

論文内容の要旨

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 第 29 卷 第 40 号 (2023) 掲載

論文内容の要旨

【背景】 包括的なゲノム解析により、小腸腺癌は胃癌や大腸癌とは異なるゲノムプロファイルを有することが示されている。近年小腸癌は増加傾向であるが、診断時には既に手術不能な状態にまで進行していることも多い。現状では標準的な化学療法は存在せず、大腸癌のレジメンなどを代用していることが多い。したがって小腸腺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。小腸腺癌における 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-L1/PD-1 療法に代表される免疫チェックポイント阻害薬は腫瘍浸潤リンパ球を利用し抗腫瘍効果を発揮するため、腫瘍微小環境における CD8+ T 細胞や FoxP3+ T 細胞に代表される腫瘍浸潤リンパ球の状態がその有効性に影響を及ぼす可能性がある。また、既報では CD8+ T 細胞に対する FoxP3+ T 細胞の比率は消化器系癌の予後予測に有用であることが報告されている。

【目的】 今回我々は小腸腺癌における 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研究することにより、どのような症例が免疫チェックポイント阻害薬の適応になり得るか検討した。

【方法】 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、および DNA ミスマッチ修復(MMR)タンパク質の免疫組織化学的解析を行った。PD-L1 と PD-L2 の免疫反応性は、腫瘍中心部の腫瘍細胞と腫瘍浸潤先進部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、腫瘍内および腫瘍周囲の間質における CD8+ T 細胞数および FoxP3+ T 細胞数を評価した。その後、CD8+ T 細胞数に対する FoxP3+ T 細胞数の比率を算出した。CD8+ T 細胞数、FoxP3+ T 細胞数、FoxP3/CD8 の比率は中央値にて high 群と low 群に分類した。免疫組織化学の結果と、臨床病理学的因子や患者の予後との関連を分析した。患者のがん特異的生存期間に関して Kaplan-Meier 法を用いて評価し、検定には log-rank 検定を用いた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて独立した予後因子を評価した。

【結果】 PD-L1 と PD-L2 発現は腫瘍細胞の陽性をそれぞれ T-PD-L1+、T-PD-L2+ と定義し、腫瘍浸潤先進部の陽性をそれぞれ I-PD-L1+、I-PD-L2+ と定義した。全症例のうち T-PD-L1+ は 34%、I-PD-L1+ は 54% で、T-PD-L2+ は 34%、I-PD-L2+ は 42% であった。PD-L1 CPS \geq 10 は全症例のうち 50%、PD-L2 CPS \geq 10 は全症例の 56% に認められた。MMR 欠損は全症例のうち 14% であった。T-PD-L1+、I-PD-L1+、PD-L1 CPS \geq 10 はすべて MMR 欠損と有意に関連していた(それぞれ $P = 0.037$ 、 $P = 0.009$ 、 $P = 0.005$)。T-PD-L1+、I-PD-L1+、および PD-L1 CPS \geq 10 はすべて壁深達度の進行と関連していた(それぞれ、 $P = 0.001$ 、 $P = 0.024$ 、および $P = 0.002$)。I-PD-L2+ および PD-L2 CPS \geq 10 は、組織型が高・中分化型の症例に有意に多かった(それぞれ、 $P = 0.015$ および $P = 0.030$)。I-PD-L1+ および I-PD-L2+ の症例は予後が有

意に良好であった(それぞれ $P = 0.037$ および $P = 0.015$)。CD8-high 群は、リンパ節転移の少なさ($P = 0.047$)、遠隔転移の少なさ($P = 0.024$)、腹膜播種の少なさ($P = 0.034$)、および TNM ステージの若さ($P = 0.047$)と有意に関連していた。CD8-high 群は CD8-low 群よりも予後が良好であった($P = 0.018$)。FoxP3 は臨床病理学的因子や予後とは関連しなかった。FoxP3/CD8 比-low 群のみでサブグループ解析をすると、PD-L2 CPS ≥ 10 の患者では予後が悪い傾向が認められた($P = 0.088$)。

【結論】 PD-L1 および PD-L2 とともに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的意義が異なる可能性が示唆された。I-PD-L1+や I-PD-L2+ が良好な予後と関連する理由として、これらの群では CD8+ T 細胞密度が有意に高く、腫瘍浸潤リンパ球の持つ抗腫瘍効果による影響を受けているからであると推察した。既報では胃癌や大腸癌において PD-L1 発現が予後良好と関連すると報告しているものがある一方で、逆に予後不良であると報告している論文もある。これらの矛盾は異なるスコアリング法やカットオフ値を用いていることに加え、発現している細胞の種類を考慮していないことに起因している可能性がある。また、今回我々は腫瘍微小環境での腫瘍浸潤リンパ球の状態により PD-L2 発現の意義が異なる可能性を明らかにした。FoxP3/CD8 比-low 群は免疫原性が高いため一般的に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 ≥ 10 の群では予後不良な症例が存在した。したがって PD-L2-PD-1 経路が FoxP3/CD8 比-low 群の予後不良に寄与している可能性がある。免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1/PD-1 経路や PD-L2/PD-1 経路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 陽性かつ FoxP3/CD8 比-low 群に対しては免疫チェックポイント阻害剤がより効果的である可能性が示唆された。