九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma

喜安, 純一

https://hdl.handle.net/2324/1654753

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：喜安　純一

論 文 名：Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma
(Programmed cell death ligand 1 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は予後不良である)

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)は近年の研究により様々な形態学的・生物学的・臨床的なカテゴリーに細分化されたが、大部分の症例は多様な疾患群である。半数以上の症例で長期間の寛解が達成される一方で、とりわけハイリスク症例においては充分な治療効果が得られていない。このため、発癌の分子メカニズムに基づいた新たな治療戦略が必要である。Programmed cell death 1 (PD-1)は B7 receptor family の一つで、T 細胞表面に発現する。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-L1 に結合し、T 細胞のサイトカイン産生や細胞回転を抑制することにより、免疫反応調節の重要なチェックポイントとして機能している。PD-L1 は様々な固形癌で過剰発現しており、腫瘍局所の抗腫瘍 T 細胞免疫を抑制している。さらに、腫瘍細胞の PD-L1 発現は腫瘍の進展や予後不良に関連している。PD-1/PD-L1 経路を抗 PD-1 もしくは抗 PD-L1 抗体で阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮する可能性がある。PD-L1 は DLBCL の腫瘍細胞と、腫瘍に浸潤する非腫瘍細胞(主にマクロファージ)にも発現している。一方で、PD-1 は腫瘍に浸潤する tumor infiltrating lymphocytes (TILs)に発現しており、PD-1 陽性 TIL 数の多い DLBCL 症例は良好な予後と関連する。また、血漿の可溶性 PD-L1 が高値の症例は予後不良であり、DLBCL の有用なバイオマーカーである可能性がある。これらの結果から、PD-1/PD-L1 経路は腫瘍細胞の生存に寄与し、この経路を制御することが DLBCL において有用な治療モダリティーとなる可能性がある。しかし、PD-L1 陽性 DLBCL の詳細な臨床病理学的特徴は不明な点が多い。本研究の目的は、DLBCL における PD-L1 の発現について後方視的に検討し、PD-L1 陽性 DLBCL の臨床病理学的特徴を明らかにすることである。

我々は、2008 年から 2010 年に久留米大学医学部病理学教室に提出され、DLBCL およびその亜型と診断された全 1,557 症例をレビューした。再発症例、transformation 症例、標本不十分・不適切症例を除外し、ホルマリン固定・パラフィン包埋標本(formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE))が利用できる、新規未治療 DLBCL 1,253 症例を対象とした。これらの症例を World Health Organization (WHO)分類 1 および Hans の分類に基づき再分類し、さらに PD-L1/PAX5 の二重染色と腫瘍細胞への Epstein Barr virus (EBV)の感染を検討した。このうち、273 症例の臨床情報を診療記録から収集し解析を行った。さらにそのうちの 236 症例において PD-1 陽性 TIL の量的解析を行った。一方で、G-band 法を用いた染色体解析を行った。1,253 症例のうち、データを 1,066 症例で使用できた。この中で、420 症例が International System for Human Cytogenetics Nomenclature (ISCN) guidelines (2013)に基づき、クローナルな異常と判断でき、解析に用いた。それぞれの染色体の gain、loss と、構造異常の頻度を PD-L1 陽性・PD-L1 陰性 DLBCL 間、および mPD-L1 陽性・mPD-L1 陰性 DLBCL 間で比較した。

PD-L1 陽性腫瘍細胞と PD-L1 陽性非腫瘍細胞の割合を 262 症例において検討したところ、全腫瘍細胞に対する PD-L1 陽性腫瘍細胞の割合は 30%前後で劇的に低下する。しかし、全細胞に対する PD-L1 陽性非腫瘍細胞の割合は、全腫瘍細胞に対する PD-L1 陽性腫瘍細胞の割合に関わらず、様々であった。この結果から、我々は PD-L1 陽性の閾値を全腫瘍細胞に対する PD-L1 陽性腫瘍細胞が 30%以上と定義した。PD-L1 陰性 DLBCL のうち、全細胞に対する PD-L1 陽性非腫瘍細胞の割合は、ほぼ線形に減少しており、全細胞に対し PD-L1 陽性非腫瘍細胞が 20%以上の症例を microenvironmental PD-L1 (mPD-L1)陽性 DLBCL と定義した。これらの閾値を用いると、PD-L1 陽性 DLBCL と mPD-L1 陽性 DLBCL の頻度は、それぞれ 10.5%と 15.3%であった。腫瘍細胞の PD-L1 発現は、non-GCB subtype と EBV 感染に有意に相関していた(それぞれ P < 0.0001、0.0014)。一方 mPD-L1 については、non-GCB subtype と EBV 感染に有意に相関していた(それぞれ P < 0.0001、P < 0.0001)。染色体解析では、PD-L1 陽性 DLBCL は PD-L1 遺伝子の存在する 9 番染色体(9p24.1)5 の gain が有意に多かった(P = 0.0004)。一方 PD-L1 の発現と 9p の構造異常には相関を認めなかった(P = 0.11)。これに対し、mPD-L1 陽性は 9 番染色体の gain、9p の構造異常のいずれにも相関を認めなかった(それぞれ P = 0.71、0.51)。PD-1 陽性 TIL の量的解析においては、PD-1 陽性 TIL 数は B 症状、節外病変、bulky mass を有する症例で有意に少なかった(それぞれ P = 0.024、0.042、0.041)。病理学的には、PD-1 陽性 TIL 数は GC-type DLBCL に多く、mPD-L1 陽性および PD-L1 陽性 DLBCL で少なかった(それぞれ P = 0.034、P = 0.017、P < 0.0001)。臨床情報が使用できた 273 症例の検討において、PD-L1 陽性 DLBCL は B 症状、soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)の上昇、International Prognostic Index (IPI)ハイリスクグループ、non-GCB subtype と有意に相関を認めた(それぞれ P = 0.004、0.0004、0.04、0.008)。一方で、mPD-L1 陽性 DLBCL は IPI ハイリスクグループ、non-GCB subtype、EBV 感染と有意な相関を認めた(それぞれ P = 0.005、0.004、0.002)。観察対象症例全体において、PD-L1 陽性 DLBCL 症例は PD-L1 陰性 DLBCL と比較し、有意に overall survival (OS)が不良であった(P = 0.0009)。この差は R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Predonisolone)もしくは R-CHOP-like regimen を受けた患者群においても有意なものであった(P = 0.0133)。それに対し、mPD-L1 陽性症例と mPD-L1 陰性症例では OS に有意な差を認めなかった(P = 0.31)。Age- and sex-adjusted analyses において、PD-L1 発現、進行期 (stage III もしくは IV)、 lactate dehydrogenase(LDH)上昇、節外病変の存在(2 以上)、B 症状の存在、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)不良(2 以上)が予後不良因子として同定された。多変量解析 1 に加えられた変数は以下の通り：年齢、性別、臨床病期、LDH、節外病変、ECOG PS、B 症状、Hans の分類、PD-L1 発現。この多変量解析では、PD-L1 陽性 DLBCL は有意な予後不良因子として残った(P = 0.0323)。多変量解析 2 では、B 症状、Hans の分類、IPI、PD-L1 発現が変数として加えられた。この多変量解析では PD-L1 発現は予後不良の傾向がみられた(P = 0.0818)。

本研究において、腫瘍細胞での PD-L1 発現が独立した予後不良因子であり、PD-L1/PAX5 二重染色は有用で安価な PD-L1 および mPD-L1 陽性 DLBCL の判別法である可能性が示された。この結果は PD-1/PD-L1 経路の阻害が DLBCL 患者において有用であるという仮説を支持するが、治療反応は PD-L1 の発現プロファイルによって異なる可能性がある。PD-L1 を介した免疫逃避メカニズムと、宿主の免疫状態に応じた治療戦略を確立するため、さらなる基礎研究や臨床試験が必要である。