

令和 2年 9月

河野友輔 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久

副主査 初 沢 清 隆

同 藤 原 義 之

主論文

Increased PD-1-positive macrophages in the tissue of gastric cancer are closely associated with poor prognosis in gastric cancer patients.

(胃癌組織におけるPD-1陽性マクロファージの増加は、胃癌患者の予後不良と密接に関連している)

(著者：河野友輔、齊藤博昭、宮内亘、清水翔太、村上裕樹、宍戸裕二、宮谷幸造、松永知之、福本陽二、中山祐二、櫻井千恵、初沢清隆、藤原義之)

令和2年 BMC Cancer 20巻 article number 175

参考論文

1. Postoperative ratio of the maximum C-reactive protein level to the minimum peripheral lymphocyte count as a prognostic indicator for gastric cancer patients

(胃癌患者の予後指標としての最高C反応性タンパクレベルと最低末梢リンパ球数の術後比)

(著者：河野友輔、齊藤博昭、村上裕樹、宍戸裕二、黒田博彦、松永知之、山本学、福本陽二、尾崎知博、蘆田啓吾、藤原義之)

平成31年 Surgery Today 49巻 206頁～213頁

2. Increased regulatory B cells are involved in immune evasion in patients with gastric cancer

(制御性B細胞の増加が胃癌患者における癌細胞の免疫回避へ関与している)

(著者：村上裕樹、齊藤博昭、清水翔太、河野友輔、宍戸裕二、宮谷幸造、松永知之、
福本陽二、蘆田啓吾、坂部友彦、中山祐二、藤原義之)

令和元年 Scientific Reports 9巻 article number 13083

学 位 論 文 要 旨

Increased PD-1-positive macrophages in the tissue of gastric cancer are closely associated with poor prognosis in gastric cancer patients

(胃癌の組織におけるPD-1陽性マクロファージの増加は、胃癌患者の予後不良と密接に関連している)

PD-1はT細胞の機能を制御する免疫チェックポイント分子の一つとして知られる。この免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果が示されたことで、免疫治療が世界的に広がっている。先行研究ではこのPD-1はT細胞以外の免疫細胞でも発現していることが報告されているが、その役割は未だにはっきりしていない。本研究は胃癌におけるマクロファージのPD-1発現と腫瘍免疫におけるその意義を検討した。

方 法

胃癌組織内のマクロファージにおけるPD-1陽性マクロファージの発現頻度、表現型および貪食能を胃癌切除検体より単核球を分離し、フローサイトメトリーを用いて検討した。また、胃癌組織パラフィン切片を用いて、PD-1およびCD68分子の免疫組織染色（二重染色）を行うことで、PD-1陽性マクロファージを同定し、その癌部での発現と臨床病理学的因子や予後との関係を検討した。

結 果

胃癌組織におけるPD-1陽性マクロファージの発現は胃正常部よりも有意に上昇していた。また、PD-1陽性マクロファージは有意にPD-1陰性マクロファージよりCD206発現が上昇しており、M2型であることが示唆された。Zymosanを用いた貪食能解析ではPD-1陽性マクロファージはPD-1陰性マクロファージより有意にZymosanの取り込みが低下していた。免疫組織染色の検討では、PD-1陽性マクロファージはリンパ節転移症例、高齢者において有意に高発現していた。また、5年疾患特異生存率についてPD-1陽性マクロファージの発現率のカットオフ値をROC解析で求め（0.85%）、高値群と低値群に分けて検討すると、胃癌組織内におけるPD-1陽性マクロファージ高発現群は低発現群より有意に5年疾患特異生存率は低下していることが示された（85.9%、65.8%、 $P = 0.008$ ）。多変量解析を行うとPD-1陽性マクロファージの発現率は独立した予後因子であった。

考 察

本研究では、胃癌組織に浸潤しているマクロファージのうち、一定の割合でPD-1を発現する集団の存在が明らかになった。また、PD-1陽性マクロファージが正常胃粘膜より胃癌組織で高発現していることから、胃癌の進行においてPD-1陽性マクロファージがいくらかの役割を果たしている可能性が示された。本研究でPD-1陽性マクロファージがPD-1陰性マクロファージよりも優位にCD206を発現していたことから、PD-1陽性マクロファージはM2マクロファージの表現型を有することが示された。M2マクロファージはもともと腫瘍増殖、進展に関与することが報告されているが、さらにPD-1陽性マクロファージの貪食能が低下していたことから、この貪食能の低下によりPD-1陽性マクロファージが腫瘍進展に関与していることが考えられた。免疫組織染色と予後の検討から、腫瘍部に存在するPD-1陽性マクロファージの高い発現が予後不良にも強く関連していることが示され、このことからマクロファージを標的とした胃癌治療による効果が期待される。最近の報告ではEBV関連胃癌とPD-L1発現の関連や、ヘリコバクターピロリ感染がPD-L1、PD-1発現と関連しているという報告もされている。今後は、これら感染症や、PD-L1発現とPD-1陽性マクロファージの関連を明らかにすることが必要と考えている。

結 論

PD-1陽性マクロファージでは貪食能が顕著に低下しており、PD-1発現の増加と胃癌患者の予後の悪化には相関が見られた。PD-1-PD-L1治療がマクロファージを介して胃癌の治療に寄与する可能性が示された。