

【目的】 上部消化管腺癌は次の4つの分子亜型: EBウイルス (EBV) 関連、高レベルマイクロサテライト異常 (MSI-H)、ゲノム安定性 (Genomically stable : GS)、染色体不安定性 (Chromosomal instable : CIN) に分類される。このうち、EBV 関連と MSI-H 腫瘍には、PD1/PD-L1 系抑制の免疫チェックポイント阻害剤が有効とされているが、その他の腫瘍 (Non-EBV/non-MSI-H) では、PD1/PD-L1 系以外の免疫回避機構の関与が示唆されている。抗腫瘍作用を有する CD8⁺細胞傷害性 T 細胞は、FOXP3⁺制御性 T 細胞により抑制を受け、腫瘍局所における両者のバランス (FOXP3⁺細胞数/CD8⁺細胞数=FOXP3/CD8 比) が、腫瘍の悪性度と関与するのではないかと着想した。また、腫瘍間質が腫瘍免疫微小環境に及ぼすことから、FOXP3/CD8 比の悪性度への影響は、組織型 (びまん型、分化型) によって異なるのではないかと考え、Non-EBV/non-MSI-H の食道胃接合部腺癌を対象とし、その仮説の検証とメカニズムを探索することとした。

【方法】 CD8 および FOXP3 の免疫染色が可能であった国内多施設の Non-EBV/non-MSI-H の食道胃接合部腺癌 (N=303) を対象とした。ホルマリン包埋連続切片を自動免疫染色機で染色し、CD8⁺細胞および FOXP3⁺細胞の数を、腫瘍内部と浸潤部のそれぞれにおいて3箇所、デジタル画像を使って測定した。腫瘍内部と浸潤部それぞれの FOXP3⁺/CD8⁺比を算出し、中央値で高群・低群に分け、悪性度の指標としては疾患特異的予後との比較検討を、メカニズム解明には選択的メチル化解析を行った。

【結果】 pStage I~III (N=250) において、びまん型腫瘍 (N=57) では FOXP3/CD8 比高群で有意に予後不良であった (疾患特異的5年生存率、高群 57.1%、低群 88.9%、 $P=0.0096$)。多変量解析では、びまん型において FOXP3/CD8 比高群は独立した予後因子であり、そのリスク比は 8.47 ($P=0.0033$) であった。さらに、びまん型と分化型において、FOXP3/CD8 比の予後に与える影響は顕著に異なり、両者の交互作用は有意であった (P for interaction = 0.022)。びまん型症例においては、代表的な 11 個の CpG アイランドメチル化形質マーカーのメチル化解析で、RUNX3 の高メチル化症例の FOXP3/CD8 比が上昇していることが判明した ($P=0.010$)。RUNX3 メチル化異常を伴うびまん型腫瘍細胞におけるケモカイン関連遺伝子発現状況を TCGA パブリックデータベースで検索したところ、CCL28 高発現のみが FOXP3/CD8 比の上昇と相関傾向にあることが判明した ($P=0.088$)。

Non-EBV/non-MSI-H の食道胃接合部腺癌において、RUNX3 メチル化によって発がんするびまん型腫瘍の免疫微小環境では、CCL28 の高発現を介した制御性 T 細胞の誘導と、それによる細胞傷害性 T 細胞の抑制を引き起こしていることが、抗腫瘍免疫を回避するメカニズムであると考えられた。

Non-EBV/non-MSI-H 食道胃接合部腺癌のびまん型における抗腫瘍免疫回避メカニズム

