

# 論文内容要旨

## 論文題目

肝内胆管癌における樹状細胞浸潤と癌幹細胞マーカー陽性細胞との関連

責任講座： 病理診断学講座  
氏名：宇都宮 文

## 【内容要旨】(1,200字以内)

**【背景と目的】**未熟樹状細胞が腫瘍組織中に遊走し、腫瘍抗原を取り込むと所属リンパ節で抗原特異的な T 細胞を誘導する。この T 細胞は腫瘍内に遊走して抗腫瘍免疫を発揮する。固形癌における癌幹細胞(cancer stem cell; CSC)は、自己複製能と多分化能を持つ細胞集団である。CSC のマーカーを抗原として樹状細胞に抗原捕捉させ、その抗腫瘍効果を検討する報告もなされている。しかし、ヒトの腫瘍組織内で樹状細胞が CSC の腫瘍抗原をどれ程に認識できるかは不明で、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma; ICC)において組織学的に CSC と樹状細胞の関連性を検討した報告はない。本研究では、CSC マーカーの中でも ICC の予後と関連するとされている EpCAM と Sox9、および他の固形癌で予後と関係する CD44v9 を選択し、CSC マーカー陽性腫瘍細胞と樹状細胞の局所的な関連性や予後について検討した。

**【材料および方法】**ICC 23 例のパラフィン包埋切片を用いて免疫組織化学的染色を行い、①未熟樹状細胞、成熟・活性化樹状細胞、形質細胞様樹状細胞の腫瘍内局在を、②CD44v9 陽性群と陰性群の間で、また EpCAM と Sox9 のそれぞれの高発現群と低発現群の間での CD1a<sup>+</sup>樹状細胞数の比較を、③CD44v9、EpCAM と Sox9 の陽性群と陰性群の間あるいは高発現群と低発現群の間における Kaplan-Meier 法(log-rank test)での無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)と全生存期間(overall survival; OS)の比較を、④生存期間に対する臨床病理学的因子の影響に関して Cox 比例ハザードモデルで単変量解析あるいは多変量解析を行なった。また、⑤逆転写ポリメラーゼ連鎖反応で腫瘍における CSC マーカーの mRNA 発現についても検討した。

**【結果】**ICC の腫瘍胞巣には CD1a<sup>+</sup>未熟樹状細胞が多く、成熟・活性化樹状細胞や形質細胞様樹状細胞は少なかった。CD44v9 の陽性群より陰性群で、EpCAM 低発現群より高発現群で CD1a<sup>+</sup>樹状細胞の浸潤が多かった。Kaplan-Meier 法で、CD44v9 の陽性群と陰性群間で PFS や OS に有意差はなかったが、Sox9 高発現群より低発現群で PFS と OS が共に短かった。Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析と多変量解析で Sox9 は独立した危険因子であることが示された。また、ICC で CSC マーカーの mRNA 発現が確認された。

**【結論】**CSC マーカーを発現する癌胞巣に浸潤する CD1a<sup>+</sup>樹状細胞数は、CSC マーカーの種類で異なることが示唆された。特に、CD44v9 を発現する ICC の腫瘍胞巣は CD1a<sup>+</sup>樹状細胞と接触しにくく、抗腫瘍免疫から回避する可能性が示唆された。また、ICC における Sox9 は独立した予後評価因子になり得る可能性が示唆された。

平成 30年 12月 19日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：宇都宮 文

論文題目：肝内胆管癌における樹状細胞浸潤と癌幹細胞マーカー陽性細胞との関連

審査委員：主審査委員 上野 義之



副審査委員 木村 理



副審査委員 高木 理彰



審査終了日：平成 30年 12月 19日

肝内胆管癌における樹状細胞浸潤と癌幹細胞マーカー陽性細胞との関連について主に免疫染色と mRNA レベルを RT-PCR 法で確認し、臨床パラメーター、特に全生存期間などとの関連を解析した。主な知見として、

1. 癌幹細胞のマーカーである CD44v9 を発現する ICC の腫瘍巣内では CD1a<sup>+</sup>樹状細胞が有意に少ない。
2. CD44v9 陽性の ICC は、陰性例に比して全生存期間が有意に短い。
3. ICC の CD44v9 陽性群は CD1a<sup>+</sup>樹状細胞が浸潤している症例でも予後が悪く、抗腫瘍免疫が有効に機能していない可能性がある。

これに対して、審査委員から、

1. 臨床パラメーターについては転移の有無、組織型など検討項目を増やして、それぞれのパラメーターを含めた多変量解析を行なったほうが良いのではないか
2. Kaplan-Meyer 法での解析の統計手法について、より感度の良い方法について検討したほうが良いのではないか
3. 2重染色法の検討はしているのか？免疫染色の局在などの検討はしたのか？
4. RT-PCR は今回定性のみだが、より客観的な定量法を実施して免疫染色の結果との整合性を取ったほうが良いのではないか
5. 免疫反応が不良ということについて、可能であれば PD1 や PD-L1 といった関連する分子の発現も検討する
6. 方法、そして結果の項目について本文中の記載が不十分であり可能な限り詳細に記載すること

などの指摘がなされた。申請者はこれらの項目について、最終提出論文には、可能な限り上記の項目を鑑みた修正を盛り込み、不可能なものは考察で言及するという一方で、本審査会としては学位論文に値すると判断してここに報告する。

(1, 200字以内)