

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2563 号

The component with abundant immune-related cells in combined hepatocellular cholangiocarcinoma identified by cluster analysis

クラスター分析による混合型肝癌における免疫細胞が充実した分画の同定

八木 直樹 (やぎ なおき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

混合型肝癌は肝細胞癌と肝内胆管癌の組織学的特徴を有する不均一な腫瘍であり、その頻度は全原発性肝腫瘍の 0.7-14.2%とされる。近年、肝細胞癌と肝内胆管癌に対し免疫療法が導入されつつあるが、混合型肝癌に関する報告は少なく、その腫瘍免疫微小環境についても明らかでない。そこで、本研究では、混合型肝癌の腫瘍免疫微小環境を肝細胞癌および肝内胆管癌と比較し、評価を行った。肝切除後に混合型肝癌と病理診断された 23 例、混合型肝癌と大きさを合わせた肝内胆管癌 23 例、ならびに大きさと肝炎ウイルス感染既往をあわせた肝細胞癌 23 例を対象とした。多重蛍光免疫組織化学染色により、混合型肝癌の腺癌成分と肝細胞癌成分、肝内胆管癌、ならびに肝細胞癌における免疫関連細胞の浸潤を評価した。

4 群間における免疫関連細胞の多重比較では、肝細胞癌は肝内胆管癌よりも T リンパ球が多く、PD-L1 発現が有意に低かった ($p < 0.05$)。混合型肝癌の各成分間では免疫関連細胞浸潤に有意差は認められず、腫瘍免疫微小環境は類似している可能性が示された。混合型肝癌の各成分はいずれも肝細胞癌より腫瘍関連マクロファージの浸潤が有意に低く ($p < 0.05$)、また、腺癌成分は肝内胆管癌よりも T リンパ球が多い傾向にあり ($p = 0.09$)、混合型肝癌の各成分の免疫学的特徴が肝細胞癌や肝内胆管癌と異なっていた。次に、評価した全ての免疫関連細胞の因子を用いて、k 近傍法によるクラスター分析を行った。その結果、全症例はクラスター 0 と 1 に分類され、クラスター 0 は T リンパ球や腫瘍関連マクロファージを含む免疫関連細胞の浸潤が多く、肝細胞癌のほとんどがこのクラスターに分類された。混合型肝癌では、腺癌成分の 8 例 (34.8%)、肝細胞癌成分の 12 例 (52.2%) がこのクラスターに分類された。腺癌成分がクラスター 0 に分類された混合型肝癌は、肝細胞癌成分においても免疫関連細胞の浸潤を多く認められた。

以上から、混合型肝癌における免疫関連細胞浸潤は、その組織型よりもがんの抗原性などの内因性の要因に依存する可能性が考えられた。多重蛍光免疫染色による複数の免疫因子の評価とクラスター分析により免疫関連細胞が豊富に存在する分画を特定することが可能であり、免疫療法のプレジジョンメディシンの開発に繋がると期待される。