

京都大学	博士（医学）	氏 名	濱西 潤三
論文題目	Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer (PD-L1 発現と腫瘍内浸潤 CD8+ T 細胞はヒト卵巣癌における予後因子である)		
(論文内容の要旨)			
卵巣癌は婦人科悪性腫瘍のうち最も予後不良の疾患である。近年の手術療法や化学療法の進歩により短期的な予後改善が望めるようになったもののいまだ再発率は高く、長期予後を改善する新たな視点からの治療法開発が求められており、免疫療法も注目を浴びてきた。しかし、腫瘍免疫療法に関する基礎的研究は盛んに行われてきたが、臨床応用においては期待されたほどの成果があがっていない。その原因として、宿主の免疫能の低下とともに、腫瘍細胞が産生する免疫抑制分子の作用、制御性 T 細胞や骨髄由来抑制性細胞による宿主免疫監視機構からの逃避が関与していると考えられる。しかし、卵巣癌細胞の宿主免疫抑制機序についてはほとんど知られていない。 近年、腫瘍の免疫逃避機構のひとつに、programmed cell death 1 (PD-1) /PD-1 リガンド経路が関与していることが報告されている。PD-1 は T 細胞上に発現し、T 細胞に細胞死を誘導する免疫抑制性補助シグナル受容体として知られ、また PD-1 のリガンド (PD-L1、PD-L2) は主に樹状細胞に発現しているが、ある種の腫瘍も発現していることが知られている。そこで、卵巣癌における PD-L1、PD-L2 発現の臨床的意義を検討するとともに、宿主免疫の指標となる腫瘍内浸潤 CD8+T 細胞との関連を検討した。 京都大学医学部附属病院婦人科にて 1995－2001 年に初回治療を行った卵巣癌患者のうち、同意を得た 70 例の摘出標本を用いて、免疫組織染色法により、腫瘍の PD-L1、PD-L2 発現および腫瘍内浸潤 CD8+T 細胞数を腫瘍上皮内と腫瘍間質内に分けて調べ、臨床病理学的因子および患者生存期間との関連を解析した。また腫瘍の PD-L1、PD-L2 発現と腫瘍内浸潤 CD8+T 細胞数との相関も検討した。 その結果、卵巣癌組織で PD-L1 強陽性であった 48 例 (69%) は、全生存率および無病生存率において有意に予後不良であり (p=0.016, p=0.038) 、さらに PD-L1 発現は多変量解析にて独立した予後不良因子であることがわかった。一方、PD-L2 強陽性の 26 例 (37%) も予後不良の傾向を認めたが、全生存率および無病生存率との有意な相関は見られなかった (p=0.111, p=0.685) 。また、腫瘍上皮内 CD8+T 細胞数は、全生存率および無病生存率において、独立した予後良好因子であり (ともに p<0.001) 、さらに腫瘍の PD-L1 発現と逆相関することがわかった。一方、腫瘍間質内 CD8+T 細胞数は予後と全く関連していなかった。なお、PD-L1、PD-L2 発現および CD8+T 細胞数のいずれも進行期・組織型などの臨床病理学的因子との間に有意な関連は認められなかった。 今回の検討により、腫瘍が発現する PD-L1 が CD8+T 細胞の腫瘍への浸潤を抑制し、宿主免疫からの逃避を介して患者の予後不良と関連している可能性が示唆された。すなわち、宿主免疫逃避に関わる分子が、卵巣癌患者の術後生存率を左右する重要な要素の一つであると考えられる。以上の臨床研究より得られた知見から、PD-1/PD-リガンド経路を標的とする新規の分子標的治療を開発することが、手術療法や化学療法で克服できない予後不良の卵巣癌患者の長期生存に繋がる可能性が示唆される。			

（論文審査の結果の要旨） 本研究は、ヒト卵巣癌における腫瘍の免疫逃避機構、特に免疫抑制性補助分子 programmed cell death 1リガンド(PD-L1、PD-L2)の発現に注目し、卵巣癌患者の予後な らびに宿主免疫の指標となる腫瘍内浸潤CD8+T細胞との関係について摘出標本を用いて免 疫染色にて検討したものである。 京都大学にて初回治療を行った卵巣癌患者70例において、癌組織でPD-L1強陽性であっ た48例(68.6%)は全生存率および無病生存率において有意に予後不良であり、さらにPD-L1 発現は多変量解析にて独立した予後不良因子であった。一方、PD-L2強陽性の26例(37.1%) は予後不良の傾向を認めたが全生存率および無病生存率に有意な相関は見られなかった。 また、腫瘍上皮内CD8+T細胞数は、全生存率および無病生存率において独立した予後良好 因子であり、さらに腫瘍のPD-L1発現とは逆相関することが明らかとなり、腫瘍が発現す るPD-L1によってCD8+T細胞の腫瘍への浸潤が抑制され、宿主からの免疫逃避が起こり、患 者の予後不良と関連している可能性が示唆された。またこの臨床研究より得られた知見か ら、PD-1/PD-リガンド経路を標的とする新規分子標的治療を用いることによって、手術 療法や化学療法で克服できない予後不良の卵巣癌患者の長期生存に繋がる可能性が示唆 された。 以上の研究は、卵巣癌の臨床病態における免疫逃避機構の果たす役割の重要性とそのメ カニズムの解明に貢献し、婦人科腫瘍学の進歩に寄与するところが多い。したがって、本 論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものとみとめる。 なお、本学位授与申請者は、平成21年1月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を 受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			