

【目的】 各癌腫、特に消化管癌における標準治療と免疫チェックポイント阻害剤の併用効果に関する知見はほとんどないのが現状である。大腸癌では、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability, MSI) を高頻度に認める症例 (MSI-H) に免疫チェックポイント阻害剤が有効であることが報告されている。しかし、免疫チェックポイント阻害剤にどのような種類の細胞が応答しているか特定できていない。

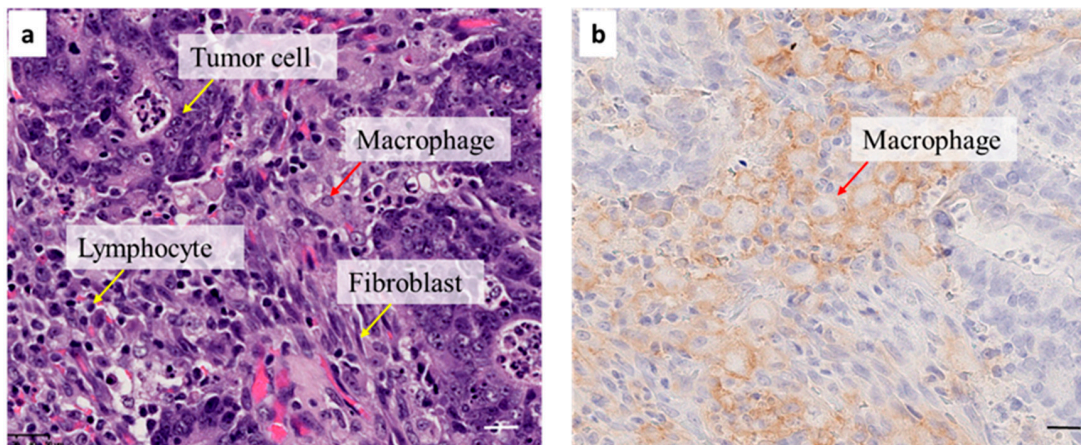
今回、我々は腫瘍先進部における免疫微小環境を解析するため、MSI-H およびマイクロサテライト不安定性のない (MSS) 大腸癌症例における programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) と関連タンパクの発現を評価し、奏効性の高い免疫複合療法開発のためのエビデンス構築を目指した。

【方法】 当科で外科的切除を施行した大腸癌 499 例を対象に MSI ステータスを解析した。499 例中 48 例が MSI-H であった。プロペンシティスコアマッチングを行い、組織学検討が可能であった MSI-H 36 例、MSS 37 例を対象に免疫組織化学染色を行い、PD-L1、PD-1、CD8 陽性 T リンパ球、CD68 陽性マクロファージの発現を評価した。PD-L1 は腫瘍細胞における発現 (PD-L1 [T])、骨髄由来の免疫系細胞における発現 (PD-L1 [I]) に分けて評価した。

【結果】 MSI-H 症例で PD-L1 (T) 陽性を 36.1%、PD-L1 (I) 陽性を 72.2%、MSS 症例で PD-L1 (T) 陽性を 5.4%、PD-L1 (I) 陽性を 27% に認めた。MSI-H 症例では、PD-L1 (T) は低分化腺癌、リンパ管侵襲、脈管侵襲と相関を認めた ($P < 0.05$)。また、PD-L1 (I) は pStage I/II、budding grade 2/3 と相関を認めた ($P < 0.05$)。MSI-H 症例では、腫瘍中心部に比較して腫瘍先進部の免疫系細胞に多く PD-L1 が発現していた ($P < 0.005$)。CD8・CD68 陽性細胞も腫瘍先進部に多数浸潤していた ($P < 0.005$)。

MSI-H 大腸癌の腫瘍先進部における腫瘍進展と免疫回避に PD-L1 陽性の腫瘍細胞とマクロファージが関与していることが示唆された。これらの結果は MSI-H および MSS 大腸癌に対する有効な標準治療と免疫チェックポイント阻害剤の複合併用療法開発の手がかりとなる可能性がある。

MSI-H 大腸癌症例の腫瘍先進部における PD-L1 の免疫組織化学染色像



(bars: 100µm)