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

Association of PD-L1 and IDO1 expression with JAK-STAT pathway activation in soft-tissue leiomyosarcoma

岩崎, 健

https://hdl.handle.net/2324/4474884

出版情報：Kyushu University, 2020, 博士（医学），課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

（別紙様式２）

氏　　名	岩崎　健
論　文　名	Association of PD-L1 and IDO1 expression with JAK-STAT pathway activation in soft-tissue leiomyosarcoma
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　岡田　誠司 副　査　　九州大学　　教授　　中山　敬一 副　査　　九州大学　　教授　　古江　増隆

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

【背景】Programmed death ligand 1（以下PD-L1）やindoleamine 2,3-dioxygenase 1（以下IDO1）、Tryptophan 2,3-dioxygenase（以下TDO2）はがん腫瘍免疫抑制因子として知られており、様々ながん腫でこれらの機構阻害を利用した治療薬が開発されている。軟部平滑筋肉腫における、PD-L1、IDO1、TDO2の発現の臨床病理学的特徴やその制御機構としてのJAK-STAT経路との関係は分かっていない。

【対象と方法】公開データベース上の軟部平滑筋肉腫、53症例のRNA-seq、ゲノムシークエンスデータを用い、PD-L1、IDO1、JAK2の遺伝子増幅、変異の有無を解析した。また、軟部平滑筋肉腫切除検体69例のパラフィン包埋組織切片を対象として、免疫染色化学法にて、PD-L1、IDO1、pJAK2、IDO1と同じくTDO2の発現を検討した。IDO1、PD-L1は1%カットオフを用いた。pJAK2とTDO2は、H-scoreを用い評価した。

【結果】ゲノムシークエンスでは、53症例中2例で、PD-L1とJAK2遺伝子の遺伝子増幅を認めたが、mRNA発現量と遺伝子増幅に関連性は認められなかった。また、RNA-seqでJAK-STAT経路の遺伝子発現とPD-L1、IDO1の発現に正の相関性を認めた。組織解析では、PD-L1陽性は、16例（23%）、IDO1発現は40例（59%）において認めた。PD-L1発現例は、pJAK2を高発現する傾向を認めたが、有意差は認められなかった（P = 0.1302）。IDO1陽性例は有意にTDO2高発現であった（$p<0.0001$）。PD-L1とIDO1と臨床病理学的特徴、予後に関連性はなかったが、TDO2は核分裂グレードの高い症例で高発現を認めた。また、平滑筋肉腫細胞株において、IDO1、PD-L1タンパク発現量はIFNγ添加にて発現が上昇し、JAK阻害剤添加では、それぞれのタンパク発現が抑制されたが、TDO2のタンパク発現量に変動は認めなかった。

【結論】　軟部平滑筋肉腫におけるIDO1とPD-L1の発現制御機構の一つとして、JAK-STAT経路が寄与する可能性が示され、IDO1阻害剤およびPD-1/PD-L1阻害剤とJAK-STAT経路を阻害する薬剤の併用療法が奏功する可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。