論文の内容の要旨

論文題目　胸腺上皮腫瘍における PD-L1 の発現とその臨床的意義

氏名　勝屋　友幾

【背景】

胸腺上皮腫瘍（胸腺腫および胸腺癌）は有効な治療法の少ない希少がんであり、特に進行・再発例において新たな治療選択肢の開発が望まれている。がんの薬物療法として、細胞障害性抗がん薬、分子標的薬に続いて、近年免疫チェックポイント阻害薬が台頭し、多くの癌腫にわたって有効性を示している。腫瘍細胞の PD-L1 発現は、免疫チェックポイント阻害薬の抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の治療効果と関連する。胸腺上皮腫瘍に対して、抗 PD-1 抗体の治療効果を予測するため、本研究では、胸腺上皮腫瘍における腫瘍細胞の PD-L1 の発現状況を、免疫組織染色を用いて検討した。

【方法】

肺癌細胞株を用いて、本研究で用いる抗 PD-L1 抗体（clone E1L3N）の validation を行った。

その後、1973 年から 2009 年の間に国立がん研究センター中央病院で手術を受けた胸腺上皮腫瘍の手術切除検体を用いて、抗 PD-L1 抗体による免疫組織化学染色を行った。腫瘍細胞の PD-L1 発現は H-score を用いて定量的に行い、1%以上の発現を陽性と評価した。また、胸腺上皮腫瘍の予後予測因子についての多変量解析を行った。

次に、2000 年から 2014 年までの間に同施設で化学療法を受けた胸腺上皮腫瘍の生検検体および手術検体を用いて、化学療法の前後での PD-L1 発現の変化を検討した。また、PD-L1 発現と化学療法の治療効果についても評価した。

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析は、単変量解析で p 値＜0.1、相関係数＜0.7 となった

因子に対して行い、有意水準は、両側 p 値＜0.05 とした。初回化学療法の治療効果は RECIST ver 1.1 に準じて行った。生存期間はカプランマイヤー曲線で近似し、ログランク試験で検定、両側 p 値＜0.05 を統計的有意な差とした。

【結果】

手術切除検体では、胸腺上皮腫瘍検体 139 例（101 例の胸腺腫、38 例の胸腺癌）で PD-L1 発現の評価が可能であった。胸腺腫の 22%、胸腺癌の 70%が PD-L1 陽性で、H-score の平均値は胸腺腫で 6（範囲 0–120）、胸腺癌で 41（範囲 0–220）であった。胸腺腫のうち、type A, AB は type B1, B2, B3 と比較して PD-L1 陽性割合が低値であった。正岡古賀分類での stage が進むにつれて、PD-L1 陽性割合が上昇する傾向が見られたが、原発巣の大きさでは、PD-L1 陽性割合に一定の傾向は見られなかった。予後との関連因子についての多変量解析では、WHO 分類 [A, AB, B vs C]（HR, 5.63; 95% CI, 1.72–18.42; p = 0.004）、正岡古賀分類 [I、II 期 vs III、IV 期]（HR, 6.72; 95% CI, 1.85–24.41; p = 0.004）、術前治療 [あり vs なし]（HR, 4.87; 95% CI, 1.38–17.17; p = 0.014）が有意な予後予測因子であった。PD-L1 陽性は、予後予測因子とはならなかった。

化学療法施行例では、胸腺上皮腫瘍検体 30 例（12 例の胸腺腫、18 例の胸腺癌）で PD-L1 発現の評価が可能であった。化学療法前後での PD-L1 発現の変化を検討できたのは胸腺腫 6 例で、化学療法前の H-score の平均値は 42（範囲 0–130）であったが、化学療法後の H-score の平均値は 93（範囲 25–180）であり、PD-L1 陽性割合は 67%から 100%に増加した。化学療法の奏効割合は、胸腺腫で 33%（9 例中 3 例が PR）、胸腺癌で 18%（17 例中 3 例が PR）、病勢制御割合は各々 100%、76%であった。奏効割合は、胸腺腫では PD-L1 陽性群で 50%（6 例中 3 例）、PD-L1 陰性群で 0%（3 例中 0 例）と異なる傾向が見られたが、胸腺癌では PD-L1 陽性群で 14%（7 例中 1 例）、20%（10 例中 2 例）と、胸腺腫と同様の傾向は見られなかった。また、胸腺腫では、生存期間中央値は PD-L1 陽性群で 77.1 ヶ月（95%CI 41.7 ヶ月–未到達）、PD-L1 陰性群で 58.5 ヶ月（95%CI 34.5 ヶ月–未到達）であり、2 群間に有意な差は認めなかった（p = 0.624）。胸腺癌では、生存期間

中央値は PD-L1 陽性群で 27.3 ヶ月（95%CI　9.5 ヶ月–未到達）、陰性群で 47.7 ヶ月（95%CI　2.1–69.1 ヶ月）であり、2 群間に有意な差は認めなかった（p = 0.449）。

【結論】

本研究により、①胸腺上皮腫瘍では、胸腺腫の 22%、胸腺癌の 70%が PD-L1 陽性であった、②腫瘍細胞の PD-L1 発現と予後との関連は認められなかった、③化学療法後に腫瘍細胞の PD-L1 発現が上昇する傾向が見られた、という結果が得られた。

胸腺上皮腫瘍細胞に PD-L1 発現を確認できたことから、胸腺上皮腫瘍に対して抗 PD-1 抗体が治療薬となりうる可能性が示唆された。これを受けて、2016 年 7 月より、切除不能または再発胸腺癌を対象として、PD-1 に対するヒト型 IgG_4 モノクローナル抗体である nivolumab の第 II 相試験を開始した（UMIN000022007）。臨床試験に附随する研究として、本研究で十分な検討ができなかった項目についても、nivolumab による臨床的な有効性・安全性のデータと合わせて、検討する予定である。