



Title	肝外胆管癌における病理学的desmoplastic reaction分類の術後予後との関連に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	吉田, 雄亮
Description	配架番号 : 2944
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16553号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95849
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIDA_Yusuke_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 吉田 雄亮

	主査	教授	武富 紹信
審査担当者	副査	教授	谷口 浩二
	副査	准教授	加藤 徳雄

学 位 論 文 題 名

肝外胆管癌における病理学的 desmoplastic reaction 分類の術後予後との関連に関する検討
(Impact of Pathological Classification of Desmoplastic Reaction for Postoperative Prognosis in
Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma)

本研究において申請者は肝外胆管癌における、腫瘍先進部における Desmoplastic reaction (DR)の形態学的な分類方法を定義、検討し新たな独立予後予測因子としての可能性を示した。

審査にあたり、副査の加藤准教授より癌関連線維芽細胞（Cancer-associated fibroblasts : CAFs）の分類を行っているが、今後の発展はどのようなことが予測されるのかと質問があった。今回、抗 α -SMA 抗体における筋線維芽細胞陽性のみで CAFs を検討しており、他の CAFs のマーカーや whole section で検討することで、様々な CAFs と DR の形態学的差異の関連などの検討が可能になると回答した。加えて、有意差が出ているため、CAFs の分布と他の臨床病理学的因子との関連も有用ではないかとの指摘があった。また、観察者間研究で高い一致率が得られており、有用であると考えられるが、不一致となった症例の誘因をどう考えるかと質問があった。申請者は、不一致の症例を観察者間で検討を行ったが、immature の定義である 40 倍視野を越える範囲に myxoid stroma が存在するという部分の判断に不一致があった症例が最も多かったと回答した。続いて、今後、実際に DR の臨床応用についてはどう考えているかと質問があった。申請者は、実際に生検検体への応用も考えられるが、本研究で検討した腫瘍先進部以外の腫瘍表面や転移巣などでの間質の評価に関する追加検討が必要であると回答した。

副査の谷口教授からは、DR 分類において intermediate と immature の場合は完全に分かれているものなのか、混在があり得るのかと質問があった。申請者は、観察すると両者が混在する切片もあり、同一症例においても様々な間質の状態が混在すると回答した。次に、Tumor budding と CAFs の関連はどうだったのか、また DR のみではなく Tumor budding も独立した予後因子になり得るのかと質問があった。申請者は、今回、CAFs は TMA のみでの検討であり、Tumor budding との比較検討は行っていない事、Tumor budding は EMT の表現形であると報告されており、所属する研究グループにおいても独立した予後因子であるとの研究結果が出ており、DR に加えて予後予測因子として使用可能と考えると回答した。また、HE のみで評価できるのは非常に有用であるが、今後の AI 診断化などへの応用はどうかと質問があった。申請者は、すでに大腸癌の研究においては AI 診断の研究がなされており、実際に診断とともに予後を層別化できたとの報告があると回答した。

主査の武富教授からは、DR 分類は大腸癌から提唱されているが、既存の報告で他癌腫な

どでも報告があるが、疾患背景が異なることに関して質問があった。申請者は、実際に腺癌と扁平上皮癌と由来による差異はあるが、癌の浸潤のメカニズムは共通事項があり、線維化の形態学的分類に関しては同様に評価可能であると考えていると回答した。次に、 α -SMA陽性の CAFs の検討にあたり、whole section ではなく TMA を選択した理由について質問があった。申請者は、DR に関しては全ての症例を whole section でも検討している事、本来であれば免疫染色に関しては whole section と TMA で数例の比較検討を行い、相関があることを確認してから、TMA で検討が良いと考える事、一方で他の染色を複数追加可能という点では費用対効果が高い事、などの利点があると回答した。続いて、DR は CAFs が必要不可欠な要素として関連しているかと質問があった。DR は、腫瘍細胞を含めた腫瘍周囲微小環境がサイトカインやケモカインを放出することで細胞外基質が合成や再構築を受けて生じる反応であり、DR 分類毎に細胞外基質 (collagen I/V、tenascin-C、フィブロネクチンなど) の構成物質に差異があるとの報告がある。また、その中でも CAFs は細胞外基質の再構成に重要な役割をきたしていると考えており、理由としては既報において、癌間質の DR 分類毎に CAFs の差異を認めることや、再構成の key role を担う、MMP や ADAM の発現に差異があるという報告があることである。既報の中で、癌細胞と抽出した CAFs の共培養によって腫瘍の増殖に影響があったという結果もあり、メカニズムは解明されていないが、CAFs は重要な因子と考えていると考えると回答した。

この論文は、肝外胆管癌における Desmoplastic reaction の形態学的分類が独立した予後不良因子であることを示した点において高く評価され、今後、形態学的な差異につながる要因を検討することで、治療応用へ向けた薬物治療標的探索の発展への寄与が期待される。

審査委員一同は、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。