OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Tumor-associated high endothelial venules are associated with enhanced lymphocyte infiltration and favorable prognosis in resected hepatocellular carcinoma
Author(s)	青山, 修宇
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/106972
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　　名 Ｎａｍｅ	青山　修宇
論文題名 Title	Tumor-associated high endothelial venules are associated with enhanced lymphocyte infiltration and favorable prognosis in resected hepatocellular carcinoma (肝細胞癌切除症例において腫瘍関連高内皮細静脈は腫瘍浸潤リンパ球の増加および良好な予後と関連する)

論文内容の要旨

〔目　的 (Objective) 〕

近年、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) に対する免疫療法の有効性が示され、標準治療の一つとして臨床応用されており、HCCの腫瘍微小環境の病態解明は、今後の治療戦略において重要である。腫瘍浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocyte: TIL) は、免疫療法の効果に寄与する重要な因子であるが、腫瘍組織におけるTILの誘導・浸潤機構は十分に解明されていない。腫瘍微小環境でのTILの誘導・浸潤を促進するメカニズムの一つとして、腫瘍関連高内皮細静脈 (tumor-associated high endothelial venule: TA-HEV) の関与が挙げられ、いくつかの癌種においてTA-HEVとTILの相関関係や予後との関連が報告されている。しかしながら、HCCにおけるTA-HEVの臨床的意義やTILとの関連性はこれまで報告がなく不明である。本研究の目的は、HCCにおけるTA-HEVの腫瘍微小環境における意義を検討し、さらにTA-HEVの臨床的意義を明らかにすることである。

〔方法ならびに成績 (Methods/Results) 〕

TA-HEVのマーカーとして報告されているMECA-79は、肝組織では細胆管でも陽性となるため、HCC切除検体においてMECA-79とCD31、MECA-79とCytokeratin7による二重免疫組織化学染色を行い、腫瘍辺縁の三次リンパ構造内に存在するMECA-79^{+}CD31^{+}かつCytokeratin7^{-}の脈管構造をTA-HEVとして同定した。根治的肝切除を施行したHCC156例においてTA-HEVを31例に認めた。TA-HEV(+)群とTA-HEV(-)群の2群比較では、年齢、性別、肝炎ウイルス感染の有無、肝機能、腫瘍径、腫瘍個数、分化度等に有意差を認めなかった。両群間の切除後の予後を比較したところ、TA-HEV(+)群はTA-HEV(-)群に比べ無病生存率 (disease-free survival: DFS) が有意に良好であった (5年DFS: 74.5% vs 40.0%, p=0.011)。DFSに関する単変量解析では、腫瘍個数(多発)、病理学的肝内転移(+)、TA-HEV(-)が予後不良因子であり、多変量解析では、TA-HEV(-)が独立した予後不良因子であった (HR 2.405, 95%CI: 1.094-5.288, p=0.029)。HCC切除検体におけるTIL密度とTA-HEVの関連を免疫組織化学染色を用いて評価した。TA-HEV(+)群において、腫瘍内CD8^{+}T細胞密度およびCD4^{+}T細胞密度はいずれも有意に高値であった (CD8^{+}T細胞: 185.5/mm^2 vs 108.5/mm^2, p=0.023; CD4^{+}T細胞: 169.5/mm^2 vs 86.4/mm^2, p=0.040)。続いて、HCC切除検体20例 (TA-HEV(+)10例, TA-HEV(-)10例) の凍結検体を用いてRNAシークエンス解析を施行し、enrichment解析およびMicroenvironment Cell Populations counterを用いた免疫細胞浸潤量推定を行った。TA-HEV(+)群において、Immune responseやLymphocyte activation等の免疫賦活化に関連するpathwayの有意な亢進を認め、また、CD8^{+}T細胞や細胞障害性リンパ球の推定浸潤量が有意に高値であった。最後に、HCC切除例の腫瘍部において、マルチカラーフローサイトメトリーを用いてTA-HEVと関連するTILの分画を検討した。TA-HEV(+)群において、リンパ球におけるT細胞の割合が有意に高値であった (82.0% vs 70.5%, p=0.036)。また、CD8^{+}T細胞におけるCD45RA^{-}CD8^{+}T細胞 (89.1% vs 78.2%, p=0.036) およびTim-3^{-}PD-1^{+}CD8^{+}T細胞 (66.7% vs 53.7%, p=0.019) の割合が有意に高値であり、TA-HEVを伴う症例では獲得免疫が亢進および腫瘍内活性化CD8^{+}T細胞が増加していると考えられた。

〔総　括 (Conclusion) 〕

HCC切除検体を用いた解析において、TA-HEVを有する症例は腫瘍内CD8^{+}T細胞およびCD4^{+}T細胞が有意に高密度であった。また免疫賦活化に関連するシグナルが亢進しており、獲得免疫が亢進および活性化CD8^{+}T細胞が増加していた。単変量・多変量解析においてTA-HEVは独立した予後因子であり、TA-HEVを有する群はDFSにおいて有意に予後良好であった。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　青山　修宇

	（職）	氏　名	
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	江口　英利	署名
	副　査　大阪大学教授	山本　浩文	署名
	副　査　大阪大学教授	竹田　潔	署名

論文審査の結果の要旨

本研究では、肝細胞癌における腫瘍関連高内皮細静脈（tumor-associated high endothelial venule: TA-HEV）の臨床的意義を検討した。近年、免疫療法の進展により腫瘍微小環境の理解が重要視されているが、肝細胞癌におけるTA-HEVの存在意義は明らかでなかった。著者は肝細胞癌切除156例を対象に、二重免疫組織化学染色を用いてTA-HEVを同定し、臨床病理学的因子、腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocyte: TIL）および予後との関連を解析した。その結果、TA-HEV陽性例では$CD8^+$T細胞および$CD4^+$T細胞の腫瘍内浸潤が有意に高く、RNAシークエンス解析でも免疫応答やリンパ球活性化に関連する経路の亢進が認められた。さらにフローサイトメトリー解析により、活性化$CD8^+$T細胞の増加を伴う獲得免疫の亢進が示唆された。予後解析ではTA-HEVは独立した予後因子であり、TA-HEV陽性群は無病生存率が有意に良好であった。以上より、TA-HEVは肝細胞癌におけるリンパ球浸潤と抗腫瘍免疫に関わる重要な構造であり、予後予測や治療戦略の発展に寄与する知見を示した。本研究はCancer Immunology, Immunotherapy誌に掲載されており、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。