

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	大池 直樹
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 878 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Prognostic impact of the tumor immune microenvironment in synovial sarcoma (滑膜肉腫における腫瘍免疫環境と予後との関連)
論文審査委員	主査 教授 西條 康夫 副査 教授 富田 善彦 副査 教授 遠藤 直人

博士論文の要旨

[背景と目的]

滑膜肉腫の 5 年生存率は 70%程度と報告されている。しかし、初診時に遠隔転移がない患者でも 5 年以内に半数程度の患者が再発または遠隔転移を来す。遠隔転移を来した患者の予後は厳しく、生存率の向上のためには新規治療法が求められている。近年、Programmed cell death 1(PD-1) やそのリガンドである PD-L1、PD-L2(PD-1 経路)を標的とした治療の効果が報告されている。一方で、PD-1 経路を含む腫瘍免疫環境と予後との関連や抗 PD-1 抗体の効果はがんの種類ごとに異なっている。このため、免疫療法を行う上で腫瘍免疫環境と予後との関連を理解することが重要であるが、肉腫における報告は少ない。本研究の目的は滑膜肉腫における免疫担当細胞の浸潤と予後との関連を明らかにすることである。

[対象と方法]

1983 年から 2017 年に治療を行った滑膜肉腫患者のうち治療前のパラフィン包埋標本が入手可能だった 36 例(男性 23 例、女性 13 例)を対象とした。初診時の病期は The American Joint Committee on Cancer (AJCC)分類第 7 版でⅡ期 14 例、Ⅲ期 19 例、Ⅳ期 3 例だった。初診時平均年齢は 36 歳 (10-76)、平均観察期間は 112.7 か月(6-366) だった。

生検もしくは化学療法未施行で行われた手術で採取されたパラフィン包埋標本を用い、腫瘍内浸潤リンパ球(CD4、CD8、FOXP3)、CD163 陽性マクロファージ、HLA class I、PD-L1 の免疫染色を行った。CD4、CD8、FOXP3、CD163 は染色された細胞数をカウントし、HLA class I、PD-L1 は半定量的に高発現、低発現に分けた。さらに、19 例に対して PD-L1、PD-L2 の mRNA 発現量を PD-L1 高発現の乳癌細胞株 MDA-MB231 に対する相対定量として求めた。

浸潤する免疫担当細胞数、PD-L1、PD-L2 mRNA 量は中央値で高発現群と低発現群の 2 群に分けた。Kaplan-Meier 法を用いて、全生存期間 (OS)と無増悪生存期間 (PFS)を分析し、2 群間の差の検定には log rank 検定を用いた。

[結果]

浸潤していた免疫担当細胞数の中央値は CD4 陽性リンパ球 : 45.2(0-697.3)/mm²、CD8 陽性リンパ球;188.3(0-1358.0)/mm²、FOXP3 陽性リンパ球 ; 18.3(0-697.3)/mm²、CD163 陽性マクロファージ 444.4(139.9-1628.1)/mm² だった。HLA class I は高発現が 25 例、低発現が 5 例、陰性が 6 例だ

った。PD-L1 の免疫染色は全例で陰性だった。PD-L1 mRNA の発現は 18 例で認めたが発現量は低かった。

予後との関連では CD8 陽性リンパ球、FOXP3 陽性リンパ球高浸潤群は OS が有意に長かったが、PFS との関連はなかった。CD163 陽性マクロファージ高浸潤群は OS、PFS とともに短かった。CD4、HLA class I、PD-L1 mRNA、PD-L2 mRNA では OS、PFS とともに差を認めなかった。多変量解析では CD8 陽性リンパ球浸潤数、CD163 陽性マクロファージ浸潤数、病期が予後との関連を認めた。

[考察と結論]

van Erp らは CD8 陽性リンパ球の高浸潤群は metastatic free survival が短かったと報告しているが、本研究の結果も踏まえると、CD8 陽性リンパ球が高浸潤している患者は転移を来したとしても予後が比較的良い可能性が示唆された。

軟部肉腫における PD-L1 の発現と予後との関連についての報告はあるものの、一定の見解は得られていない。本研究では PD-L1 の発現は乏しく、滑膜肉腫では PD-1/PD-L1 経路以外の免疫逃避機構が関与している可能性が示唆された。

CD163 陽性マクロファージは M2 マクロファージと考えられ、血管新生や免疫抑制などにより腫瘍の進展を促進すると考えられている。その結果、CD163 陽性マクロファージの高浸潤は様々ながん

において予後不良と関連すると報告されている。本研究においても同様の結果が示され、滑膜肉腫においても CD163 陽性マクロファージは腫瘍の進展に関与している可能性が示唆された。

CD163 陽性マクロファージは PD-L1 を発現したり、CD8 陽性リンパ球の遊走を妨げることで免疫機構から逃れていると報告されている。また、Peranzoni らはマクロファージをターゲットとした治療により、CD8 陽性リンパ球の働きが活性化され、抗 PD-1 抗体の治療効果が上がると報告している。本研究の結果も考慮すると、滑膜肉腫マクロファージを標的とした治療やマクロファージを標的治療と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が効果を示す可能性が示唆された。

審査結果の要旨

滑膜肉腫の予後は厳しく、生存率の向上のためには新規治療法が求められている。本研究の目的は滑膜肉腫における免疫担当細胞の浸潤と予後との関連を明らかにすることである。滑膜肉腫患者のうち治療前標本が入手可能だった 36 例を対象とした。パラフィン包埋標本を用い、免疫担当細胞の免疫染色を行った。さらに、19 例に対して PD-L1、PD-L2 の mRNA 発現量を定量した。浸潤する免疫担当細胞数、PD-L1、PD-L2 mRNA 量は中央値で高発現群と低発現群の 2 群に分けた。Kaplan-Meier 法を用いて、全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) を分析した。

CD8 陽性リンパ球、FOXP3 陽性リンパ球高浸潤群は OS が有意に長かったが、PFS との関連はなかった。CD163 陽性マクロファージ高浸潤群は OS、PFS とともに短かった。CD4、HLA class I、PD-L1 mRNA、PD-L2 mRNA では OS、PFS とともに差を認めなかった。多変量解析では CD8 陽性リンパ球浸潤数、CD163 陽性マクロファージ浸潤数、病期が予後との関連を認めた。

本研究では PD-L1 の発現は乏しく、滑膜肉腫では PD-1/PD-L1 経路以外の免疫逃避機構が関与している可能性が示唆された。また、CD163 陽性マクロファージが腫瘍の進展に関与している可能性が示

唆された。CD163 陽性マクロファージを標的とした治療や免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が効果を示す可能性を示したことは、学位論文として価値がある。