという事実を明らかにした。またそれらの悪性所見と有意に相関する染色体構造異常領域を多数同定した。
3. 非学習的クラスター解析によって、肝細胞がんは染色体構造異常の組み合わせに基づいて大きく 2 種の腫瘍群に分類された。したがって、肝細胞がんは、多様ではありながらもある程度決まった組み合わせの染色体構造異常を包含するヘテロな腫瘍群であることが明らかになった。またこの分類は、ゲノム異常の頻度や、肝内転移・脈管浸襲、肝炎ウイルス感染といった臨床病理学的因子と有意に相関しており、染色体構造異常の組み合わせによって腫瘍の性格が規定されているという可能性が示唆された。
4. さまざまな臨床病理学的因子および染色体構造異常を併せて多変量解析を行うことにより、肝内転移陽性、17p13.3 の染色体欠損、8q11 の染色体重複が、肝細胞がんの独立予後因子となりうることが示唆された。
5. 肝細胞がんにおいては、染色体不安定性形質とメチル化形質との間に有意な相関関係はないことが示され、両者は独立し混在したゲノム不安定性形質であることが示された。また、

[別紙 2]

B 型肝炎ウイルスは染色体不安定性形質とメチル化形質の両者を引き起こしうるが、C 型肝炎ウイルスは、メチル化形質は引き起こすが染色体不安定性形質は引き起こさない傾向にあるという事実を明らかにした。

6. メチル化形質の強い腫瘍群と弱い腫瘍群においては、おのおの異なった染色体構造異常のプロファイルを呈することが明らかになり、染色体上の局所的なメチル化異常と当該領域における染色体構造異常との間に何らかの相関関係が存在することが示唆された。

以上、本研究は、肝細胞がんにおける染色体構造異常を網羅的に解析し、肝細胞がんにおける分子病理学的背景を詳細に明らかにしようと試みたものである。本研究は、肝細胞がんにおける遺伝子異常の蓄積過程に対して新しい知見を与えており、また、肝細胞がんにおける新規のがん遺伝子・がん抑制遺伝子の同定、および将来の治療標的となるような分子の同定に至る、重要な基盤的データベースになるであろうと考えられる。

したがって、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。