

The prognostic impact of programmed cell death ligand 1 and human leukocyte antigen class I in pancreatic cancer

今井, 大祐

<https://hdl.handle.net/2324/1866268>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名：今井 大祐

論 文 名：The prognostic impact of programmed cell death ligand 1
and human leukocyte antigen class I in pancreatic cancer

(膵癌における programmed cell death ligand 1 と human leukocyte
antigen class I の発現が患者の予後に与える影響)

区 分：甲

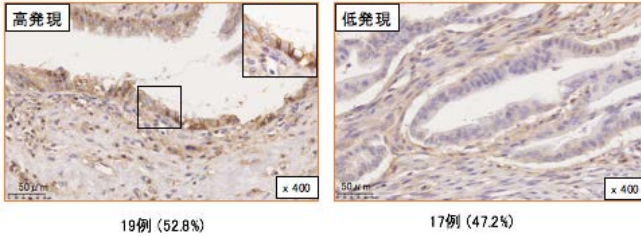
論 文 内 容 の 要 旨

【背景】膵癌は最も予後不良な癌の一つであるが、現在では進行膵癌に対する効果的な治療法はない。近年、免疫チェックポイント阻害剤が進歩しており、膵癌をはじめとした多くの癌種での効果が期待されている。しかし、膵癌に対する治療効果は十分でない。膵癌は豊富な間質をもち、その間質には骨髄由来免疫抑制細胞やマクロファージ、線維芽細胞や制御性 T 細胞などの免疫抑制に関わる細胞が多く存在する。近年、このような免疫抑制的な微小環境が、免疫チェックポイント阻害剤の効果を妨げる一因と考えられており、膵癌微小環境についてのさらなる知見が求められている。腫瘍細胞は様々な免疫回避機構を有することが知られている。代表的なものとして、腫瘍細胞における PD-L1 (Programmed cell death ligand-1) の発現と、HLA (Human leukocyte antigen) class I の発現減弱が挙げられる。腫瘍細胞に発現した PD-L1 は、活性化した T 細胞に発現した PD-1 (Programmed cell death-1) 受容体と結合することで、T 細胞の活性を抑制し、増殖を抑える。また、腫瘍細胞の HLA class I 抗原は、抗原特異的 T 細胞による認識と攻撃にとって必須であり、HLA class I 発現減弱により、腫瘍細胞は免疫システムから逃れることができる。膵癌における HLA class I, PD-L1 の発現と免疫細胞浸潤の関連を検討した報告は未だない。そこで、当研究では、膵癌への免疫細胞浸潤と膵癌における PD-L1 や HLA の発現を調べることで、膵癌における免疫回避機構とそれが膵癌患者の予後に与える影響を詳細に検討することを目的とする。

【対象と方法】連続する 36 名の膵癌切除検体を用い、HLA class I, HLA-DR, PD-L1, PD-1, CD4, CD8, CD56, CD68 と FoxP3 の免疫染色を行った。HLA class I の発現は細胞膜での発現の強さおよび発現頻度をそれぞれ評価し、半定量的に評価した。PD-L1 の発現は、膵癌細胞の細胞膜および細胞質で評価し、癌部の 5%以上陽性の場合、陽性と定義した。免疫細胞は 400 倍強拡大視野での 3 視野合計の陽性細胞数で評価した。また、PD-L1 や HLA class I の発現、あるいはその発現の組み合わせにより患者を 4 群に分け、それぞれの予後を解析した。

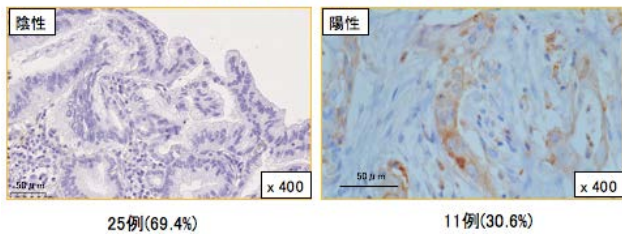
【結果】免疫細胞浸潤における評価では、CD8陽性細胞数はCD4陽性細胞数 ($r^2=0.260$, $p=0.002$) と、CD68陽性細胞数はFoxP3陽性細胞数 ($r^2=0.210$, $p=0.005$) と各々正の相関を示した。しかし、その他の組み合わせでは有意な相関を認めなかつ

膵癌細胞におけるHLA class Iの発現



有意な予後不良因子であった。HLA class Iの発現と免疫細胞浸潤の検討では、HLA class I低発現群で有意にCD56陽性細胞浸潤が多かったが、それ以外の免疫細胞浸潤と相関は認めなかった。

膵癌細胞におけるPD-L1の発現



けるPD-L1の発現と免疫細胞浸潤の局在を連続切片にて評価したところ、確かにPD-L1の発現は、CD68陽性細胞の集簇部位に一致していたが、PD-L1陽性の膵癌11例中6例では、CD4陽性細胞やCD8陽性細胞の集簇部位とより一致していた。

PD-L1とHLA class Iの発現の組み合わせにより患者を4群に分けると、PD-L1低発現かつHLA class I高発現の群は、その他の発現群に比べ有意に予後良好であり、CD8陽性細胞浸潤が有意に多かった。

【考察】これまで腫瘍細胞におけるPD-L1の発現機序として、免疫細胞から放出されたIFN- γ や腫瘍浸潤マクロファージや制御性T細胞によるIL-10などの報告がある。PD-L1の発現とCD4陽性細胞やCD8陽性細胞浸潤の局在が一致していることから前者が、PD-L1の発現とCD68陽性細胞やFoxP3陽性細胞浸潤との間に正の相関を認めることから後者が、膵癌におけるPD-L1の発現機序として考えられる。また、HLA class IとPD-L1の発現の組み合わせとCD8陽性細胞浸潤、予後との関係については、今回の検討では有意差を認めなかったが、肝内胆管癌において、HLA class I高発現の症例でCD8陽性細胞浸潤が有意に多かったと報告がある。また、腫瘍におけるPD-L1の発現はCD8陽性細胞のアポトーシスを誘導することもあると報告されている。さらに、CD8陽性細胞浸潤は膵癌において予後と正の相関を示す。このように、HLA class I高発現かつPD-L1陰性の症例で、CD8陽性細胞浸潤が有意に多く、予後良好であった可能性がある。

【結語】膵癌の微小環境は膵癌細胞のPD-L1発現を促進することで、膵癌の免疫回避に寄与している可能性がある。また、PD-L1とHLA class Iの発現は膵癌患者の予後予測に有用であり、抗PD-1/PD-L1抗体療法の効果予測に、HLA class Iの発現が有用である可能性がある。

た。HLA class I低発現の症例は17例(47.3%)に認めた。HLA class I低発現の症例は、HLA class I高発現の症例より有意に予後不良であり、年齢、性別、病期の傾向スコアによるマッチング後のリスク解析で、HLA class I低発現は、有

次に、PD-L1の発現を検討した。PD-L1高発現の症例は11例(30.6%)に認めた。PD-L1の発現では予後に有意な差を認めなかった。PD-L1の発現と免疫細胞浸潤の検討では、PD-L1高発現の症例は、低発現の症例に比べ、CD68陽性細胞とFoxP3陽性細胞の浸潤が有意に多かった。膵癌細胞にお

HLA class IとPD-L1の発現の組み合わせによる予後の検討

