

ARID1A Deficiency Is Associated With High Programmed Death Ligand 1 Expression in Hepatocellular Carcinoma

伊勢田, 憲史

<https://hdl.handle.net/2324/4475022>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	伊勢田 憲史			
論文名	ARID1A Deficiency Is Associated With High Programmed Death Ligand 1 Expression in Hepatocellular Carcinoma			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	加藤 聖子
	副査	九州大学	教授	中村 雅史
	副査	九州大学	教授	鈴木 淳史

論文審査の結果の要旨

今回、申請者らは肝細胞癌における ARID1A 蛋白発現の意義、ARID1A と PD-L1、腫瘍微小環境の関連を解明することを目的とした。2002 年から 2015 年まで初発肝細胞癌に対して外科切除を行った 255 例の検体を用いた。ARID1A、PD-L1、CD68 の蛋白発現を免疫組織化学染色で検討を行い、臨床病理学的因子、全生存率、無再発生存率を検討した。全生存率、無再発生存率による Cox 回帰比例ハザード解析を施行した。また、ARID1A 蛋白発現と腫瘍内 CD68 陽性マクロファージ、PD-L1 蛋白発現との関連、ARID1A 蛋白発現と PD-L1 蛋白発現による予後の層別化に関して検討を行い、肝細胞癌細胞株で ARID1A 蛋白と PD-L1 蛋白の関連を検討した。腫瘍細胞の核における ARID1A 蛋白発現のカットオフ値を 30% とした場合、ARID1A 低発現群は、腫瘍が大きく、肉眼的腫瘍個数が多く、低分化型が多く、病理学的肝内転移が多く、腫瘍細胞における PD-L1 蛋白発現が高かった。また全生存、無再発生存において ARID1A 低発現群において不良であった。ARID1A 低発現は全生存、無再発生存の独立した予後不良因子の一つであった。ARID1A 低発現のカットオフ値 30%は、70%と比較し予後と高い相関関係を示した。ARID1A 蛋白発現は PD-L1 蛋白発現と関連し、ARID1A 蛋白発現と PD-L1 蛋白発現で無再発生存及び全生存の予後が層別化された。腫瘍細胞の ARID1A 低発現群は、腫瘍内 CD68 陽性マクロファージ数が有意に多かった。肝細胞癌細胞株で ARID1A 蛋白発現を低下させることで、PI3K/Akt/mTOR/S6K が活性化され PD-L1 蛋白発現が亢進した。以上より腫瘍細胞の ARID1A 蛋白低発現は、悪性度や PD-L1 蛋白発現、腫瘍微小環境と関連し、独立した予後不良因子の一つであった。ARID1A 蛋白発現は肝細胞癌の新たなバイオマーカーとなり得ることが考えられた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を与えた意義ある成果であると考えられる。本論文は共著者 10 名のため、まず申請者の役割・貢献度を尋ね、本人が主導的役割を果たしていることを確認した後、本論文について研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容や関連した事項について種々質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格とした。