

# Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: A characteristic morphology reveals a distinctive immunoregulatory tumor microenvironment

川床, 慎一郎

<https://hdl.handle.net/2324/6787474>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : © 2022 Elsevier GmbH. All rights reserved.

氏名： 川床 慎一郎

論文名： Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: A characteristic morphology reveals a distinctive immunoregulatory tumor microenvironment

(胃充実型低分化腺癌における特徴的な免疫腫瘍微小環境に関する検討)

区分： 甲

### 論文内容の要旨

【背景】胃の充実型低分化腺癌 [Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma (Solid-type PDA)]は、「Tubular adenocarcinoma」の組織型の一つであるが、その分子病理学的特徴や免疫腫瘍微小環境については不明なところが多い。本研究では、Solid-type PDAにおける、腫瘍免疫逃避機構に関係する蛋白であり様々な悪性腫瘍で予後不良因子と言われているProgrammed death ligand 1 (PD-L1)及びindoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)の発現頻度や、腫瘍浸潤リンパ球(TILs)もしくは臨床病理学的因子との関係を調査し、予後との関連や治療標的となり得るか検討することを目的とした。

【方法】57症例のSolid-type PDA患者に対する根治的外科的切除で得られたホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いてミスマッチ修復タンパク(MMR)であるMLH1、PMS2、MSH2、MSH6の免疫染色を行い、23症例のMMR消失型の充実型低分化腺癌(dMMR-solid-type-PDA)と34症例のMMR保持型の充実型低分化腺癌(pMMR-solid-type-PDA)に分類した。そして、PD-L1、IDO1、CD8、Foxp3、PD-1の発現について、免疫染色を用いて評価し、コントロール群として収集した18症例のMMR消失型の高分化型管状腺癌(dMMR-WDA)と34症例のMMR保持型の高分化型管状腺癌(pMMR-WDA)に対しても同様に解析し、比較検討を行った。

【結果】IDO1はdMMR-WDAよりもdMMR-solid-type-PDAで有意に高頻度で検出された ( $P=0.0046$ )。さらに、dMMR-solid-type-PDAはdMMR-WDAと比較してCD8陽性T細胞およびFoxp3陽性T細胞が高い傾向にあり [ $P=0.0006$  (CD8)、 $P=0.1061$  (Foxp3)]、ほぼすべての腫瘍サブタイプでIDO1陽性はCD8陽性T細胞、Foxp3陽性T細胞またはPD-1陽性T細胞の浸潤に関連している傾向がみられた。PD-L1は、pMMR-WDAの18% (6/34)に比べ、pMMR-solid-type-PDAの44% (15/34)で有意に観察された ( $P=0.0344$ )。

【結語】今回の結果から、dMMR-solid-type-PDA患者にはPD-1/PD-L1阻害剤やIDO1阻害剤との併用療法が奏功する可能性が示唆された。