

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(氏名 生方 泰成) 印

(学位論文のタイトル)

Role of PD-L1 expression during the progression of submucosal gastric cancer
粘膜下層浸潤胃癌におけるPD-L1発現の意義

(学位論文の要旨)

【背景】

粘膜層にとどまっている胃癌は通常リンパ管侵襲や静脈侵襲といった脈管侵襲はきたさないが、粘膜下層に進展すると、脈管侵襲を起こし、さらにはリンパ節転移、遠隔転移を起こしうる。過去の論文において、腫瘍径・腫瘍深達度・脈管浸潤・分化度といった臨床病理学的因子がリンパ節転移に影響するという報告や、胃癌の初期浸潤においてはクラウディン3やクラウディン18などの遺伝子発現が関連すると報告されている。PD-L1/2は腫瘍細胞表面に発現しており、細胞障害性T細胞の表面に発現している免疫チェックポイント分子であるPD-1と結合することで活性化T細胞を不活化し免疫回避を起こす。PD-L1は腫瘍浸潤にも作用し、食道癌、肝細胞癌、腎細胞癌、悪性黒色腫、乳癌などの悪性腫瘍において、PD-L1が予後不良因子であると報告されている。胃癌においてはPD-L1発現は腫瘍径と腫瘍深達度とともに予後因子となり、Jingらは胃癌細胞株でPD-L1をノックダウンすることで転移が抑制されたと報告しているが、初期浸潤におけるPD-L1発現の意義は十分解明されていない。我々は、PD-L1が免疫回避に作用することから、粘膜層から間質細胞の多い粘膜下層へと進行する過程で、腫瘍細胞の浸潤能の獲得に寄与しているのではないかと仮説を立てた。これを検証すべく、胃癌手術検体を用いて評価を行う方針とした。本研究では、胃癌浸潤におけるPD-L1の役割、具体的には粘膜筋板を超えた粘膜下層への浸潤における役割を解明することを目的とし、粘膜下層浸潤胃癌でのPD-L1の発現を評価した。

【方法と対象】

当院において2010年4月～2017年3月までに初発胃癌に対し手術を施行し、病理診断にてpT1bの診断であった107例を対象とし、腫瘍最深部を含むブロックを用いて、免疫染色にてPD-L1、PD-1、CD8、CD163、CMTM6を染色し臨床病理学的因子との関連につき評価検討を行った。PD-L1についてはAllredのintensity scoreを用いて、無発現、低発現、高発現の3群に分類し、PD-1、CD8、CD163、CMTM6については発現有り・なしの2群に分類した。

【結果】

PD-L1は腫瘍中央部と比較し腫瘍先進部に有意に発現していた(26.2% vs 7.4%, $p < 0.001$)。pSM1とpSM2の比較では両群でPD-L1発現に明らかな差は認めなかった。PD-L1高発現群においてリンパ管侵襲、静脈侵襲といった脈管侵襲と相関を認め(60.7% vs 35.4%, $p = 0.0026$; 39.3% vs 16.5%, $p = 0.0018$)、その他の臨床病理学的因子との関連は見られなかった。PD-L1が腫瘍先進部において最も強く発現している群を先進部強発現群、腫瘍中央部と同等または低発現の群をその他とし、検討

したところ、先進部強発現群ではリンパ管侵襲、静脈侵襲に加え、リンパ節転移頻度が有意に多かった(52.4% vs 27.3%, $p=0.011$; 30.2% vs 11.4%, $p=0.033$; 25.4% vs 6.8%, $p=0.019$)。PD-L1とPD-1、CD8、CD163、CMTM6などの腫瘍免疫関連分子の発現についても評価を行ったが、明らかな関連は認めなかった。

【考察】

粘膜筋板を突破し、粘膜下層に浸潤した腫瘍細胞は、免疫反応にさらされるため、腫瘍細胞は先進部においてPD-L1を発現することで免疫回避を行い、浸潤に寄与するのではないかと仮説を立てた。癌の進行に伴って脈管侵襲が生じ、リンパ節や遠隔臓器への転移が引き起こされるが、Akt、mTOR、VEGF-C、およびVEGF-Dもこの過程に関与している。本研究では、胃癌において、PD-L1の発現が脈管侵襲と相関していることを明らかにした。PD-L1とD2-40を用いた染色でリンパ管内の腫瘍細胞を評価したところ、PD-L1発現を認めた。このことからPD-L1を高発現している腫瘍細胞は深部浸潤や脈管浸潤能が高いことが示唆された。今回の研究では、PD-L1の発現と他の腫瘍免疫関連分子の発現との間に関連は見られなかった。Shenらは、CD8およびPD-L1との間に相関がないことを明らかにしており、早期癌では腫瘍免疫が十分備わっていない可能性を示している。Okabeらは、CD8+ T細胞密度が初期乳癌におけるPD-L1発現と関連していないことを報告している。PD-L1とCD163の関係については、我々の知る限りでは、早期癌に焦点を当てた先行研究はない。胃癌、大腸癌におけるPD-L1とCD163についての研究では、PD-L1とCD163の間に正の相関が認められたが、T2以深の進行癌を評価したことに起因していると考えられる。我々は、pT1b胃癌では、進行癌と比較して、癌細胞のPD-L1発現量が多いにもかかわらず、腫瘍の微小環境が未熟である可能性があるかと推測した。今回の研究においてPD-L1が腫瘍先進部に強く発現しており、胃癌におけるPD-L1発現のheterogeneityが示唆された。進行胃癌に対する抗PD-1抗体薬の効果を研究した臨床試験において、粘膜表面におけるPD-L1の発現が治療効果を決定するためのバイオマーカーとならないことが明らかになった。本研究の結果から、生検検体は胃癌患者におけるPD-L1の状態を評価するのに不適切である可能性がある。

【結語】

早期胃癌において、腫瘍の腫瘍先進部のPD-L1発現が初期浸潤で重要であり、脈管侵襲に関与することが示された。