

論 文 要 旨

Programmed death-ligand 1 is a promising blood maker for predicting tumor progression and prognosis in patients with gastric cancer

胃癌において Programmed death-ligand 1 は腫瘍悪性度
や予後の予測のための有用な血液マーカーである

天辰 仁彦

【序論及び目的】

PD-L1 や PD-1 は腫瘍の免疫逃避機構をつかさどる重要な免疫チェックポイント分子として知られており、これらの阻害剤は一部の癌腫において実際に臨床の現場で既に導入され、その有用性が認められている。しかし、胃癌でこれらの発現の臨床的意義について一定の見解は得られていない。一方、血液検体を用いた腫瘍悪性度や予後、治療効果の予測は、簡便なりキッドバイオプシーとして注目されている。今回申請者らは、免疫チェックポイント分子の PD-L1 に着目し、胃癌末梢血液中の発現の臨床的意義について検討した。

【材料及び方法】

- ① 免疫蛍光染色を用いて胃癌細胞株(MKN-7, MKN74, NCI-N87)の PD-L1 発現を検討した。
- ② 当科で手術や化学療法を施行した胃癌 124 例の治療前末梢血液を用いて PD-L1 mRNA 発現解析を行った。コントロールとして胃癌細胞株(MKN-7, MKN74, NCI-N87)を用いた。PD-L1 mRNA の発現は、定量 RT-PCR 法にて評価し、内因性のハウスキーピング遺伝子として GAPDH を使用した。さらに PD-L1 mRNA 発現と臨床病理学的因子や予後との関係について検討を行った。
- ③ 臨床病理学的因子との統計学的解析では、 χ^2 検定および Fisher's 検定を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成し、log-rank 検定を用いて有意差を検討した。さらに Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析と多変量解析を行った。P<0.05 で統計学的有意差ありと判断した。

【結 果】

- ① 免疫蛍光染色で全ての胃癌細胞株(MKN-7, MKN74, NCI-N87)の細胞膜上に PD-L1 発現を認めた。
- ② 胃癌 124 例の末梢血液中の PD-L1 mRNA 発現を検討すると、早期胃癌患者に比較して進行胃癌患者で有意に高値 (P=0.002) であり、コントロールとして用いた胃癌細胞株(MKN-7, MKN74, NCI-N87)の PD-L1 mRNA 発現は、胃癌患者よりも有意に高値 (P=0.006) であった。
- ③ PD-L1 mRNA 発現の中央値を用いて高発現群と低発現群に分類し、臨床病理学的因子との関係を検討した結果、PD-L1 高発現群は低発現群に比較して有意に深達度が深く (P=0.001)、遠隔転移

を有し ($P<0.001$)、ステージ (病期) が進んでいた ($P<0.001$)。

- ④ PD-L1 高発現群の予後は、低発現群に比較して有意に予後不良であり ($P<0.0001$)、多変量解析では PD-L1 発現が独立した予後因子のひとつであった ($P=0.024$)。

【結論及び考察】

本研究は、胃癌患者の末梢血液中の PD-L1 mRNA 発現と臨床病理学的因子の関係について報告したはじめての研究である。申請者らは、末梢血液中の PD-L1 mRNA 高発現群が低発現群と比較して腫瘍の悪性度が高く、予後も不良であることを明らかにした。これらの結果は、胃癌の重要な予後予測因子として知られている腫瘍深達度やリンパ節転移、遠隔転移と同様に PD-L1 mRNA 発現も有用な予後予測マーカーとなることを示唆している。また進行乳癌患者において David らは、遠隔転移を有する患者の血中循環腫瘍細胞が PD-L1 を発現していることを報告した。本研究でも胃癌細胞株や胃癌患者の血液中において PD-L1 mRNA 発現が確認されていることより、乳癌と同様に胃癌患者の循環腫瘍細胞が PD-L1 発現をしている可能性が高いと考えられた。

また本研究では、リキッドバイオプシーとして注目されている血液に着目した。侵襲的な内視鏡下の組織生検と比較して血液検体は、簡便で繰り返し採取可能であり、PD-L1 mRNA 発現のモニタリングも可能となる。リアルタイムに腫瘍悪性度も評価できる可能性があり、臨床の現場で有用な血中マーカーとなることも示唆される。

本邦では 2017 年より抗 PD-1 抗体であるニボルマブが切除不能進行・再発胃癌に承認され、胃癌治療ガイドラインにおいても 3 次療法として推奨度 A の位置付けとなっている。免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブの治療効果予測として胃癌原発巣の PD-L1 発現や血液中の様々なバイオマーカーの探索が行われているが、これまでに有用なマーカーの報告は少ないのが現状である。今後、更なる検討が必要ではあるが、本研究でリキッドバイオプシーとして注目した患者血液中の PD-L1 mRNA の評価がニボルマブの治療効果予測に有用となるかもしれない。

(Cancer Science 2018 ; 109(3) : 814-820 掲載)