

氏名（本籍）	張 爽
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9964 号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Survival Analyses Based on Tumor Microenvironment Profile in Endometrial Carcinoma (腫瘍微小環境プロファイリングに基づく子宮体癌の生存分析)

主査	筑波大学教授	医学博士	野口 雅之
副査	筑波大学教授	博士（医学）	小原 直
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	水野 智亮
副査	筑波大学講師	博士（医学）	神鳥 周也

論文の内容の要旨

張爽氏の博士学位論文は、子宮体癌における微少環境プロファイルを解析することでその予後に与える影響を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的） 子宮体癌は先進国における女性生殖器の悪性腫瘍のうちで最も高頻度で、罹患率が近年増加している。進行・再発子宮体癌の予後は不良で、化学療法の有効性は低く、新規の治療戦略開発が望まれる。腫瘍細胞は腫瘍微小環境（TME）において PD-L1 と免疫細胞上の PD-1 との結合を介して、抗腫瘍免疫応答を抑制し宿主免疫を回避する。近年、免疫チェックポイント阻害薬が様々な腫瘍において持続的な臨床的奏効を示した。免疫チェックポイント機構を含む TME は、ある種の悪性腫瘍の予後に影響すると報告されている。著者は子宮体癌における TME プロファイルの詳細な予後的意義を解析した。

（対象と方法） 著者は筑波大学附属病院産婦人科において手術を行った子宮体癌患者 221 名の手術検体において、PD-L1、PD-1、CD4、CD8、CD68、および VEGF の蛋白発現量を免疫染色法により解析した。

（結果） 腫瘍細胞（TC）での PD-L1 高発現は良好な全生存（OS）と関連し（ $p = 0.004$ ）、腫瘍浸潤免疫細胞（TIC）での PD-L1 高発現は不良な OS と関連した（ $p = 0.02$ ）。TIC での PD-L1 高発現は、高密度の CD8 陽性 TIC、CD68 陽性 TIC およびマイクロサテライト不安定性（MSI）と相関し（ $p = 0.00000064$ 、 0.00078 、および 0.0056 ）、一方 TC での PD-L1 高発現は再発例での初回化学療法後の長い無治療期間（TFI）と相関した（ $p = 0.000043$ ）。高密度の CD4 陽性 TIC は、良好な OS および長い TFI（ $p = 0.0008$ および 0.014 ）と相関した。予後因子の単変量・多変量解析により、TC での PD-L1

高発現および高密度のCD4陽性TICが有意で独立した予後良好因子であった(p = 0.014および0.0025)。

(考察)TIC および TC での PD-L1 発現は逆相関し、両者は OS との逆の相関性を示した。この結果は、もし PD-L1 の一部が TC と TIC 間を移動できれば、TIC 表面の PD-1 に結合した PD-L1 は適応免疫抵抗を誘導することにより予後不良となり、一方 TC 表面に残った PD-L1 はそうでないため、説明可能かもしれない。この仮説は、組織 PD-L1 以外に、エクソソーム PD-L1 や可溶性 PD-L1 などの循環 PD-L1 が存在するという報告により支持される。

TIC での PD-L1 高発現は、MSI および高密度の CD8 陽性 TIC および CD68 陽性 TIC と関連し、MSI、キラーT細胞および腫瘍関連マクロファージが PD-L1 によって誘導される適応免疫抵抗に関与することを示唆する。MSI は腫瘍の高頻度変異を起こし、腫瘍抗原の増加により免疫応答の増加を引き起こすことが知られている。免疫応答の増加は、PD-1/PD-L1 を介した適応免疫抵抗を誘導する可能性があり、これは高悪性度の腫瘍表現型と予後不良につながる。総合すると、TIC の PD-L1 発現は T 細胞炎症性の腫瘍表現型のバイオマーカーである可能性が示唆される。抗 PD-1 抗体に対する臨床的奏効は、PD-L1 増加領域に既存する T 細胞浸潤のある患者ではほぼ限定的に起こることが報告された。抗 PD-1 抗体投与後、これらの CD8 陽性 T 細胞は増殖・拡散して腫瘍全体に浸潤し、腫瘍の退縮と相関した。以上より、抗 PD-1/PD-L1 療法は PD-L1 を高発現する TIC を伴う子宮体癌患者の不良な生存率を改善する可能性がある。

更に、TME 蛋白発現と TFI との関連性の解析では、TC における PD-L1 高発現は長い TFI を示し、PD-L1 発現の予後に対する影響は化学療法感受性の変化を介している可能性が示唆された。この仮説は、ある種の腫瘍において PD-1/PD-L1 経路の活性化が化学療法抵抗性をもたらすという報告によって支持されるかもしれない。従って私達の結果は更に、抗 PD-1/PD-L1 療法が PD-L1 を高発現する TIC を伴う患者の化学療法抵抗性を減弱する可能性を示唆する。

予後因子の単変量・多変量解析により、高密度の CD4 陽性 TIC も有意な独立した予後良好因子であった。更に、高密度の CD4 陽性 TIC は長い TFI と関連し、ヘルパーT細胞も化学療法感受性に関与することで予後に影響することが示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は PD-L1 および CD4 陽性ヘルパーT細胞は、化学療法感受性の操作による予後改善のための合理的な治療標的であり、子宮体癌の治療戦略に免疫療法を組み込むための有用な情報となり得ることを初めて明らかにしたもので意義のある結果である。しかし子宮体癌における TME の臨床的、予後的意義をさらに明らかにするためには、腫瘍内不均一性の検討、また対象マーカーの最適化など更なる研究の蓄積が必要である。

令和3年1月7日、専門委員会において、論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。