



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肝外胆管癌における好中球細胞外トラップ発現の意義と術前胆管炎および臨床病理学的因子との関連性に関する研究
Author(s)	山本, 寛之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17036号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17036
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100089
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAMOTO_Hiroyuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 山本 寛之

学 位 論 文 題 名

肝外胆管癌における好中球細胞外トラップ発現の意義と
術前胆管炎および臨床病理学的因子との関連性に関する研究

(Studies on Neutrophil Extracellular Traps and Its Association with Preoperative
Cholangitis and Clinicopathological Factors in Patients Who Underwent Surgical Resection
for Extrahepatic Cholangiocarcinoma)

【背景と目的】

肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma:EHCC)は肝外胆管に発生する腫瘍であり、その主座により肝門部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma:PHCC)と遠位胆管癌(distal cholangiocarcinoma:DCC)に亜分類される。いずれも高侵襲を伴う外科的切除が唯一の根治的治療法であるが、生物学的悪性度が高く、現在においても根治切除症例の5年生存率は約40%と術後予後不良である。このようにEHCCは依然として治療成績の改善が十分ではなく、新たな予後予測因子および治療標的の探索が求められている。近年、他癌腫の腫瘍微小環境において好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps:NETs)の腫瘍進展への関与が注目されているが、EHCCにおけるNETsの臨床的意義については不明である。本研究は、EHCCの腫瘍微小環境におけるNETsの存在と術後予後との関係を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2000年から2018年に北海道大学病院で根治切除を受けたEHCC 318例(PHCC 192例、DCC 126例)を対象とした。術前化学療法・放射線療法施行例、周術期死亡例、腫瘍遺残例は除外した。

まず、NETs形成のバイオマーカーとされるシトルリン化ヒストン H3(citrullinated histone H3:Cit-H3)発現がNETsの存在の証明となるかの妥当性を検討するため、無作為に抽出したEHCC切除検体10例を用いて、免疫蛍光染色(immunofluorescence:IF)および免疫組織化学染色(immunohistochemistry:IHC)により、ミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase:MPO)とCit-H3との共局在を評価した。

次に、EHCC 318例の病理組織検体の代表切片を用いてIHCによるCit-H3発現を検討した。各症例はCit-H3発現の程度に基づきdiffuse、intermediate、focal、negativeの4群に分類し、PHCCおよびDCCそれぞれにおいて、Cit-H3発現陽性の3群間で臨床病理学的因子を検討し、陰性群との全生存期間(overall survival:OS)の差異について解析した。さらに、Cit-H3発現の有無で臨床病理学的因子、OSおよび無病生存期間(disease-free survival:DFS)の差を検討した。胆管炎の診断は、Tokyo Guidelines 2018(TG18)に基づき、炎症・胆汁鬱滞・画像診断を組み合わせて診断した。

【結果】

無作為抽出10例におけるCit-H3のNETs存在確認の妥当性についての検討では、IF、IHCにおいてCit-H3は好中球周囲の細胞外に顆粒状あるいは線状に発現しており、IHCによるCit-H3発現評価はNETsの存在を反映する評価法として妥当であると考えられた。Cit-H3発現陽性3群間の比較では、PHCCにおけるリンパ節転移の有無にのみ統計的有意差を示したが、その他の臨床病理学的因子については、術前胆管炎の有無も含め、PHCCおよびDCCのいずれにおいても有意差を認めなかった。生存解析では、PHCCおよびDCCのいずれにおいても、Cit-H3発現陽性3群は陰性群に比較して有意に予後不良であったが、陽性の3群間で

は有意差を認めなかった。

そこで、Cit-H3 発現陽性 3 群を Cit-H3 陽性群として解析したところ、PHCC ($p = 0.0023$) および DCC ($p = 0.0007$) において OS は陰性群より有意に不良であった。同様に DFS においても、PHCC ($p = 0.0034$)、DCC ($p = 0.0009$) で有意差を認めた。

多変量解析では、Cit-H3 陽性群は PHCC (HR 1.69、95%CI 1.11-2.59、 $p = 0.0115$)、DCC (HR 2.03、95%CI 1.21-3.42、 $p = 0.0057$) の双方において独立した予後不良因子として抽出された。なお、Cit-H3 発現の有無によって再発形式に有意差は認めなかった。

【考察】

本研究は、Cit-H3 発現によって NETs 存在を同定することにより、EHCC における NETs の存在と術後予後との関係を初めて明らかにした。IHC 染色は病理診断で日常的に用いることのできる手技であり、臨床応用が期待される。本研究では術前胆管炎と Cit-H3 発現との間に統計的関連性は認めなかった。さらに、術前胆管炎と Cit-H3 はともに独立した予後不良因子であったことから、炎症由来好中球と腫瘍関連好中球では性質が異なる可能性が示唆された。また、Cit-H3 発現と腫瘍進展に関連する臨床病理学的因子との間に、PHCC および DCC に共通した因子は認められなかった。しかしながら、Cit-H3 陽性は独立した予後不良因子であったことから、EHCC における NETs の存在が原発巣の腫瘍進展よりも、転移誘導に関与している可能性が考えられる。以上より、NETs に関するさらなる研究により、DNase I や好中球エラスターゼ阻害薬などを用いた NETs 標的治療の開発につながることが期待される。また、本研究の知見は EHCC における腫瘍微小環境の理解を深めるものであり、予後層別化および個別化治療戦略の構築に寄与する可能性がある。

【結論】

EHCC 切除検体において、Cit-H3 の IHC により NETs の存在を臨床病理学的に評価可能であることを示した。EHCC の腫瘍微小環境における Cit-H3 発現は、PHCC および DCC の双方において独立した予後不良因子であった。Cit-H3 と術前胆管炎との関連が認められなかったことから、EHCC の腫瘍微小環境における NETs は、炎症性好中球とは異なる腫瘍関連好中球に由来する可能性が示唆された。本研究は EHCC の再発・転移メカニズム解明に寄与するとともに、NETs 標的治療開発の基盤となると考えられる。