審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2940 号	氏名	四方田 隆任
審査担当者	主査	星野 友昭	(印)
	副主査	大島 浩一	(印)
	副主査	磯谷 裕	(印)

主論文題目：The Immunoscore is a Superior Prognostic Tool in Stages II and III Colorectal Cancer and is Significantly Correlated with Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression on Tumor-Infiltrating Mononuclear Cells
(Stage Ⅱ/Ⅲ 大腸癌において Immunoscore は優れた予後予測ツールで、Immunoscore と腫瘍浸潤単核球細胞上の PD-L1 発現は有意に相関する。)

審査結果の要旨（意見）

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は肺がん、メラノーマや様々な癌腫に有効性が示されている。しかしながら、ICI の有効性を予想するバイオマーカーは同定されていない。本研究は、Stage II/III の大腸癌において病理学的に Immnunoscore (IS)を検討することが優れた予後予測法であることを証明した。加えて、IS が間質に浸潤している CD68, CD163 陽性の M2 マクロファージに発現する PD-L1(iPD-L1)と有意に相関していた。本研究は、Stage II/III の大腸癌の優れた予後予測法を開発した臨床上重要な研究である。今後は、本研究の結果が大腸癌治療の現場で用いられることを期待したい。また、今後の研究で間質に浸潤している M2 マクロファージの機能解析を期待する。

論文要旨

免疫チェックポイント阻害剤は種々の癌腫で有効性が示され、Colorectal Cancer (CRC) では一部の症例で有効性があるが最適な biomaker の同定には至っていない。我々は CRC における Immunoscore (IS)の臨床病理学的重要性を調べ、さらに IS と PD-L1 発現および腫瘍関連マクロファージとの関係を明らかにすることを目的とした。2009-2010 年に当院で大腸癌原発巣切除術を施行した 132 例の組織切片を用い、一次抗体 PD-L1、CD3、CD8、CD68 および CD163 を用いた免疫組織化学的染色を行い、統計学的解析を行った。IS の高い群(I3-4)では低い群(I0-2)と比較して、OS と RFS 共に有意に予後良好であった(P=0.0420, P=0.0226)。腫瘍細胞上での PD-L1 陽性は 0.8%(1/132 例)のみで、間質の腫瘍浸潤単核細胞 (Tumor-infiltrating mononuclear cells: TIMC) 上の PD-L1 陽性 (iPD-L1)は 18.2% (24/132 例)であった。iPD-L1 positive は iPD-L1 negative と比較して、OS・RFS 共に有意に予後良好であった(P=0.0278, P=0.0253)。IS と iPD-L1 発現は有意に相関していた (P<0.0001)。また、PD-L1 陽性 TIMC は CD68 および CD163 の両方で陽性であった。CRC において IS は独立した予後予測因子であり、IS は iPD-L1 発現と有意に相関した。さらに間質で発現する PD-L1 は M2 型マクロファージで発現している可能性が示唆された。