

# ARID1A Deficiency Is Associated With High Programmed Death Ligand 1 Expression in Hepatocellular Carcinoma

伊勢田, 憲史

<https://hdl.handle.net/2324/4475022>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名：伊勢田 憲史

論 文 名：ARID1A Deficiency Is Associated With High Programmed Death Ligand 1 Expression in Hepatocellular Carcinoma

(ARID1A の欠損は肝細胞癌において PI3K/Akt/mTOR/S6K 経路を介して PD-L1 発現を上昇させる)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

肝細胞癌の治療として免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI)が注目されているが効果予測因子は未だ確立されていない。他癌腫で腫瘍の Programmed cell death 1 - ligand 1 (PD-L1)の発現、腫瘍微小環境が ICI のバイオマーカーとなる可能性が報告され、胃癌ではPD-L1発現にクロマチン制御因子の一つである AT-rich interaction domain 1a (ARID1A)が関与することが明らかとなった。ARID1A は癌抑制遺伝子でありゲノム解析で肝細胞癌の 10~16.8%で変異を認めるが蛋白発現の意義に関する報告は少ない。今回、我々は肝細胞癌における ARID1A 蛋白発現の意義、ARID1A と PD-L1、腫瘍微小環境の関連を解明することを目的とする。

### 【対象・方法】

方法 1. 2002 年から 2015 年まで初発肝細胞癌に対して外科切除を行った 255 例の検体を用いた。ARID1A、PD-L1、CD68 の蛋白発現を抗 ARID1A ウサギ抗体、抗 PD-L1 ウサギ抗体、抗 CD68 マウス抗体を用いた免疫組織化学染色で検討を行い、臨床病理学的因子、全生存率、無再発生存率を検討した。全生存率、無再発生存率による Cox 回帰比例ハザード解析を施行した。また、ARID1A 蛋白発現と腫瘍内 CD68 陽性マクロファージ、PD-L1 蛋白発現との関連、ARID1A 蛋白発現と PD-L1 蛋白発現による予後の層別化に関して検討を行った。

方法 2. 肝細胞癌細胞株で ARID1A 蛋白と PD-L1 蛋白の関連を検討した。

### 【結果】

成績 1. 腫瘍細胞の核における ARID1A 蛋白発現のカットオフ値を 30%とした場合、ARID1A 低発現群は、腫瘍が大きく (P=0.0001)、肉眼的腫瘍個数が多く (P=0.0361)、低分化型が多く (P<0.0001)、病理学的肝内転移が多く (P=0.0009)、腫瘍細胞における PD-L1 蛋白発現が高かった (P=0.0255)。また全生存 (P<0.0001)、無再発生存 (P<0.0001)において ARID1A 低発現群において不良であった。ARID1A 低発現は全生存 (P=0.0003)、無再発生存 (P=0.0245) の独立した予後不良因子の一つであった。ARID1A 低発現のカットオフ値 30%は、70%と比較し予後と高い相関関係を示した。ARID1A 蛋白発現は PD-L1 蛋白発現と関連し (P=0.0255)、ARID1A 蛋白発現と PD-L1 蛋白発現で無再発生存及び全生存の予後が層別化された (P<0.0001)。腫瘍細胞の ARID1A 低発現群は、腫瘍内 CD68 陽性マクロファージ数が有意に多かった (P=0.0388)。

成績 2. 肝細胞癌細胞株で ARID1A 蛋白発現を低下させることで、PI3K/Akt/mTOR/S6K が活性化され PD-L1 蛋白発現が亢進した。

### 【結語】

腫瘍細胞の ARID1A 蛋白低発現は、悪性度や PD-L1 蛋白発現、腫瘍微小環境と関連し、独立した予後不良因子の一つであった。ARID1A 蛋白発現は肝細胞癌の新たなバイオマーカーとなり得ることが考えられた。