

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2873号	氏名	横山 新太郎
審査担当者	主査	矢野 博久	(印)
	副主査	尾野 友昭	(印)
	副主査	藤本 公則	(印)
主論文題目： Prognostic Value of Programmed Death Ligand 1 and Programmed Death 1 Expression in Thymic Carcinoma (胸腺癌における programmed death ligand 1 及び programmed death 1 発現解析と予後との関連)			

審査結果の要旨 (意見)

近年、癌細胞が PD-1/PD-L1 の免疫チェックポイント経路を利用して細胞傷害性 T 細胞による攻撃を回避し、腫瘍免疫に対して抵抗性を示すことが明らかになっている。更に、この経路の阻害剤を用いた癌治療に高い注目が集まっている。今回、25 例の胸腺癌における PD-1/PD-L1 の免疫組織化学的発現や腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL) を検討し、腫瘍細胞における PD-L1 の発現は TIL と相関し、PD-L1 の高発現症例は、無病生存期間 (DFS) や全生存期間 (OS) が有意に良好である事を明らかにしている。また、この PD-L1 の発現増加が PD-L1 DNA コピー数の増加と一部関連していることも明らかにしている。更に OS に関する多変量解析により、Masaoka-Koga stage の IVa/IVb、不完全治癒切除、PD-L1 低発現、PD-1 陽性 TIL 増加が OS に関する独立した予後規定因子である事も明らかにした。稀な胸腺癌において PD-1/PD-L1 経路が重要な予後規定因子である事を初めて示した重要な研究であり、今後臨床的にも治療への応用が期待され、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

Programmed death ligand 1 (PD-L1)は抗原提示細胞が発現する糖蛋白であり免疫応答においてTリンパ球細胞膜表面上に発現している programmed death 1(PD-1)受容体と結合しT細胞活性化を抑制する。PD-L1 は種々の腫瘍細胞にも発現が見られ重要な抗腫瘍免疫逃避機構であると考えられている。しかしながら胸腺癌における PD-L1/PD-1 発現の臨床病理学的意義及び予後との関連は明らかにされていない。我々は当院で診断された胸腺癌 25 例のパラフィン包埋切片を用いて PD-L1/PD-1 発現を免疫組織化学で評価し、PD-L1 遺伝子コピー数、腫瘍浸潤リンパ球における細胞傷害性マーカーの発現、予後との関連について検討した。Real-time PCR で遺伝子コピー数の評価が可能であった 11 例中 3 例 (27%)でPD-L1 遺伝子の増幅が見られ、増幅例では非増幅例に対しPD-L1 発現が有意に上昇していた。また、PD-L1 発現は TIA-1+ 腫瘍浸潤リンパ球数と有意に比例相関していた。予後因子解析ではPD-L1 低発現およびPD-1 高発現は単変量/多変量解析において有意な予後不良因子であった。以上の結果から、胸腺癌患者において PD-L1/PD-1 発現は有用な予後因子であり、抗 PD-L1/PD-1 抗体薬投与の至適対象となる可能性が示唆された。