



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
Description	配架番号 : 2501
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14039号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77949
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoh_Asahi_review.pdf, 審査の要旨



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 旭 火華

	主査	准教授	七戸	俊明
審査担当者	副査	教授	佐藤	典宏
	副査	教授	松野	吉宏
	副査	教授	園下	将大

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)

申請者は肝内胆管癌において CD8+T 細胞を含む腫瘍浸潤リンパ球の局在の意義について臨床検体を用いた検討を行い、腫瘍外縁に存在する CD8+T 細胞数と肝内胆管癌の予後に関連があることを明らかにした。その結果から更に検討を行い、肝内胆管癌において腫瘍外縁の CD8+T 細胞数が腫瘍径と負の相関を有し、腫瘍における HLA class I の発現と正の相関を有することを明らかにした。

審査は 2020 年 1 月 27 日の午前 10 時 10 分から約 1 時間かけて行われ、主査の七戸准教授と副査の佐藤教授、松野教授と園下教授により行われた。

審査にあたり、まず副査の園下教授からなぜ腫瘍内部の CD8+T 細胞ではなく腫瘍外縁の CD8+T 細胞が肝内胆管癌の予後に関わっているのか質問があり、申請者は CD8+T 細胞が腫瘍と直接接することで機能が変化し腫瘍外縁の CD8+T 細胞数とその状況を捉えている可能性と、腫瘍に集まった CD8+T 細胞数を腫瘍外縁の CD8+T 細胞数が反映している可能性を考えていると回答した。また、肝内胆管癌におけるペムブロリツマブの治療効果についてどのような報告がされているかの質問があり、申請者は胆道癌全体では 4 割程度に効果があったと報告されているが、自科では使用経験がないと回答した。また、学位論文の図 4（細胞数のカウント）にエラーバーがないことが指摘された。

次に副査の佐藤教授からカウントを行った領域について、これまで同じ方法で領域を分けた報告が存在するののかとの質問があった。申請者はこれまでは同じ方法で領域を分けた報告はないが、可能な限り厳密にカウントを行う領域の定義が必要と感じ、この方法を選択したと回答した。また、今回の研究結果が免疫チェックポイント阻害剤の効果がある症例を選択することに対して、どのような意義があるかと考えているかと質問があった。申請者は質問された内容について検討できれば理想的であったが、今回の対象には免疫チェックポイント阻害剤の使用症例が一例も含まれていないため検討できなかったことを回答し、今後は、腫瘍外縁の CD8+T 細胞数が肝内胆管癌の腫瘍に対して誘導されたものであるのか否かの検討を含めて、今後の可能性を探索して行きたいと回答した。

次に副査の松野教授から PD-L1 について他の部位の悪性腫瘍での報告について質問があり、申請者は悪性黒色腫、肝細胞癌等で PD-L1 と予後が関連しており、肺癌で PD-L1 の発現と免疫チェックポイント阻害剤の効果に相関があると報告されていると回答した。また、PD-L1 の免疫化学的評価についてどの範囲で評価を行ったのかと質問があり、申請者は一切片全体で評価を行ったと回答した。また、腫瘍の外縁の CD8+T 細胞が腫瘍細胞のアポトーシスを誘導しているのか、腫瘍細胞の増殖を抑えているのかという質問があり、申請者はその点に関しては今回検討を行っておらず、今後の課題の一つとして検討すると回答した。また、CD8+T 細胞のカウントについて外縁+内縁+腫瘍内部の数字と肝内胆管癌の予後はどうであったかと質問があった。申請者は統計解析で有意差は認められなかったと回答した。

次に主査の七戸准教授から、CD8+T 細胞等のカウントを行った検討についてそれぞれの領域で細胞の分布を陽性細胞数だけではなく、肉眼的な分布パターンで分類することは可能であったか、また可能であったならば肝内胆管癌の予後とはどのように関連しているかと質問があり、申請者はパターンで分類することは行っていないが、肝内胆管癌の予後と関連する可能性があり、今後の検討が必要であると回答した。また、CD8+T 細胞が外縁に集まっていることが治療の指標になり得るかと質問があり、申請者は CD8+T 細胞が腫瘍に誘導されなければエフェクターとして機能しないため、外縁の数をカウントすることで CD8+T 細胞が腫瘍に誘導されているか誘導されていないかの指標になる可能性もありうると回答した。

審査の結果、本論文は肝内胆管癌における CD8+T 細胞の分布と肝内胆管癌の臨床病理学的データとの関連を示した点において高く評価され、今後の肝内胆管癌に対する免疫チェックポイント阻害剤による治療の発展への寄与が期待されると判断された。

審査員一同は、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十分な資格を有するものと判定した。