HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胆道癌におけるCD73発現とその進行・予後との関連性，及びその生物学的背景メカニズムに関する研究
Author(s)	白鳥，翔也
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17029号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17029
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100082
Type	doctoral thesis
File Information	SHIRATORI_Shoya_review.pdf，審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　白鳥　翔也

	主査	教授　武冨　紹信
審査担当者	副査	教授　谷口　浩二
	副査	准教授　加藤　徳雄

学 位 論 文 題 名

胆道癌における CD73 発現とその進行・予後との関連性,
及びその生物学的背景メカニズムに関する研究
(Study on the relationship between CD73 Expression and progression/prognosis in biliary tract cancer, and its underlying biological mechanisms)

胆道癌（Biliary tract cancer：BTC）は依然として予後不良な悪性腫瘍である．本研究では，胆道癌における CD73 の発現と，腫瘍微小環境に存在する腫瘍浸潤リンパ球（Tumor-infiltrating lymphocyte：TIL）をはじめとする免疫細胞への影響と予後の関連を解析し，腫瘍細胞の CD73 発現上昇が間質内の細胞障害性 T 細胞（Cytotoxic T cell：CTL）を含む TIL の密度低下をきたし予後の悪化をきたすことを示した．

審査にあたり，まず副査の谷口教授から，生存解析を行うにあたり，腫瘍細胞/間質における CD73 の発現や TIL の密度を示す T / S-score について，2 群の cut-off 値が中央値である理由について質問があった．申請者は，cut-off の選定にあたり ROC 曲線を用いて cut-off 値を解析するも AUC (Area under the curve) = 0.542 と低値で判別能が低く，また既報で cut-off 値として知られる具体的な数値がないため中央値を cut-off 値として用いたと返答した．ステージ別，原発巣別で間質の占める割合や生存期間の違いがあるのかという質問に対しては，本研究ではステージ別や原発巣別では疾患数が少数になってしまい解析が困難であり本研究の limitation であると返答した．次に，腫瘍内の TIL は数として非常に少なかったのではないか，という質問があった．申請者はスライド内の表を示し，T-TIL score が S-TIL score と比較し低値であることを示し，実際の顕微鏡による観察でも腫瘍内 TIL の存在が少数であったと返答した．返答を踏まえ，腫瘍内の TIL の評価は正確には難しいのではないかといった質問があり，申請者は腫瘍内 TIL が少数であることや TIL の評価に観察者間の差が大きく再現性が低い点からも，現在は間質内の TIL を評価することが一般的であると返答した．最後に同一検体内の腫瘍細胞における CD73 発現の heterogeneity について質問があり，本研究では腫瘍領域全体における CD73 発現が見られる面積の密度で T-score を定義しているため，CD73 発現がどういった分布や環境で強弱を呈しているかは評価できておらず本研究の limitation であると返答した．

次に副査の加藤准教授からは，生検検体における CD73 発現と TIL の相関があるかと質問があった．申請者は生検検体には基本的には腫瘍細胞の採取のみで腫瘍微小環境の評価は困難であるため，生検検体で解析できるのは CD73 の発現になると返答した．次に T-CD73 score の多変量解析において，S-TIL score も単変量解析にて有意因子である者の多変量解析に含まなかった理由について質問をいただいた。申請者は，S-TIL score を多変量解析の因子に含まなかった理由として，T-CD73 score と S-TIL score のが負の相関を認めたことから、独立した予後因子の解析に両因子を

含むと統計学的に不安定になることから S-TIL score を含まずに解析したと返答した．今回の DeepPathFinder による解析内容を，顕微鏡を用いた従来の解析方法でも算出したかどうか，解析内容の妥当性について質問があり，申請者は従来の解析方法で同様の内容の解析は行っていないが，DeepPathFinder による解析された腫瘍領域や間質，TIL や免疫染色が発現している領域が妥当であることを申請者および病理医によってダブルチェックを行い確認したと返答した．

主査の武冨教授からは，副査の加藤先生からの御指摘と同様，DeepPathFinder による解析が新規のものであり従来の方法による検討があれば良かったのではと御指摘をいただき，本研究の limitation であり今後解析して結果の対比を行うことを検討すると返答した．また胆道癌の中でも発生機序も異なることから原発巣ごとでの生存解析は行なったかどうかと質問をいただき，原発巣毎の解析は少数であるため，43 例の肝門部胆管癌，26 例の遠位胆管癌での生存解析を行ったが統計学的有意差は出ず，limitation であるとともに更なる症例の蓄積が必要であると返答した．最後に CD73 が AMP からアデノシンへ分解した際に生成されるリン酸基の行方について質問をいただき，リン酸基については調べておらず今後文献等で探索すると返答した．

この論文は，予後不良な胆道癌における分子メカニズムを明らかにする点において高く評価され，今後の胆道癌に対する新規治療法の開発への応用が期待される。

審査委員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。