



Title	Prognostic Impact of Peritumoral IL-17-Positive Cells and IL-17 Axis in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma
Author(s)	飛鳥井, 慶
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61567
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	飛鳥井 慶
論文題名 Title	Prognostic Impact of Peritumoral IL-17-Positive Cells and IL-17 Axis in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma (肝内胆管癌における腫瘍周囲のIL-17陽性細胞やIL-17シグナル経路は予後と相関する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 胆管癌は予後不良な癌腫の一つで根治的治療は外科切除のみであるが、切除後の再発率は高く、既存の化学療法の効果も限定的であるため、新規治療法の開発が望まれている。胆管癌の発癌および進展に関与する因子として胆管炎等の慢性炎症が報告されており、特にIL-6などの炎症性サイトカインの関与は重要とされている。近年、新規サイトカインとしてIL-17が注目されている。Th17細胞等のIL-17産生細胞はもともと自己免疫疾患への関与が報告され、その後、種々の悪性腫瘍内でIL-17産生細胞がしばしば観察されることが報告されている。胆管癌においても腫瘍内でのIL-17産生細胞数の多い症例では予後不良であるとする報告があるものの、IL-17レセプター (R) やIL-6等のその他の炎症性サイトカインを含めた総合的な解析は進んでいないのが現状である。本研究では、胆管癌の中でも持続的な炎症状態にさらされていると想定される肝内胆管癌に着目し、IL-17シグナル経路と予後に関する検討を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 1998年から2014年までの期間に大阪大学医学部附属病院消化器外科において根治切除された肝内胆管癌 (n=72) の切除検体を用いて、IL-17A、IL-17RA、IL-6に関して免疫組織化学的に解析した。また、72症例のうち術前血漿の保存されていた32症例において、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法を用いてIL-17、IL-6の濃度を解析した。 72症例 (男性46例、女性26例) の臨床病理学的背景は、平均年齢は63.2±11.8歳で、53例 (73.6%) においてB型肝炎、C型肝炎とも陰性であった。術後観察期間中央値は30.3か月であった。IL-17Aの免疫組織化学法による評価としては、100倍の4視野における陽性細胞数を測定し、その平均値を解析に用いた。腫瘍辺縁から10mm以内の正常肝組織部を腫瘍周囲と定義し、腫瘍内と腫瘍周囲でそれぞれ評価を行った。腫瘍内の陽性細胞数は平均115個であり、平均値を基準にIL-17A^{low}群 (平均値未満; n=45)、IL-17A^{high}群 (平均値以上; n=27) に分類し、予後解析を行ったが、無再発生存期間 (DFS)、全生存期間 (OS) とともに2群間で有意差を認めなかった。一方、腫瘍周囲での陽性細胞数は平均30.5個であり、平均値によってIL-17A^{low}群 (n=44)、IL-17A^{high}群 (n=28) に分類し、予後解析を行ったところ、DFS、OSともにIL-17A^{high}群で有意に短縮されていた (DFS, p=0.023; OS, p=0.026)。IL-17RAに関しては、免疫組織化学を施行し、染色強度を0から3の4段階に分類し、0 (陰性)、1 (弱染色性) をIL-17RA^{low}群 (n=43)、2 (中間染色性)、3 (強染色性) をIL-17RA^{high}群 (n=29) として予後解析を行ったところ、IL-17RA^{high}群ではDFSが有意に短かった (p=0.022)。最後に、IL-6に関して免疫組織化学を施行した。染色強度を0から2の3段階に分類し、0 (陰性)、1 (弱～中間染色性) をIL-6^{low}群 (n=38)、2 (強染色性) をIL-6^{high}群 (n=34) として予後解析を行ったところ、IL-6^{high}群ではDFSが有意に短かった (p=0.038)。 無再発生存に関する単変量解析では、術前CEA値、pT因子、腫瘍径、腫瘍数、脈管侵襲、リンパ節転移、pTNMステージ、腫瘍周囲のIL-17A^{high}群、IL-17RA^{high}群、IL-6^{high}群が有意な因子であり、多変量解析では術前CEA値 (p<0.001) に加え、腫瘍周囲のIL-17A^{high}群 (p=0.0088)、IL-17RA^{high}群 (p=0.039)、IL-6^{high}群 (p=0.023) がそれぞれ有意な因子と判定された。 また、32症例の術前血漿を用いたELISA法による検討では、IL-17は全例が検出感度である15pg/ml以下で、本研究では予後との関連は解析しなかった。一方、IL-6は全例検出感度 (0.7pg/ml) 以上で測定可能であった。術前血漿IL-6値の中央値である4.01pg/mlでIL-6^{low}群 (n=16) とIL-6^{high}群 (n=16) の2群に分類すると、IL-6^{high}群では有意にDFSが短かった (p=0.002)。またIL-6^{high}群では多発腫瘍や脈管侵襲を伴う症例がIL-6^{low}群に比べて有意に多かった (それぞれp=0.029, 0.042)。 〔総括(Conclusion)〕 肝内胆管癌において、腫瘍周囲のIL-17陽性細胞数を含む、IL-17シグナル経路は術後の再発予測因子となり、また術前血漿IL-6値は術前における有用な再発予測のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 飛鳥井 慶			
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	森 正 村
	副 査	大阪大学教授	竹 原 敬 一
	副 査	大阪大学教授	小 川 和 彦
論文審査の結果の要旨			
IL-17は炎症性サイトカインの一つであり、種々の癌腫において癌の増悪・進展に関与することが報告され、近年注目されている。IL-17は主にIL-6により誘導され、またIL-17レセプター(R)と結合することで、細胞の分化・増殖・遊走などに関わっている。本研究では、持続的な炎症状態にさらされていると想定される肝内胆管癌に着目し、IL-17シグナル関連因子と予後との相関を検討した。 肝内胆管癌切除標本における免疫組織化学法による検討では、腫瘍周囲のIL-17陽性細胞が多い群では有意に無再発生存期間、全生存期間ともに短かった。さらに腫瘍部におけるIL-6、IL-17Rの蛋白発現が高い症例では有意に無再発生存期間が短かった。無再発生存における多変量解析では、術前CEA値に加えて、腫瘍周囲のIL-17陽性細胞高値群、IL-17R高値群、IL-6高値群がそれぞれ有意な因子と判定された。また血漿を用いたELISA法による検討において、術前血漿中のIL-6が高値の症例では、有意に無再発生存期間が短かった。 以上より、肝内胆管癌においてIL-17関連蛋白の発現は再発予測に有用であり、また術前血漿IL-6値は有用な再発予測のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆され、本論文は博士（医学）の学位授与に値する。			