The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	MLH1 expression predicts both the response to preoperative therapy and PD-L1 expression in esophageal cancer
Author(s)	百瀬, 洸太
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61598
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	百瀬　洸太
論文題名 Title	MLH1 expression predicts both the response to preoperative therapy and PD-L1 expression in esophageal cancer （食道癌においてMLH1発現は術前治療の有効性とPD-L1発現を予測し得る）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

ミスマッチ修復欠損はLynch症候群など多くの癌で認められるが、一般的に染色体不安定性と相補的な関係にあり、ゲノムワイドの解析では遺伝子変異は多いが癌遺伝子増幅は少ないという傾向を示す。そして、臨床的には化学療法への抵抗性と比較的良好な予後といった特性が、特に大腸癌において報告されている。食道癌ではMLH1のepigeneticな発現抑制によってミスマッチ修復欠損が認められるという報告があり、ミスマッチ修復欠損の主な機序と考えられる。近年、免疫チェックポイントに着目した抗PD-1/抗PD-L1抗体療法の有効性について報告がなされ、新たな治療法として注目されている。一般に免疫治療は高い変異頻度を有する腫瘍において、変異タンパクの増加によってその免疫原性が亢進し抗腫瘍効果が増すと考えられている。実際、遺伝子変異の多いミスマッチ修復欠損では抗PD-1/抗PD-L1抗体療法がより有効であったとする報告がある。一方、腫瘍細胞に発現されるPD-L1がリンパ球のPD-1に結合し免疫抑制シグナルを発生することから、PD-L1を高発現する腫瘍で抗PD-1/PD-L1抗体療法の治療効果が高いという報告がある。このようにミスマッチ修復欠損および腫瘍におけるPD-L1発現は、ともに免疫療法の重要なバイオマーカーと考えられているが、両者の関係を詳細に検討した報告は未だ多くはない。

食道癌は予後不良であるが、近年、術前化学療法が標準治療となり、さらに抗PD-1/抗PD-L1抗体療法の有効性についての報告がなされ、予後の改善が期待されている。そこで今回、食道癌切除標本を用いてMLH1発現とPD-L1発現との関連性、また、化学療法の効果について、その臨床病理学的特徴とともに検討することとした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

2000年から2013年に、当科で根治切除を行った食道癌251例の切除検体を対象とし、MLH1およびPD-L1の免疫組織化学染色を行った。MLH1発現は、陽性対照(ヒト正常扁桃)の強度と同等ないしそれ以上の強度の染色で陽性とし、陽性細胞の割合が50%以上を占めるものを高発現、50%未満のものを低発現とした。MLH1高発現は69.7%、MLH1低発現は30.3%の頻度であり、MLH1高発現群とMLH1低発現群では、年齢、性別、腫瘍の局在、組織型、術前治療の有無、pStageについて両群間で統計学的有意な差異は認めなかった。術前治療例における組織学的治療効果は、MLH1低発現群において有意に有効例が少なかった。しかし、両群の予後に有意な差は認めなかった。PD-L1発現は、腫瘍細胞(TC)に占める陽性細胞の割合が5%以上のものを高発現、5%未満のものを低発現とした。PD-L1高発現は15.5%、低発現は84.5%の頻度であり、高発現群と低発現群では、年齢、性別、腫瘍の局在、組織型、術前治療の有無、pStageについて両群間で統計学的有意な差異は認なかった。術前治療例における組織学的治療効果は両群間に有意な差は認めなかった。予後は高発現群で有意に不良であった(log-rank, p=0.0207)。PD-L1高発現の頻度はMLH1低発現群で25.0%、MLH1高発現群で11.4%と、MLH1低発現群で有意に高かった(p=0.0064)。腫瘍浸潤リンパ球(IC)についても染色陽性例があり、同様の評価で高発現は23.5%、低発現76.5%の頻度であった。高発現群と低発現群では、高発現群で年齢が高く(65.0 vs 68.4, p=0.0122)、腫瘍の局在(p=0.0324)が異なっていた。TCと同様に術前治療例における組織学的治療効果は両群間に有意な差は認めず、予後は高発現群で有意に不良であった(log-rank, p<0.0001)。しかし、TCと異なりICとMLH1発現との間に有意な関連は認めなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

食道癌において、MLH1陰性腫瘍はPD-L1発現を介して腫瘍免疫を回避している可能性が示された。また、腫瘍のPD-L1発現と共にMLH1発現も抗PD-1/抗PD-L1抗体療法のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　百瀬　洸太

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	土岐祐郎
	副　査	大阪大学教授	森井英一
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷淳

論文審査の結果の要旨

近年新たながん治療法として注目されている抗PD-1/抗PD-L1抗体療法は、腫瘍中のPD-L1発現例やミスマッチ修復欠損例における高い治療効果が報告されており、これらはバイオマーカーとなる可能性が報告されているものの、食道癌において両者の関係について検討した報告はなかった。そこで本研究では、食道癌切除標本251例におけるMLH1およびPD-L1の発現を免疫組織化学染色によって解析し、MLH1低発現例ではMLH1高発現例と比べてPD-L1発現頻度がより高いという結果を示している。これによって、食道癌ではMLH1の発現低下によってPD-L1の発現が亢進するメカニズムが存在していることが示唆され、MLH1低発現は抗PD-1/抗PD-L1抗体療法のバイオマーカーとなる可能性を導き出した。
抗PD-1/抗PD-L1抗体療法は食道癌でもその有効性が報告され、有望な治療法と考えられており、その食道癌におけるバイオマーカーについて考察している本研究は学位に値するものと認める。