

論 文 要 旨

PD-L1 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma is a poor prognostic factor in patients with high CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes: Highly sensitive detection using Phosphor-Integrated Dot Staining

(CD8⁺腫瘍浸潤リンパ球陽性膵癌において PD-L1 発現は予後不良因子である:Phosphor-Integrated Dot Staining を用いた PD-L1 発現評価)

関西医科大学外科学講座
(指導: 権 雅憲 教授)

山木 壮

【目的】

膵癌は、新規抗癌剤などが導入された現在においても、予後不良の疾患である。化学療法や免疫治療に対する抵抗性の原因の一つは、腫瘍の免疫逃避機構にあると考えられている。PD-L1 は腫瘍細胞上に発現するリガンドで、T 細胞上の PD-1 レセプターと結合し、T 細胞の細胞傷害活性を低下させる。近年、PD-L1 陽性の種々の癌腫に対して分子標的治療薬が導入されているが、実際には免疫染色上 PD-L1 陰性の症例でも 10-40%程度治療が奏効している。これは、免疫染色の感度により、偽陰性となった症例に対しておこる現象ではないかと推測する。今回我々は、従来免疫染色に比べ高感度である、phosphor-integrated dot (PID)を使用した免疫染色を使用して、膵癌における PD-L1 の発現を、従来の免疫染色と比較検討した。また、PD-L1 の発現と臨床・病理的因子との比較検討をおこなった。

【研究方法】

対象は 2001 年 5 月から 2007 年 12 月までに膵癌に対して R0/1 切除の行われた 42 名の患者である。発色試薬として PID を用いた免疫染色と、diaminobenzidine (DAB) を用いた従来法を行い、PD-L1 の発現率を比較し、臨床病理学的因子との比較検討を行った。また、PID による PD-L1、DAB による CD8⁺ Tumor Infiltrated Lymphocytes (TIL)の二重染色を用いて、PD-L1 の発現と TIL の陽性/陰性が予後に与える影響を解析した。

【結果】

PID 染色による PD-L1 発現率は 61.9% (26/42) であり、DAB 染色による発現率(14.3%, 6/42)にくらべ、高感度であった。PID 染色による PD-L1 陽性/陰性群で全生存期間を比較すると、陽性群で有意に予後不良であり (hazard ratio [HR] = 2.07; 95% confidence interval [CI] = 1.00–4.54; P = 0.049)、多変量解析においても PID 染色による PD-L1 発現陽性は、独立した予後不良因子であった (HR=2.34; 95% CI=1.02-5.74, p=0.045)。42 名中、CD8⁺TIL 陽性の 29 名で解析すると、PD-L1 発現陽性はより強い予後不良因子であった (HR=4.39; 95% CI=1.64-13.34, p=0.003)。

【考察】

本研究は PID 染色を用いた PD-L1 の発現を検討した初めての論文である。これまでの DAB 染色による膵癌における PD-L1 の発現率は 4-49%と報告されており、PID 染色はより高感度であった。また、膵癌における PD-L1 発現陽性症例は陰性症例にくらべて予後不良とされているが、本研究の CD8⁺ TIL 陽性症例では、この傾向がさらに強く示された。これは TIL による細胞傷害活性が PD-1/PD-L1 による免疫逃避機構により阻害されていることを示唆し、このような症例は、免疫 check-point 阻害剤により、TIL による抗腫瘍細胞効果を劇的に増強できる可能性があると考えられた。