HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	腫瘍浸潤リンパ球の局在に注目した肝内胆管癌の臨床病理学的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	旭, 火華
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14039号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/77949
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2501
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yoh_Asahi_abstract.pdf (論文内容の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　旭　火華

学 位 論 文 題 名

腫瘍浸潤リンパ球の局在に注目した肝内胆管癌の臨床病理学的検討

(Research on clinicopathological data including CD8+ T cell distribution of intrahepatic cholangiocarcinoma)

【背景と目的】

肝内胆管癌の予後については手術症例でも再発率が 70%を超え、5 年生存率が 30-40%程度と不良であり、その原因のひとつとして手術以外に有効な治療法が存在しないことが挙げられる。これまで有効性が示された切除不能肝内胆管癌に対する化学療法はゲムシタビン＋シスプラチンのみだが、その効果も長続きするとは言えず、2nd ライン以後で有効性を示された全身薬物療法は存在しない。新たな全身薬物療法として免疫チェックポイント阻害剤が登場し、悪性腫瘍に対しては PD-1/PD-L1 およびに CTLA-4 をターゲットとした薬剤の使用が実臨床の現場でも開始されており、肝内胆管癌においても免疫チェックポイント阻害剤の有効性が注目されている。腫瘍免疫においてはエフェクターとして作用する CD8+T 細胞が腫瘍により抑制されているが、免疫チェックポイント阻害剤はこの抑制を解除することでの CD8+T 細胞の抗腫瘍効果を活性化する。このように腫瘍免疫及びに、免疫チェックポイント阻害剤のターゲットとして重要な CD8+T 細胞であるが、肝内胆管癌における CD8+T 細胞の解析は十分に成されていない。よって、北海道大学病院　消化器外科 I における肝内胆管癌手術症例を対象として肝内胆管癌における CD8+T 細胞の解析を行った。

【対象と方法】

1997 年から 2013 年までの間に北海道大学病院　消化器外科 I にて手術を行った肝内胆管癌のうち、病理学的検討可能であった 69 症例を対象とし、その臨床病理学的データ（年齢、性別、背景肝、HBV/HCV の感染、CA19-9、腫瘍最大径、腫瘍個数、腫瘍分化度、リンパ節転移、肝切除方法、脈管浸潤、Stage、治癒度、OS）を後ろ向きに調査した。また、対象症例の代表的部位の病理検体にて免疫組織化学（CD8、Foxp3、CD163、PD-1、PD-L1、PD-L2、HLA class I）を行った。免疫組織化学検討では、腫瘍の領域を外縁、内縁、中心の三領域に分類し、それぞれの領域で CD8+T 細胞、Foxp3+T 細胞、CD163+マクロファージ数を計測した。臨床病理学的項目をそれぞれの項目で 2 群に分類した。それぞれの領域の CD8+T 細胞、Foxp3+T 細胞、CD163+マクロファージについても ROC カーブを用いて low 群と high 群に分類し、免疫組織化学の結果と臨床病理学的データの解析を行った。

【結果】

臨床病理学的データの項目を二群に分類し、両群での 5 年 OS の比較では有意差を認めたのは、CA19-9 の 37＜群と 37＞群（p=0.0370）、腫瘍個数の St 群と Mt 群（p<0.0001）、リンパ節転移の-群と+群（p=0.0253）、脈管浸潤の-群と+群（p=0.0108）、Stage のⅡ or Ⅲ群とⅣ群（p=0.0001）、治癒度の A or B 群と C 群（p=0.0035）であった。その他の項目では二群それぞれの 5 年 OS 間に有意差は認めなかった。

各領域の細胞カウント数の low 群と high 群間の 5 年生存率の比較では CD8+外縁のみ low 群（24.7%）と high 群（45.5%）と有意差をみとめた（p=0.0103）。その他の二領域の CD8+T 細胞および全領域の Foxp3+T 細胞、CD163+マクロファージ数と肝内胆管癌の予後との間には有意差を認めなかった。PD-L1、PD-1、HLA class Ⅰ についてはそれぞれ high 群がそれぞれ 18 症例（26.1%）、10 症例（14.5%）、59 症例（85.5%）であった。また、PD-L1、PD-1、HLA class Ⅰ の low 群と high 群のそれぞれの 5 年 OS 間に有意差は認めなかった。腫瘍外縁領域における CD8+T 細胞 low 群では腫瘍径 5 cm 未満：5 cm 以上がそれぞれ 7 例、19 例で high 群ではそれぞれ 22 例、21 例（p=0.0481）であった。腫瘍外縁領域における CD8+T 細胞 low 群では HLA class Ⅰ の発現 low 群、high 群がそれぞれ 7 症例、19 症例で CD8+T 細胞 low 群では HLA class Ⅰ の発現 low 群、high 群がそれぞれ 3 症例、40 症例（p=0.0341）であった。なお、PD-L2 陽性症例は 1 例のみであったため、他の項目との解析から除外した。

【考察】

臨床病理学的データの解析から本研究における対象の生存率に関わる因子が CA19-9、腫瘍個数、リンパ節転移の有無、脈管浸潤の有無、Stage、治癒度であることが示された。これらの因子は肝内胆管癌において一般的に予後因子になると考えられている因子であり、本研究の対象が肝内胆管癌の研究の集団として適していることを示している。腫瘍三領域の CD8+T 細胞、Foxp3+T 細胞、CD163+マクロファージの中で外縁領域の CD8+T 細胞数のみが肝内胆管癌の OS に、正の相関を認めており、腫瘍外縁の CD8+T 細胞が腫瘍の進展の抑制に大きく関与している可能性が示された。

また、外縁領域の CD8+T 細胞数について、腫瘍径との間には負の相関を認めた。CD8+T 細胞が腫瘍の進展を抑制する作用があり腫瘍の増大を妨げている可能性が考えられるが、肝内胆管癌で CD8+T 細胞と腫瘍径の関連について述べられている文献は少なく、追加の報告が待たれる。外縁領域の CD8+T 細胞数と HLA class Ⅰ の発現との間には正の相関を認めた。腫瘍の HLA class Ⅰ の発現が低下した結果 CD8+T 細胞数が少ないのか、CD8+T 細胞数が少ない結果 HLA class Ⅰ の発現が低下しているのか、その両方なのかは解明されていない。PD-L1、HLA class Ⅰ はそれぞれ肝内胆管癌の予後とは関連しておらず、これまでの報告でも一致する結果が存在した。

【結論】

PD-L1、HLA class Ⅰ はそれぞれ単独では肝内胆管癌の予後因子とはならなかった。肝内胆管癌において、腫瘍外縁の CD8+T 細胞数が予後因子となる可能性が示された。肝内胆管癌における腫瘍外縁の CD8+T 細胞数については HLA class Ⅰ と正の相関を有し、腫瘍径とは負の相関を有することが示された。