



Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井上, 裕介 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3182

博士(医学) 井上 裕介

論文題目

Clinical significance of *PD-L1* and *PD-L2* copy number gains in non-small-cell lung cancer

(非小細胞肺癌における *PD-L1*、*PD-L2* 遺伝子コピー数増加の臨床的意義)

論文の内容の要旨

[はじめに]

がん細胞は免疫機構により発生当初は排除されるが、この免疫機構から逃避したがん細胞は増殖し、臨床的にがんとして認識されるに至る。がん細胞の重要な免疫逃避機構の一つが免疫チェックポイント分子を介するものである。中でも、programmed death-1 (PD-1) とそのリガンドである PD-L1、PD-L2 の相互作用を介した機構が重要である。すなわち、活性化リンパ球上には PD-1 が発現するが、これに PD-L1 または PD-L2 が結合すると、免疫細胞に免疫抑制補助シグナルが伝達され活性化 T 細胞が不活性化される。一部のがん細胞は PD-L1 を発現して T 細胞を不活性化することで腫瘍免疫から逃避している。抗 PD-1 抗体は PD-1 を阻害して PD-1 と PD-L1 および PD-L2 の結合を妨げることで、生体の抗腫瘍免疫を賦活化し抗腫瘍効果を発揮する。PD-1/PD-L1 を標的とした抗体治療が各種のがん腫に対して近年次々と適応を獲得し、標準治療を凌駕する有効性が示されている。腫瘍細胞上の PD-L1 タンパク質発現が治療効果予測に有用であるとの報告があるが、その評価は確立していない。一方で、悪性リンパ腫や一部の乳がんでは *PD-L1* (*CD274*)、*PD-L2* (*PDCD1LG2*) 遺伝子のコピー数増加が報告されているが、非小細胞肺癌においてはその頻度や意義は不明である。そこで、我々は *PD-L1*、*PD-L2* の遺伝子コピー数を解析し、その意義を各タンパク質発現と比較検討した。

[材料ならびに方法]

本研究は、浜松医科大学および聖隷三方原病院の倫理委員会の承認のもとで行った。浜松医科大学および聖隷三方原病院で手術治療が行われた非小細胞肺癌 654 例の原発巣の *PD-L1*、*PD-L2* 遺伝子コピー数を fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で、タンパク質発現を immunohistochemistry (IHC) 法で評価し、これらと臨床病理学的因子や予後との関係を検討した。また、132 例の所属リンパ節転移巣の *PD-L1* 遺伝子コピー数、タンパク質発現を評価し、原発巣との一致性を評価した。さらに、Janus kinase 2 (*JAK2*) の遺伝子コピー数も評価した。

[結果]

PD-L1 遺伝子増幅は 3.1% に、ポリソミーは 13.2% に認められた。*PD-L1* 遺伝子コピー数は *PD-L2* (weighted kappa = 0.91)、*JAK2* (weighted kappa = 0.87) 遺伝子コピー数とよく一致していた。*PD-L1*、*PD-L2* タンパク質発現はそれぞれ 30.7%、13.1%に認められた。*PD-L1* 遺伝子コピー数増加、タンパク質発現はともに男性、喫

煙者、扁平上皮がん、進行病期と関連していた。*PD-L1* 遺伝子コピー数増加は *PD-L1* タンパク質発現と関連があったが、*PD-L2* 遺伝子コピー数増加は *PD-L2* タンパク質発現増加と関連がなかった。多変量ロジスティック回帰分析では、*PD-L1* 遺伝子増幅 (オッズ比 14.20、95%信頼区間 3.90-52.00)とポリソミー (オッズ比 10.60、95%信頼区間 5.96-18.80)は腫瘍間質への免疫細胞浸潤、*EGFR* タンパク質発現とともに *PD-L1* タンパク質発現と独立して関連していた。所属リンパ節転移陽性例における原発巣と転移巣との間の評価では、*PD-L1* 遺伝子コピー数は一致率 86.8% (weighted kappa = 0.76) であるのに対し、*PD-L1* タンパク質発現は一致率 64.4% (kappa = 0.30) と、遺伝子コピー数の方が均一性、再現性に優れていた。*PD-L1* 遺伝子コピー数増加症例では非増加群と比較して、*PD-L1* タンパク質高発現群では低発現群と比較してそれぞれ術後全生存期間が有意に短縮していたが、多変量 Cox 比例ハザード分析ではいずれも独立した予後因子とはならなかった。

[考察]

腫瘍細胞における *PD-L1* 発現には様々な機序が関与している。例えば、腫瘍微小環境において T 細胞から放出されるインターフェロン γ 、*EGFR* や *ALK* 等の遺伝子ドライバー変異、*PTEN* 欠失による *PI3K-Akt* 経路の活性化等の関与が知られている。今回、我々は *PD-L1* 遺伝子増幅とポリソミーがこれら既知の因子とは独立して *PD-L1* タンパク質発現に関係していることを非小細胞肺癌検体で示した。*PD-L2* 遺伝子コピー数は *PD-L2* タンパク質発現とは有意な関連がなかった。*PD-L1*、*PD-L2*、*JAK2* は同じ染色体 9p24.1 に座しており、これらの遺伝子コピー数は高い一致率を示した。一方で、*PD-L2* 発現陽性例の中では半数以上で *PD-L1* 発現が認められず、これは *PD-L2* 遺伝子コピー数増加が *PD-L2* タンパク質発現と関係していないことが一因であると考えられた。非小細胞肺癌の予後と腫瘍細胞の *PD-L1* 発現との関係については様々に報告されているが、我々の検討では *PD-L1* 高発現群や遺伝子コピー数増加群では全生存期間が短縮していたものの、多変量解析では独立した予後規定因子とはならなかった。これには、さらなる症例の集積と今後の検討が必要である。抗 *PD-1/PD-L1* 治療の効果予測因子は確立しておらず、高額な治療費と特有の有害事象といった問題点から、新たな治療効果予測因子が切望されている。IHC 法による *PD-L1* タンパク質発現の評価については、アッセイ系が統一されていない、各種の抗体が使用されている、陽性閾値が確立されていない、発現の不均一性等、様々な問題点が指摘されている。我々は、*PD-L1* 遺伝子コピー数が *PD-L1* タンパク質発現よりも均一性に優れること示し、以上より *PD-L1* タンパク質発現よりも優れた効果予測因子になる可能性があると考えられた。

[結論]

非小細胞肺癌において、*PD-L1* 遺伝子コピー数増加は腫瘍細胞における *PD-L1* タンパク質発現の機序の一つである。*PD-L1* 遺伝子コピー数の評価は、*PD-L1* タンパク質発現の評価と比較して、より均一性や再現性に優れている可能性

がある。今後、*PD-L1* 遺伝子コピー数が抗 PD-1/PD-L1 治療における効果予測因子になりうるかどうか、さらなる検証が望まれる。