

論 文 内 容 要 旨

題目 Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection

(Programmed cell death protein 1 発現は治癒切除後胃癌の独立予後因子である)

著者 Shohei Eto, Kozo Yoshikawa, Masaaki Nishi, Jun Higashijima, Takuya Tokunaga, Toshihiro Nakao, Hideya Kashihara, Chie Takasu, Takashi Iwata, Mitsuo Shimada.

平成 28 年発行の Gastric Cancer に掲載予定

内容要旨

癌における免疫寛容の研究は近年活発に行われており、その機序を明らかにすることで癌の発症や進行を阻止する新たな方法として注目を集めている。Programmed cell death 1 (PD-1) は活性化 T 細胞、B 細胞、骨髄系細胞に発現し、免疫寛容を誘導することが報告されている。近年、癌細胞において PD-1 発現が過剰発現することが知られ、この受容体にリガンドである PD-L1 が結合すると、T 細胞の働きが抑制されることが報告されている。しかしながら消化器癌における PD-1/PD-L1 の報告は未だ少なく、特に胃癌では報告がない。今回我々は胃癌患者における PD-1, PD-L1 発現を検討するとともに、制御性 T 細胞の転写因子である forkhead box p3 (Foxp3) 発現との関連を検討した。

2004-2011 年までに手術を施行した、Stage II/III 胃癌の 105 例を対象とした。摘出標本について、免疫組織学的染色にて PD-1, PD-L1, Foxp3 のタンパク発現を解析した。PD-1 は癌部での陽性リンパ球数/全細胞数 > 40% を陽性とし PD-L1 は癌部における発現を強度、面積をもとにスコアリングして陽性を決定した。Foxp3 については拡大視野での陽性細胞数が 10 以上を陽性とした。PD1, PD-L1 を陽性/陰性の 2 群に分け臨床病理学的因子との相関について検討を行った。

得られた結果は以下のごとくである。

1. PD-1 発現で陽性は 28 例、陰性 77 例、PD-L1 発現で陽性は 26 例、陰性 79 例であった。
2. PD-1, PD-L1 とともに陽性/陰性で臨床病理学的因子においては差を認めなかった。

様式 (8)

3. 3年での無再発生存がPD-1陽性群で36.1%、陰性群で64.7%と陽性群で有意に不良 ($p < 0.05$) であった。
4. 3年での全生存率がPD-L1陽性群で65.8%、陰性群で81.8%と陽性群で不良の傾向 ($p = 0.08$) であった。
5. PD-1/PD-L1両陽性症例の無再発予後は有意に不良 ($p = 0.049$) であった。
6. PD-1発現とPD-L1発現は相関し ($p < 0.001$)、PD-1発現とFoxp3発現も相関を認めた ($p = 0.002$)。
7. 多変量解析においてPD-1発現陽性は独立無再発予後規定因子であった (relative risk 2.43)。

以上より、胃癌治癒切除患者におけるPD-1、PD-L1発現は相関を示し、免疫寛容の誘導によって無再発生存に関連する可能性が示唆された。これらの研究結果により、胃癌手術を施行した患者でPD-1発現の有無が無再発予後規定因子となり、術後補助化学療法の変更など治療の個別化に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1274 号	氏名	江藤 祥平
審査委員	主査 丹黒 章 副査 高山 哲治 副査 石澤 啓介		

題目 Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (Programmed cell death protein 1 発現は治癒切除後胃癌の独立予後因子である)

著者 Shohei Eto, Kozo Yoshikawa, Masaaki Nishi, Jun Higashijima, Takuya Tokunaga, Toshihiro Nakao, Hideya Kashiara, Chie Takasu, Takashi Iwata, Mitsuo Shimada.
 平成 28 年発行 Gastric Cancer に掲載予定
 (主任教授 島田 光生)

要旨 近年の癌免疫寛容の研究により、癌の発症や進行を阻止する新たな薬剤が開発され注目を集めている。Programmed cell death protein 1 (PD-1) は活性化 T 細胞、B 細胞、骨髄系細胞に発現し、免疫寛容を誘導することが知られている。近年、癌細胞において PD-1 が過剰発現すること、この受容体にリガンドである programmed cell death ligand 1 (PD-L1) が結合すると、T 細胞の働きが抑制されることが報告されている。しかし、消化器癌におけるこれに関する報告は未だ少なく、特に胃癌ではない。

申請者らは、2004 年から 2011 年までに手術を施行した Stage II/III 胃癌の 105 例を対象とし、摘出標本を用いて免疫組織染色にて PD-1、PD-L1、および制御性 T 細胞の転写因子である forkhead box p3 (Foxp3) の蛋白発現を解析した。PD-1 は癌部での陽性リンパ球数 40%以上を陽性とし、PD-L1 は癌部における発現を強度、面積をもとにスコアリングして総スコア+3 以上を陽性とした。Foxp3 については拡大視野での陽性細胞数 10 個以上を陽性とした。

PD-1、PD-L1 発現を陽性/陰性の 2 群に分け臨床病理学的因子との
相関ならびに Foxp3 発現との関連について検討を行った。

得られた結果は以下のごとくである。

1. PD-1 発現は陽性 28 例、陰性 77 例、PD-L1 は陽性 26 例、陰性 79 例であった。
2. PD-1、PD-L1 とともに陽性/陰性で臨床病理学的因子に差を認めなかった。
3. PD-1 陽性群の 3 年無再発生存率 36.1%は、陰性群の 64.7%に比して有意に不良であった。
4. PD-L1 陽性群の 3 年全生存率 65.8%は、陰性群の 81.8%に比して不良傾向であった。
5. PD-1/PD-L1 両陽性症例の無再発生存率は有意に不良であった。
6. PD-1 と PD-L1 発現は相関し、PD-1 と Foxp3 発現にも相関を認めた。
7. 多変量解析において PD-1 発現陽性は独立再発因子であった (relative risk 2.43)。

以上より、胃癌治癒切除患者における PD-1 発現は、PD-L1 発現や制御性 T 細胞数と相関し、独立再発因子となることが明らかとなった。本研究は免疫チェックポイントにかかわる PD-1 が胃癌においても重要な役割を果たし、新たな治療標的となることを示唆しており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。