

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Clinical significance of programmed cell death-ligand expression in small bowel adenocarcinoma is determined by the tumor microenvironment

小腸腺癌における programmed cell death-ligand 発現の臨床的意義は
腫瘍微小環境によって決定される

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
大学院生 星本 相理

World Journal of Gastroenterology, volume 29, issue 40, page 5566-5581, October 28,
2023 掲載

DOI 10.3748/wjg.v29.i40.5566.

近年小腸癌は増加傾向であるが、現状では標準的な化学療法は存在しないため、小腸癌の特徴に基づいた化学療法を確立することが不可欠である。小腸癌における Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) と Programmed cell death-ligand 2 (PD-L2) の発現の意義は完全には解明されていない。抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は、腫瘍微小環境における CD8+ T 細胞や FoxP3+ T 細胞などの腫瘍浸潤リンパ球の状態がその有効性に影響を及ぼすと考えられている。そこで小腸癌における PD-L1 と PD-L2 発現の臨床病理学的意義と、腫瘍浸潤リンパ球との関連を明らかにすることにより、ICI がより効果的な症例の検討を行った。

当院で小腸腺癌と診断された患者 50 人のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて PD-L1、PD-L2、CD8、FoxP3 の免疫組織化学検査を行った。PD-L1/2 発現は腫瘍細胞 (T 領域) と腫瘍浸潤先進部 (I 領域) の免疫細胞で別々に評価し、最終的に combined positive score (CPS)を用いて評価した。また CD8+ T 細胞数および FoxP3+ T 細胞数を評価し、両者の比率を算出した。FoxP3/CD8 比は中央値にて high 群と low 群に分類した。これら免疫組織化学の結果と、臨床病理学的因子や予後との関連を分析した。予後との関連は癌特異的生存期間に関して Kaplan-Meier 法、log-rank 検定、多変量解析に Cox 回帰分析を用いた。

全症例のうち T-PD-L1+/I-PD-L1+/PD-L1-CPS \geq 10 / T-PD-L2+/I-PD-L2+/PD-L2-CPS \geq 10 は 34/54/50/34/42/56%であった。T-PD-L1+ (p=0.037)、I-PD-L1+ (p=0.009)、PD-L1 CPS \geq 10 (p=0.005) は高頻度マイクロサテライト不安定性と有意に関連していた。T-PD-L1+ (p=0.001)、I-PD-L1+ (p=0.024)、および PD-L1-CPS \geq 10 (p=0.002) は壁深達度の進行と有意に関連していた。I-PD-L1+ (p=0.037) および I-PD-L2+ (p=0.015) は予後が有意に良好であった。FoxP3/CD8 比 low 群は、リンパ節転移の少なさ (p=0.002)、遠隔転移の少なさ (p=0.004)、腹膜播種の少なさ (p=0.005)、およびステージの低さ (p=0.011) と有意に関連していた。FoxP3/CD8 比 low 群のみでサブグループ解析をすると、PD-L2-CPS \geq 10 の患者では予後が悪い傾向が認められた。Cox 回帰分析ではリンパ節転移と I-PD-L2+が独立した予後因子として抽出された (それぞれハザード比 66.3、0.11)。

第二次審査では、本研究の実臨床への生かし方、化学療法などの治療前後で免疫染色結果が変化するのか、原発巣と転移巣で免疫染色結果が異なるのか、腫瘍浸潤リンパ球が PD-L1/2 を発現する時どのような働きを持つ細胞なのか、患者の症状と PD-L1/2 に関連があるのか等の質疑が行われたが、いずれも本研究から得た知見や過去の文献的考察からの確な回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

本研究では、小腸癌での PD-L1/2 に関して発現している細胞の種類により臨床病理学的意義や予後が異なる可能性が示唆された。FoxP3/CD8 比 low 群は免疫原性が高いため本来予後良好であると予測されるが、それにも関わらず PD-L2-CPS \geq 10 では予後不良となる傾向を認めた。ICI は PD-L1/2 により抑制されている T 細胞を賦活化することで抗腫瘍効果を示すため、PD-L2-CPS \geq 10 かつ FoxP3/CD8 比 low 群に対しては ICI がより効果的である可能性が示唆された。