



HOKKAIDO UNIVERSITY

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_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 上野 峰

	主査	神山 俊哉	准教授
審査担当者	副査	田中 伸哉	教授
	副査	園下 将大	教授
	副査	本間 明宏	教授

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)

本研究は、肝外胆管癌の腫瘍細胞における PD-L1 の発現と epithelial-mesenchymal transition (EMT) の発現を検討し、PD-L1 の発現が予後に与える影響と、PD-L1 の発現と EMT との間に関連性があるかを明らかにしたものである。

審査にあたり、まず副査の田中伸哉教授から、PD-L1 発現において染色強度のみによる評価を行ったかという質問があった。申請者は強度のみによる評価は行っていないと回答した。また、microsatellite instability (MSI) の検討は行なったかという質問があった。申請者は免疫組織化学染色のみの検討であり、MSI の PCR 検査は施行していないと回答した。Nakamura ら (Nakamura et al., 2015) の検討においては、PD-L1 の発現と EMT との関連性は検討されているかという質問があった。申請者は論文内においては PD-L1 の発現と EMT との関連性の言及はしていないが、EMT に関連する PI3K をコードする PIK3CA の変異を有するサブグループと PD-L1 の発現との間の関連性は報告していると回答した。また古い症例である formalin-fixed, paraffin-embedded 検体の抗原性は確保されているかという質問があり、申請者は組織標本の抗原性は vimentin の染色を行うことで確立していることを確認したと回答した。

次に副査の園下将大教授からは PD-L1 の発現している腫瘍細胞と間葉表現型のマーカーが発現している腫瘍細胞は同一のものかという質問があった。申請者は腫瘍全体における PD-L1 と EMT との関連性が得られたが、二重染色などは行っていないため、同一の腫瘍細胞での関連性は検討していないと回答した。また EMT を起こした腫瘍細胞は間質の細胞と区別はどのように判断しているのかという質問があった。申請者は EMT を起こしたような肝外胆管癌の腫瘍細胞であっても、核や細胞質は背景の間質よりも大きく判定は可能と回答したが、二重染色などは行

なっていないため過小評価になりうる可能性がある」と回答した。また、Lim ら (Lim et al., 2015) の論文は術前治療を行った検討であり、考察において腫瘍浸潤性リンパ球と PD-L1 との関連性検討する上で引用するのは不適切であるという指摘があり、申請者は適切に修正すると回答した。また PD-L1 の高発現群が予後因子として記載してしまうと、他の抗体や評価方法でも同様に予後因子と判断される可能性があるとの指摘があり、申請者は適切な表現に修正すると回答した。

次に副査の本間明宏教授から、対象症例の中には抗癌剤などの治療が加わっている可能性があり、予後に影響を与えてしまう可能性がないかという質問があった。申請者は全ての症例で術前治療は行われておらず、免疫組織化学染色への修飾は加わっておらず、予後にも影響がないと回答した。また本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されるかという質問があった。申請者は免疫チェックポイント阻害剤の奏功率は限定的で、治療効果を予測するバイオマーカーの探索が課題であり、腫瘍細胞の PD-L1 発現と免疫チェックポイント阻害剤の治療効果との関連性を検討する研究が必要であると回答した。

最後に主査の神山俊哉准教授から、過去の PD-L1 の発現に関する検討で症例数の少なさが問題点となっており、Table.1 に検討症例数の記載を追加するべきであるという指摘があり、申請者は追加して修正すると回答した。再発の症例数に関しての記載を認めるが、原病死や他病死といった内訳の記載の追加も必要であるという指摘があり、申請者は追加して修正すると回答した。

Overall survival の検討を行なっているが、recurrence-free survival (RFS) についての検討は行なったかという質問があった。申請者は RFS についても検討を行い、PD-L1 の発現のうち一部のカットオフ値で RFS に差が得られたと回答した。肝内胆管癌は分けているが、肝門部胆管癌と遠位胆管癌はまとめた検討で良いかという質問があった。申請者は肝門部胆管癌と遠位胆管癌の遺伝子異常が同一であるという報告もあり、一緒に検討を行なったと回答した。Table.6 における多変量解析は腫瘍浸潤性リンパ球の因子のみで検討したのかという質問があり、申請者は単変量解析で有意差が得られた臨床病理学的因子を含めて解析したと回答した。

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。