

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：15301
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2022
課題番号：19K18121
研究課題名（和文）肝内胆管癌のエピジェネティクス解析による新規バイオマーカーと治療標的分子の探索

研究課題名（英文）The exploration of novel biomarkers and molecular targets in intrahepatic cholangiocarcinoma based on epigenetic analysis

研究代表者
吉田 一博（Kazuhiro, Yoshida）
岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：60824761
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肝内胆管癌周囲において細胞障害性T細胞中に集簇する制御性T細胞の比率が高いものは強い抑制性免疫環境が誘導され、肝内胆管癌の切除後予後を悪化させることを示した。また、一般的にリンパ節転移を有する肝内胆管癌では予後は極めて不良だが、原発巣に誘導される抑制性免疫環境は、腫瘍細胞の存在しないリンパ節の免疫環境に反映され、リンパ節転移を伴う肝内胆管癌でより強い抑制性免疫環境が誘導されていた。こうした事象は、原発巣にもたらされた抑制性免疫環境は、領域リンパ節においても抑制性免疫環境を誘導し、pre-metastatic nicheを形成していることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後の肝内胆管癌の治療において、腫瘍免疫環境が重要な因子であり、治療標的となりうることを示唆するものと考えられる。特に、胆道癌に対して昨今では、免疫治療が積極的に導入される一方で、高額な治療薬をすべての胆道癌患者に導入することは医療経済学的にも問題となり、より治療効果の高い患者群を選別する必要がある。そのなかで、肝内胆管癌の抑制性免疫環境が治療標的となりうることを鑑みると、本研究で提唱した腫瘍免疫環境は個別化医療に応用できる指標となりうると思われる。

研究成果の概要（英文）：Emerging evidence indicates that immunogenicity plays an important role in intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). Herein, we systematically evaluated the clinical relevance of immunogenicity in ICC. Highly immunogenic ICCs identified in the public dataset and the Cancer Immunome Atlas (TCIA) were assessed to determine the prognostic impact of immunogenicity in ICC and key components after curative resection. We also investigated the clinical relevance of the immune milieu in ICC.

Using the Gene Expression Omnibus dataset and TCIA, we identified CD8+/forkhead box P3 (FoxP3)+ tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in highly immunogenic ICCs. Immunohistochemical analysis of the in-house cohort showed that intratumoral FoxP3+ TILs correlated with CD8+ TILs and that high FoxP3+/CD8+ ratio (FCR) was an important marker for poor survival. Furthermore, the FCR was higher in tumour-free lymph nodes in ICCs with lymph node metastases than in those without lymph node metastases.

研究分野：腫瘍制御学

キーワード：肝内胆管癌 制御性T細胞 細胞障害性T細胞 抑制性免疫環境 FCR

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝内胆管癌は、根治切除後の再発率が高い治療抵抗性の難治性腫瘍である。腫瘍の悪性度把握と新規治療法の構築が急務だが、その指標は未だ確立されていない。また、近年の免疫治療の進歩は、腫瘍免疫環境の重要性を浮き彫りにしている。腫瘍のみならず腫瘍周囲の免疫環境を包括的にとらえることで、肝内胆管癌に対する個別化医療を確立することが求められている。

2. 研究の目的

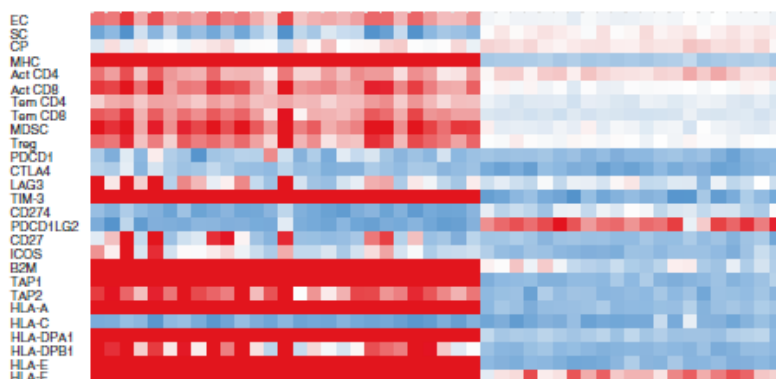
我々は、肝内胆管癌の腫瘍および免疫環境を解析することで、悪性度や切除後予後に関わる因子を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

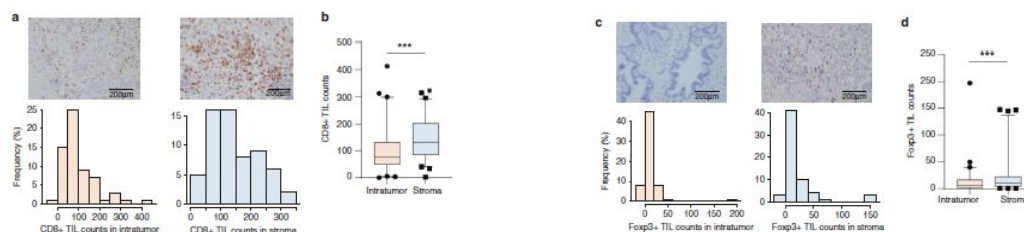
我々は、肝内胆管癌の遺伝子発現公的データベースに対してバイオインフォマティックアプローチにより、肝内胆管癌の免疫原性を解析する。免疫原性の主因子を同定した後、当科で切除術を施行した61例に対して主因子を免疫染色し、臨床病理学的因子、切除後予後について検討する。また、免疫原性が関連する臨床病理学的因子についてさらに検討を進めていく。

4. 研究成果

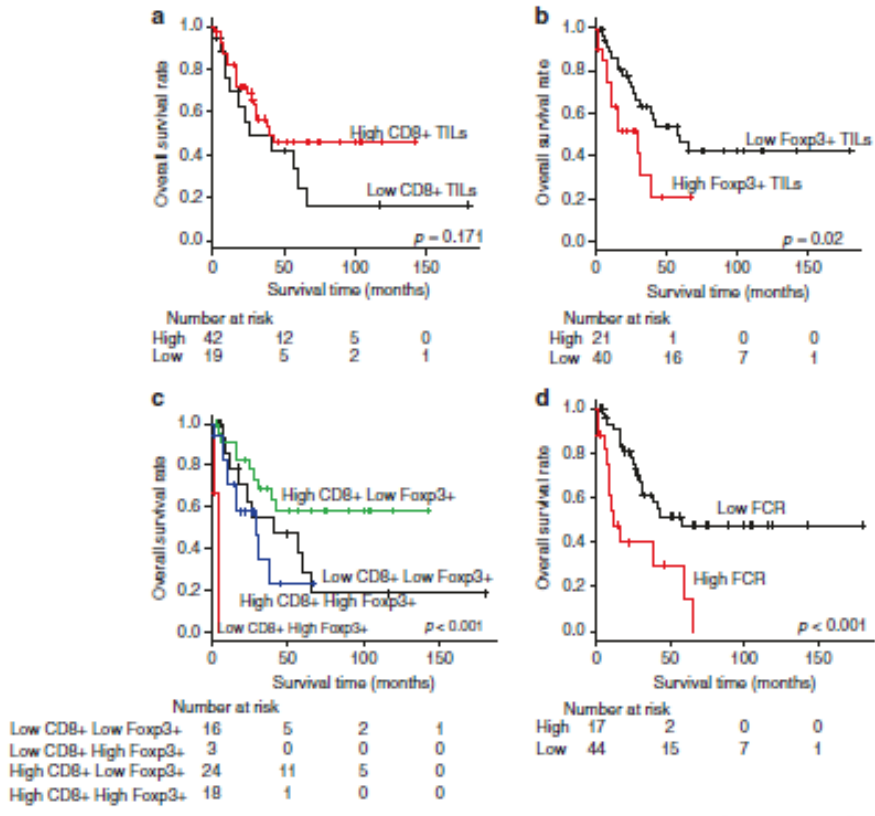
1) 肝内胆管癌の遺伝子発現公的データベースを用いた解析では、肝内胆管癌には免疫原性の高い群と低い群の2群に大別することが示され、免疫原性の高い肝内胆管癌には、細胞障害性T細胞と制御性T細胞が高集簇、T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 (TIM-3) 分子と human leukocyte antigen-A (HLA-A)が高発現していた。



2) これらの因子の内、腫瘍局所の免疫環境において細胞障害性T細胞と制御性T細胞は、腫瘍内と比較して腫瘍周囲の間質により多く集簇する傾向があった。これら2種類の免疫細胞に相関には相関がみられ、HLA-Aと細胞障害性T細胞にも相関がみられた一方で、TIM-3との関連性には乏しかった。

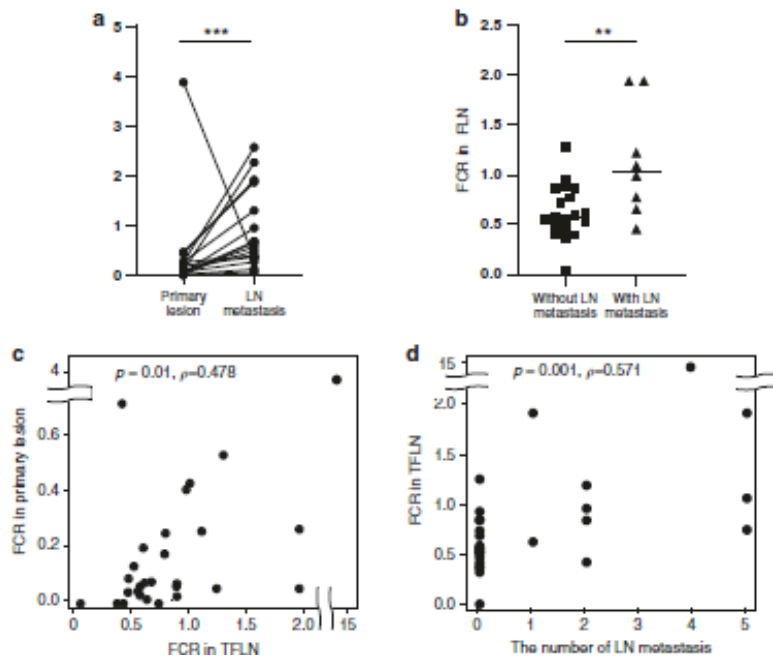


3) 腫瘍免疫環境におけるリンパ球集簇の意義について検証すると、細胞内に集簇する制御性T細胞は肝内胆管癌の切除後予後が不良な傾向があった。更に、細胞障害性T細胞との比率(FCR)を観察すると、その比率が高いものはより強い抑制性免疫環境が誘導され、切除後予後が有意に不良となること明らかとなった。



4) 一般的にリンパ節転移を有する肝内胆管癌では予後は極めて不良であることが知られている。臨床病理学的因子と FCR との関連性を検討すると、リンパ節郭清を行いリンパ節転移の有無が病理学的に明らかな症例では、FCR が有意に高値であった。そこで、当科においてリンパ節郭清を行った肝内胆管癌の切除検体の免疫環境を解析すると、原発巣に誘導される抑制性免疫環境は、腫瘍のリンパ節転移に関連していることが明らかとなった。すなわち、リンパ節転移を伴う肝内胆管癌とリンパ節転移を伴う肝内胆管癌の腫瘍の存在しないリンパ節の免疫環境を比較した場合、リンパ節転移を伴う肝内胆管癌でより強い抑制性免疫環境が誘導されていた。

- ・こうした事象は、原発巣にもたらされた抑制性免疫環境は、領域リンパ節においても抑制性免疫環境を誘導し、pre-metastatic niche を形成していることを示唆している。



以上より、原発巣で制御性 T 細胞が誘導する抑制性免疫環境は、リンパ節転移を促進することを通じて腫瘍悪性度を高め、肝内胆管癌の切除後予後を悪化させることが示唆された。こうした結

果は、肝内胆管癌における免疫環境を治療対象とすることで予後改善に寄与する可能性を示している。こうした抑制性免疫環境を誘導する因子を明らかとすることが肝要であると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Konishi Daisuke, Umeda Yuzo, Yoshida Kazuhiro, Shigeyasu Kunitoshi, Yano Shuya, Toji Tomohiro, Takeda Sho, Yoshida Ryuichi, Yasui Kazuya, Fuji Tomokazu, Matsumoto Kazuyuki, Kishimoto Hiroyuki, Michiue Hiroyuki, Teraishi Fuminori, Kato Hironari, Tazawa Hiroshi, Yanai Hiroyuki, Yagi Takahito, Goel Ajay, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 127
2. 論文標題 Regulatory T cells induce a suppressive immune milieu and promote lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 757 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-01838-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小西大輔、吉田一博、榎田祐三、重安邦俊、矢野修也、吉田龍一、杭瀬崇、安井和也、松田達雄、高木弘誠、武田正、小松泰浩、三村直毅、岡林弘樹、田澤大、白川靖博、八木孝仁、藤原俊義
2. 発表標題 肝内胆管癌切除後症例予後への免疫微小環境の影響
3. 学会等名 第120回外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------