



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 [全文の要約]
Author(s)	旭, 火華
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2501 他
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/2115/77950
Type	doctoral thesis
File Information	Yoh_Asahi_summary.pdf



学位論文(要約)

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)

2020 年 3 月

北海道大学

旭 火華

学位論文(要約)

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)

2020 年 3 月

北海道大学

旭 火華

【背景と目的】

肝内胆管癌の切除後再発率は 70%を超え、5 年生存率においては 30-40%程度と予後不良の疾患である。予後が不良である原因としては、切除可能率が低いことと、再発率が高いことがあるが、その他に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。有効な全身薬物療法の確立が必要であると考えられるが、しかし、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＋シスプラチンのみで、その予後延長効果は必ずしも高くなく、さらにセカンド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。近年、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開発された。実臨床の場でも様々な悪性腫瘍に対して PD-1/PD-L1 および CTLA-4 をターゲットとした薬剤の使用が開始され、肝内胆管癌においてもその効果が期待されている。腫瘍免疫において、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 CD8+T 細胞の抗腫瘍効果を活性化させる。このように腫瘍免疫において重要な役割を持つ CD8+T 細胞であるが、肝内胆管癌における免疫チェックポイントと 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免疫チェックポイントを担う分子と CD8+T 細胞の解析を行うこととした。

【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。臨床病理学的項目をそれぞれの項目で 2 群に分類した。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染色（CD8、Foxp3、CD163、PD-1、PD-L1、PD-L2、HLA class I）を行った。免疫組織化学的検討では、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。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 を用いて low 群と high 群に分類し、解析を行った。また、PD-1、PD-L1、PD-L2、HLA class I の発現についても low 群と high 群に分類し、解析を行った。

【結果】

臨床病理学的データの 2 群間の 5 年 OS の比較で有意差を認めた項目は、

CA19-9 の $37<$ 群と $37\geq$ 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。

各領域の細胞カウント数の low 群と high 群間の 5 年生 OS の比較では外縁の CD8+T 細胞で low 群 (24.7%) と high 群 (45.5%) 間に有意差をみとめた ($p=0.0103$)。その他の領域の CD8+T 細胞および全領域の Foxp3+T 細胞、CD163+マクロファージでは有意差を認めなかった。PD-L1、PD-1、HLA class I については 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 間に有意差は認められなかった。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。PD-L2 については high 症例が 1 例のみであったため、他の解析からは除外した。

【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症例の OS 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おり、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。肝内胆管癌における PD-L1 の発現とその予後については、予後不良因子であるという報告と、逆に予後良好因子であるという報告と、予後に関連しないとの報告が存在し、定まった見解はない。今回の検討では予後との関連は認めなかった。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、外縁の CD8+T 細胞が腫瘍の進展の抑制に関与している可能性が示された。CD8+T 細胞は腫瘍免疫のエフェクターとして機能しているため、肝内胆管癌の予後に影響を及ぼした可能性が考えられる。また腫瘍三領域に関して、外縁のみで予後との関連が検出された要因としては次の2つの理由が考察される。1つ目は CD8+T 細胞が直接腫瘍と接することで影響を受ける可能性である。活性化 CD8+T 細胞に発現した PD-1 が腫瘍細胞に発現した PD-L1 に結合すると、CD8+T 細胞が抑制されるように、腫瘍内縁、腫瘍内部では腫瘍細胞に接した CD8+T 細胞の活性化が抑制さ

れる可能性があり、CD8+T 細胞の数字が CD8+T 細胞の機能を反映していない可能性が考えられる。もう1つの理由としては腫瘍の不均一性による、CD8+T 細胞の分布が影響を受ける可能性である。

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、CD8+T 細胞が腫瘍の進展を抑制し腫瘍の増大を妨げている可能性が考えられる。類似した報告が胃癌、乳癌等の他の悪性腫瘍でも報告されている。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 はそれぞれ単独では肝内胆管癌の予後とは相関していなかったが、これに関しては同様の報告が存在した。

【結論】

肝内胆管癌においては腫瘍細胞の PD-L1、HLA class I は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。腫瘍内縁、腫瘍内部における CD8+T 細胞数と肝内胆管癌の予後との関連は検出されなかった。また、Foxp3+T 細胞数、CD163+マクロファージ数については腫瘍三領域全てで予後との関連が検出されなかった。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。