

Programmed death-Ligand 1 (PD-L1) は癌細胞の宿主免疫回避機構に重要な役割を果たす。PD-L1 のプロモーター領域には Epithelial-mesenchymal transition (EMT: 上皮間葉移行) 転写因子である ZEB1 の結合領域が存在することから、両者の関連性が示唆される。本研究の目的は食道扁平上皮癌 (ESCC) における PD-L1 と EMT の関連性、その臨床学的意義を明らかにするものである。術前無治療の ESCC 手術症例 90 例を対象に免疫組織化学染色を行い、腫瘍先進部での PD-L1 と ZEB1 発現を解析し、臨床病理学的因子を検討した。また、EMT の性質を示す食道癌細胞株 TE8 において ZEB1 と PD-L1 発現を認め、siRNA を用いて ZEB1 発現をノックダウンした。EMT の性質を示さない食道癌細胞株 TE5、6、11 を用いて、TGF- β 1 の EMT 誘導と ZEB1、PD-L1 発現を検討した。腫瘍先進部において PD-L1 高発現症例では有意に腫瘍深達度が深く、EMT の性質が観察され、CD8 陽性リンパ球浸潤が低値であった。PD-L1 高発現症例は全生存と無再発生存において有意に予後不良であった。また PD-L1 と ZEB1 発現の間に正の相関を認めた。TE8 細胞株において siZEB1 が PD-L1 mRNA と PD-L1 蛋白発現を抑制し、E-cadherin mRNA と E-cadherin 蛋白発現を亢進させた。TE5、6、11 細胞株において TGF- β 1 は EMT を誘導し、さらに PD-L1 の膜発現も増強した。ESCC の腫瘍先進部における PD-L1 発現は ZEB1 発現、EMT および悪性度に関与する。癌の浸潤過程において、腫瘍免疫回避機構と EMT が協調して作用することで、悪性度に寄与することが示唆された。

TGF- β 1 により誘導される ZEB1、PD-L1 発現と形態学的変化