

論文審査の要旨

報告番号	総研第 540 号	学位申請者	天辰 仁彦
審査委員	主査	池田 正徳	学位
	副査	郡山 千早	副査
	副査	石塚 賢治	副査
			博士 (医学)
			井戸 章雄
			上野 真一

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)

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で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、胃癌では PD-L1 や PD-1 発現の臨床的意義について一定の見解が得られていない。

近年、血液検体を用いた腫瘍悪性度や予後、治療効果の予測は、簡便なリ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、胃癌細胞株(MKN-7, MKN74, NCI-N87)での PD-L1 発現を免疫蛍光染色で評価した。さらに胃癌 124 例の治療前末梢血液を用いて PD-L1 mRNA 発現を解析した。その結果、以下の知見を得られた。

1. 全ての胃癌細胞株(MKN-7, MKN74, NCI-N87)で PD-L1 発現が認められた。
2. 124 例の末梢血液中の PD-L1 mRNA 発現解析では、早期胃癌患者に比較して進行胃癌患者で有意に高値 ($P=0.002$) であった。
3. コントロールとして使用した胃癌細胞株の mRNA 発現は、胃癌患者よりも有意に高値 ($P=0.006$) であった。
4. 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) が進行していた ($P<0.001$)。
5. 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 ($P=0.024$)。

本研究により、末梢血液中の PD-L1 mRNA 発現が腫瘍深達度やリンパ節転移、遠隔転移と同様に有用な予後予測マーカーとなる可能性が示唆された。胃癌の悪性化の過程で、血中の循環腫瘍細胞や一部の抗原提示細胞が血中 PD-L1 mRNA 発現亢進に寄与すると考えられた。また臨床的には、血液検体を使用することで簡便で繰り返し検査が可能であり、リアルタイムに腫瘍悪性度を評価できる利点がある。さらに胃癌の免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫療法の治療効果予測において、これまでに確立された予測マーカーは同定されていない。今後、血中循環腫瘍細胞を標的とした PD-L1 mRNA 発現解析が免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測因子となる可能性も期待される。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。