



Title	Prognostic Impact of Immunoscore in Pathological Stage III Differentiated Gastric Cancer: A Multicenter Cohort Study Including PD-L1/PD-L2 Expression Analysis
Author(s)	湯川, 芳郎
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105307
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	湯川 芳郎
論文題名 Title	Prognostic Impact of Immunoscore in Pathological Stage III Differentiated Gastric Cancer: A Multicenter Cohort Study Including PD-L1/PD-L2 Expression Analysis (pStage III胃癌におけるImmunoscoreとPD-L1、PD-L2発現の予後的意義)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 免疫チェックポイント阻害剤の開発が進む中で、腫瘍免疫微小環境を評価する重要性が再認識されている。その中でも、腫瘍へのリンパ球の浸潤は抗腫瘍免疫応答を反映する重要な要素であり、大腸癌ではCD3およびCD8陽性リンパ球の密度を評価したImmunoscore (IS) がTNM分類を越える予後因子として有用であることが報告された (Galon, Science 2006.)。以後、大腸癌を含めて多くの癌腫でISが予後因子と報告されるが、胃癌ではISが予後因子として有用であるかは未だ明らかでない。また、腫瘍免疫微小環境においてPD-1経路は主要な役割を果たすと考えられるが、免疫チェックポイント分子であるprogrammed death ligand 1 (PD-L1) およびprogrammed death ligand 2 (PD-L2) の発現が、胃癌の予後予測因子となるか確立していない。そこで本研究では、進行胃癌においてISとPD-L1およびPD-L2発現を評価し、予後との関連について検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2008年から2010年に13施設において根治切除を施行した術前無治療のpStage III胃癌患者184例を対象とした。外科切除組織のホルマリン固定パラフィン包埋スライドを用いて、組織免疫化学染色でIS、PD-L1、PD-L2の評価を行った。ISは、大腸癌での既報 (Pages F. Lancet 2018.) の方法を用い、腫瘍辺縁部(腫瘍境界から内外側に500 μmの範囲) と腫瘍中心部(辺縁部より内側の範囲)のCD3およびCD8陽性リンパ球の密度をそれぞれ測定し、そのパーセントイルの平均値が25%以上の場合に高値とした。PD-L1 (clone:28-8)およびPD-L2はTumor Proportion Score (TPS:PD-L1もしくはPD-L2陽性腫瘍細胞数/総腫瘍細胞数$\times$100) により評価し、TPS$\geq$1の場合に陽性とした。染色評価は、デジタル病理解析ソフトウェアHALO (Indica Labs社) を用いて自動計測した。 全184例のうち、IS高値群が147例 (80%)、PD-L1陽性群が31例 (17%)、PD-L2陽性群が65例 (35%) であった。IS高値群では低値群に比較しPD-L1陽性例が有意に多く (P=0.010)、またPD-L1陽性群では陰性群に比較しPD-L2陽性例が有意に多かった (P=0.013)。予後については、IS、PD-L1、PD-L2のいずれも無再発生存 (recurrence-free survival: RFS) および全生存 (overall survival: OS) との間に有意な関連を認めなかった。しかし、組織型別の層別解析を行うと、分化型胃癌症例においてはIS高値群が低値群に比較しRFS、OSともに有意に良好であった (RFS : hazard ratio, 0.39; 95% confidence interval, 0.19-0.78; log-rank P = 0.006) (OS : hazard ratio, 0.39; 95% confidence interval, 0.19-0.82; log-rank P = 0.009)。一方、未分化型胃癌症例においてはISと予後との間に有意な関連は認めなかった。PD-L1およびPD-L2発現については、いずれの組織型においても予後との有意な関連を示さなかった。さらに、分化型胃癌症例における多変量解析では、ISはRFS (P=0.024) およびOS (P=0.017) のいずれにおいても独立した予後因子であった。 〔総 括(Conclusion)〕 胃癌においてはISの意義が確立していない。本研究は免疫チェックポイント阻害剤を使用していない症例の検討であるが、分化型胃癌においてのみISが予後因子となっており、胃癌における腫瘍免疫微小環境の評価に際しては、組織型による層別化が重要であることが示唆された。胃癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の大規模臨床試験では、未分化型は分化型に比較し、治療効果が比較的弱いことが報告されており (Kang, Lancet 2017.) (Kang, Lancet Oncol 2022.)、組織型によるリンパ球浸潤の相違が治療効果に影響を与えることが推察される。逆に未分化型胃癌においてISが予後因子とならない原因としては、抑制性の免疫環境 (マクロファージ・制御性T細胞等の抑制性免疫細胞の浸潤、CTLA-4等の免疫チェックポイント分子発現)、未分化癌におけるIS評価の難しさ、が推測され、今後の検討課題と考えられる。組織型による層別化を行うことで、IS低値のpStage III分化型胃癌では再発リスクが高いため強化した術後補助化学療法を施行する、などISを使用した個別化医療を提供できる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 湯川 芳郎				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	土岐祐一郎	印
	副 査	大阪大学教授	山本浩文	印
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	印

論文審査の結果の要旨

本研究ではpStageⅢ胃癌におけるImmunoscoreとPD-L1、PD-L2発現の予後的意義を検討している。多施設より収集した術前無治療の胃癌切除標本を用いて組織免疫化学染色を行い、デジタル病理解析ソフトウェアHALO（Indica Labs社）を用いてImmunoscore、PD-L1、PD-L2を定量的に評価することで、胃癌全体ではImmunoscore、PD-L1、PD-L2のいずれも予後と関連しないが、分化型胃癌ではImmunoscore高値群が低値群に比較し予後が良好であることを示した。本結果は、胃癌における腫瘍免疫微小環境の評価に際して組織型による層別化が重要であることを示唆しており、今後免疫学的バイオマーカーと組織型を組み合わせることで、胃癌の個別化医療がより推進される可能性を示した。よって、本研究は学位の授与に値すると考える。