



Title	肝外胆管癌の局所免疫環境におけるprogrammed cell death ligand 1(PD-L1)発現の意義と臨床病理学的因子との関連性の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	上野, 峰
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14263号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79422
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Ueno_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 上野 峰

学 位 論 文 題 名

肝外胆管癌の局所免疫環境における programmed cell death ligand 1 (PD-L1)発現の
意義と臨床病理学的因子との関連性の検討
(Studies on programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in immunological
microenvironment and its association with clinicopathological factors in extrahepatic
cholangiocarcinoma)

【背景と目的】

肝外胆管癌（extrahepatic cholangiocarcinoma；eCCA）は、根治切除後でも再発が多いため、治療成績向上のために集学的治療の開発が必要である。近年免疫チェックポイント阻害剤（immune checkpoint inhibitor; ICI）の多くの癌種に対する治療効果が注目されており、特に腫瘍免疫を抑制する免疫チェックポイント分子として、programmed cell death ligand 1（PD-L1）発現が予後に与える影響について検討されている。eCCAにおいては、この腫瘍免疫を抑制する PD-L1 発現が予後に与える影響について検討した報告は少ない。

最近の研究では、上皮系細胞が間葉系細胞に形質転換するプロセスである epithelial-mesenchymal transition（EMT）が、腫瘍細胞における PD-L1 発現や腫瘍微小環境における腫瘍浸潤性リンパ球（Tumor-infiltrating lymphocytes：TILs）の抑制に関連していることが報告されている。しかし eCCA では腫瘍細胞における PD-L1 発現や TILs に関する検討が少なく、腫瘍細胞における PD-L1 発現と EMT との関連については未だ報告がない。

今回、eCCA における腫瘍細胞の PD-L1 発現が予後に及ぼす影響を検討し、さらに PD-L1 と TILs や EMT との関連性を検討することを目的とした。

【対象と方法】

対象は 1995 年から 2006 年までに北海道大学病院消化器外科 II で切除され、eCCA と診断した 117 症例である。組織マイクロアレイを作製し、免疫組織化学染色を行った。1 次抗体は PD-L1, CD4, CD8, Foxp3, E-cadherin, N-cadherin, vimentin,

ZEB1, ZEB2, SNAIL, TWIST を使用した. これらの免疫組織化学染色結果を含めた臨床病理学的因子と予後との関連を検討した.

【結果】

腫瘍細胞における PD-L1 発現や TILs と EMT との関連を検討すると, CD4 と CD8 陽性 T リンパ球の高浸潤群は, いずれも腫瘍細胞の SNAIL の発現が少なかった (それぞれ $P=0.016$, $P=0.022$). 腫瘍細胞における PD-L1 高発現群は, 腫瘍細胞における E-cadherin の発現が少なく ($P=0.001$), N-cadherin, vimentin, ZEB1 の発現が多かった (それぞれ $P=0.044$, $P<0.001$, $P=0.036$).

臨床病理学的因子と全生存率の関連を検討すると, 多変量解析において, CD4 陽性 T リンパ球低浸潤 ($HR = 0.61$; $95\%CI = 0.38-1.00$; $P = 0.049$), PD-L1 高発現 ($HR = 4.27$; $95\%CI = 1.82-9.39$; $P = 0.001$), N-cadherin 高発現 ($HR = 2.20$; $95\%CI = 1.18-3.92$; $P = 0.015$) が独立した予後不良因子であった.

【考察】

今回の検討では, eCCA において腫瘍細胞における PD-L1 高発現と腫瘍微小環境における CD4 陽性 T リンパ球の低浸潤は, 多変量解析で独立した予後不良因子であることが示された. eCCA においては腫瘍細胞の PD-L1 発現と予後との関連性の検討は少なく, 一定の見解が得られていないが, 使用抗体・評価方法・カットオフ値を詳細に検討することで, 腫瘍細胞における PD-L1 発現が予後不良因子であることが示された.

本検討では, eCCA において腫瘍細胞の PD-L1 発現が, EMT における間葉表現型の蛋白発現と関連していることが初めて示された. eCCA においては腫瘍細胞における PD-L1 発現が EMT により調節され, 予後に影響を与えている可能性が示唆された.

【結論】

eCCA において腫瘍細胞における PD-L1 発現と腫瘍微小環境における CD4 陽性 T リンパ球の浸潤が独立した予後因子であった. さらに, 腫瘍細胞における PD-L1 の高発現は間葉表現型と関連していることを示した. 今回の知見は, eCCA における予後予測だけでなく, ICI の治療効果を予測するバイオマーカーとして有効な可能性がある.