



Title	Density and Maturity of Peritumoral Tertiary Lymphoid Structures in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Predicts Patient Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitors
Author(s)	林, 芳矩
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92894
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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	林 芳 矩
論文題名 Title	Density and Maturity of Peritumoral Tertiary Lymphoid Structures in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Predicts Patient Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitors (腫瘍辺縁三次リンパ様構造の密度と成熟性は食道扁平上皮癌の予後と免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>三次リンパ様構造 (TLS: Tertiary Lymphoid Structure) は慢性炎症下に発生する異所性リンパ器官で、リンパ節や脾臓などの二次リンパ器官と類似構造を有し獲得免疫の開始・維持を司る。固形癌など悪性腫瘍の微小環境においても存在することが知られ、それらの発現・成熟性が腫瘍局所での抗腫瘍免疫応答に寄与するとされる。一方でTLSの発生、成熟性に関わるがん免疫微小環境の変化やその機序、患者予後への影響は未だ一定の見解を得ず、とくに食道扁平上皮癌における知見は乏しい。本研究は食道癌における腫瘍辺縁TLSの発現、成熟度を評価し予後および治療効果予測を含めた臨床病理学的意義を明らかにすることを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>自施設を含む2施設において術前無治療にて根治切除を施行した食道扁平上皮癌316例が対象。腫瘍最深部切除標本を用いたHE染色にて腫瘍辺縁(腫瘍先進部より1000μmと定義)におけるTLS密度を計測し、連続切片の免疫組織化学染色によるCD21およびCD23発現に基づきTLSの成熟性(未成熟から成熟の順にE-TLS: Early TLS, PFL-TLS: Primary Follicle like TLS, SFL-TLS: Secondary Follicle like TLS)を評価した。全体の91%の症例にTLS発現を認め、成熟度別のTLS発現率はE-TLS/PFL-TLS/SFL-TLS:=75/54/65%であり、TLS発現の増加に伴い成熟TLS割合は増加した。正常食道上皮、dysplasia部、癌部(T1腫瘍)でのTLS発現(密度)はそれぞれ0.06 [0-0.12]、0.10 [0-0.41]、0.36 [0.09-1.70] /mm²であり、癌ではStageの進行に伴いTLS発現は減少した(Stage I/II/III/IV = 0.49 [0-3.09] / 0.33 [0-2.09] / 0.20 [0-1.11] / 0.13 [0-1.90] /mm²)。TLS高発現vs 低発現群の2群比較(cutoff: TLS密度中央値)では、高発現群でStageが浅く(pStage III/IV割合 49.4 vs 75.3%, P<0.0001)、脈管侵襲が少なく(リンパ管侵襲陽性割合 50.6 vs 66.5%, P=0.0060, 静脈侵襲陽性割合 34.2 vs 63.3%, P<0.0001)、また手術時の血清栄養指標が良好[血清アルブミン値 4.0 vs 3.9 (g/d), P=0.0059 / 好中球リンパ球比 1.89 vs 2.58, P<0.0001 / Prognostic nutritional index 48.3 vs 45.8, P<0.0013]であった。予後については、TLS高発現群は低発現群と比較してProgression-free survival (PFS)が有意に良好であった(2年PFS 81.1 vs 48.9%, P<0.0001)。この傾向はStage別のサブグループにおいても同様であり、とくに成熟度の高いTLS発現の有無でより顕著であった(2年PFS: E-TLS 65.2 vs 65.0%, P=0.24 / PFL-TLS 79.9 vs. 50.0%, P<0.0001 / SFL-TLS 81.1 vs. 48.8%, P<0.0001)。PFSの多変量解析にてTLS密度は独立予後因子であった(ハザード比=2.31、95%信頼区間=1.55-3.46、p<0.0001)。続いて同切除標本の多重蛍光免疫染色(CD1c, CD4, CD8, CD19, CD21, CD138)にて免疫細胞フェノタイピングによるTLS成熟度毎の構成細胞分析(n=70, 345 TLSs)を行うと、TLSの成熟度が増すに伴って各免疫細胞の分布・局在が変化しTLS内部及び周囲の免疫細胞数が上昇した(免疫細胞総数中央値: E-TLS/PFL-TLS/SFL-TLS=681.5/1546.5/2427)。とくにPFL-TLSと比較してSFL-TLSでは周囲のCD138陽性形質細胞割合が有意に高かった(7.5 vs 13.4%, P<0.0001)。さらに別コホートとして術後再発に対して抗PD-1抗体治療を施行した再発食道癌34例を対象とし初回手術時の切除標本を用いて腫瘍辺縁TLS評価を行ったところ、TLS高発現群(n=17)は低発現群(n=17)と比較して抗PD-1抗体の治療効果が有意に高く(responder割合 47.1 vs 5.9%, P=0.0017)、良好予後であった(median PFS 160 vs 52 days, P=0.0040)。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>腫瘍辺縁TLSの密度と成熟性は食道癌における予後や免疫チェックポイント阻害剤の治療効果の有用な予測バイオマーカーとなる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 林 芳矩				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎	署 名
	副 査	大阪大学教授	新谷 康	署 名
	副 査	大阪大学教授	小川 和彦	署 名
論文審査の結果の要旨				
<p>本研究では三次リンパ様構造(TLS)と呼ばれる異所性リンパ組織の食道扁平上皮癌における臨床病理学的意義を検討している。術前無治療の食道扁平上皮癌手術標本の組織学的検討により腫瘍辺縁TLSの発現性と成熟性を定量的に評価し、TLSの高発現が独立予後予測因子となるほか、浅い腫瘍病勢や良好な血清栄養指標と関連することを示した。また成熟TLSのみが良好な予後に寄与することを示し、多重蛍光免疫染色とその画像解析による構成細胞分析にて、成熟TLS周囲にCD138陽性形質細胞が集積することを見出した。また術後再発に対して抗PD-1抗体治療を施行した34例の原発巣初回手術標本を用いて腫瘍辺縁TLSを評価したところ、TLS高発現が良好な治療効果や予後と関連を認め、腫瘍辺縁TLSが免疫チェックポイント阻害剤治療の治療予測バイオマーカーとなる可能性を示した。</p> <p>よって、本研究は学位の授与に値すると考える。</p>				