

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文では、肝切除後に混合型肝癌と病理診断された 23 例と同数の肝内胆管癌、肝細胞癌を対象としている。対象症例数として十分であるとは言えないが、混合型肝癌の希少性を考慮するに報告に値すると考える。リミテーションについても記載がなされており、十分に練られた実験計画に則った研究であると判断される。本研究では、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、肝細胞癌成分、肝内胆管癌、肝細胞癌の免疫関連細胞の評価を行っている。その結果、肝細胞癌は肝内胆管癌よりも T リンパ球が多く PD-L1 の発現が低い ( $p < 0.05$ )、混合型肝癌の肝細胞癌成分と腺管成分の比較では免疫関連細胞浸潤に有意差がないことを見出した。また、混合型肝癌の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は肝細胞癌よりも腫瘍関連マクロファージが少ない ( $p < 0.05$ ) ことを示している。これらから、混合型肝癌の免疫学的環境がその組織型よりも、がんの抗原性などの固有の因子に依存する可能性が新たに推測された。さらに、解析された全免疫因子を用いてクラスター分析を行うことで、混合型肝癌において免疫関連細胞を多く有する症例群を抽出できることを示した。

近年、多くの癌腫において免疫療法が導入されつつあるが、混合型肝癌に対して免疫療法を行った報告は少なく、その腫瘍免疫微小環境も明らかとなっていない。腫瘍免疫環境の情報は免疫療法適応の判断に有用であり、本論文の成果は、今後、免疫療法の混合型肝癌への適応を考える上で重要な知見となり、臨床的意義が認められる。多数の因子を統合して分類する k 近傍法によるクラスタリング解析を取り入れた新規の解析法は、今後の免疫療法のプレジジョンメディスンの開発に繋がることが期待される。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。