

平成31年 2月

# Lusi Oka Wardhani 学位論文審査要旨

主査 梅北善久  
副主査 景山誠二  
同 林 一彦

## 主論文

Expression of the ID01/TD02-AhR pathway in tumor cells or the tumor microenvironment is associated with Merkel cell polyomavirus status and prognosis in Merkel cell carcinoma

(メルケル細胞癌では、腫瘍細胞または腫瘍微小環境でのID01/TD02-AhR 経路の発現が、メルケル細胞ポリオーマウイルスの状況や予後と関連する)

(著者：Lusi Oka Wardhani、松下倫子、岩崎健、桑本聡史、野中大輔、長田佳子、加藤雅子、北村幸郷、林一彦)

平成31年 Human Pathology 84巻 52頁～61頁

## 参考論文

1. Comparative analysis of biological sphingolipids with glycerophospholipids and diacylglycerol by LC-MS/MS

(液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いた生物学的スフィンゴリピッドとグリセロホスホリピドやジアシルグリセロールとの比較分析)

(著者：小木曾英夫、谷口真、荒谷信一、青木真也、Lusi Oka Wardhani、山下優香、上田善文、岡崎俊朗)

平成26年 Metabolites 4巻 98頁～114頁

# 学 位 論 文 要 旨

Expression of the ID01/TD02-AhR pathway in tumor cells or the tumor microenvironment is associated with Merkel cell polyomavirus status and prognosis in Merkel cell carcinoma

(メルケル細胞癌では、腫瘍細胞または腫瘍微小環境でのID01/TD02-AhR 経路の発現が、メルケル細胞ポリオーマウイルスの状況や予後と相関する)

メルケル細胞癌 (MCC) は予後不良な皮膚の稀な神経内分泌癌であり、その約80%がメルケル細胞ポリオーマウイルス (MCPyV) に感染し、MCPyV (+) MCC群とMCPyV (-) 群は臨床病理学的に異なり、前者の予後の方が良いことが知られている。Tryptophan (TRY) から kynurenine (KYN) への代謝経路の律速酵素である Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) と tryptophan 2,3-dioxygenase 2 (TD02) や、代謝産物のKYNが結合するaryl hydrocarbon receptor (AhR) の腫瘍細胞や腫瘍微小環境 (TME) での発現により、種々のがんで腫瘍免疫逃避が誘導されることも報告されている。そこで、著者らはMCCにおける腫瘍細胞またはTMEでのID01/TD02-AhR 経路の発現とMCPyV感染や予後などの臨床病理学的因子との相関を検討した。

## 方 法

本研究は本学の倫理委員会の承認の下、MCPyV (+) MCC24例とMCPyV (-) MCC19例 (12/19例は扁平上皮癌を合併) のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた。IDO1、TD02とAhRの腫瘍細胞とTMEのそれぞれでの発現を免疫染色とH-score等を用いて定量的に評価し、臨床病理学的因子との相関を統計学的に解析した。

## 結 果

腫瘍細胞では、IDO1発現がMCPyV (+) MCC群よりMCPyV (-) MCC群の方が有意に高かった ( $p < .001$ )。TMEでのTD02発現がMCPyV (+) MCC群よりMCPyV (-) MCC群で有意に高かった ( $p < .001$ )。Kaplan-Meier/log-rank法では、腫瘍細胞でのIDO1低発現MCC群とTMEでのTD02やAhRの低発現MCC群の全生存率 (OS) が有意に高かった (それぞれ  $p = .043$ 、 $p = .008$ 、 $p = .035$ )。TMEでのTD02低発現群は、疾患特異的生存率 (DSS) も有意に高かった ( $p = .016$ )。単変量解析では、TMEでのTD02低発現群は、OSとDSSともに生存率が有意に高く (それぞれ

$p = .013$ 、 $p = .045$ )、TMEでのAhR低発現群は、OSのみ有意に良好であった ( $p = .044$ )。また、MCPyV (+) MCC群、年齢の若い方 (75歳未満) と根治切除術群でOSが有意に高いことを確認した (それぞれ  $p = .004$ 、 $p = .045$ 、 $p = .02$ )。しかし、多変量解析では、根治切除術群のDSSのみに有意差を認めた ( $p = .033$ )。

## 考 察

本研究では、MCCにおける腫瘍細胞またはTMEでのIDO1/TDO2-AhR経路の発現とMCPyV感染や予後などの臨床病理学的因子との間の相関が示唆された。乳癌や大腸癌等の腫瘍細胞やTMEの免疫細胞におけるTRY-IDO1/TDO2-KYN-AhR経路の代謝亢進によるTRY不足やKYNの蓄積により、また、代謝産物KYNが環境発癌物質として有名なdioxin受容体であるAhRと結合することで、CD8 (+) T cellの機能低下、Tregの誘導や抗原提示細胞の機能抑制等の腫瘍免疫低下を誘導する。MCC腫瘍細胞でのIDO1発現はMCPyV (+) 群よりMCPyV (-) 群の方が有意に高く、Kaplan-Meier/log-rank法でOSのみが有意に不良であった。MCC腫瘍細胞でのTDO2発現とMCPyVや予後とは相関がなかったが、TMEでのTDO2発現はMCPyV (-) 群の方が有意に高く、Kaplan-Meier/log-rank法と単変量解析でOSとDSSが有意に不良であった。TMEでのAhR発現はMCPyV (-) 群の方が高かったが、有意差はなかった ( $p = .054$ )。しかし、TMEでのAhR高発現群は、OSのみ有意に低下した。以上より、MCPyVの有無と相関するのはMCC腫瘍細胞でのIDO1発現とTMEでのTDO2発現であり、予後不良と相関するのが腫瘍細胞でのIDO1高発現とTMEでのTDO2やAhRの高発現であった。腫瘍細胞でのIDO1高発現でOS低下のみに対して、TMEでのTDO2高発現はOSとDSS両方の予後を不良にする点で、MCCの発癌にとってTMEでのTDO2発現がより重要な因子と考えられる。MCCに対する免疫チェックポイント療法の導入でも治療抵抗性MCC群が存在するので、将来はIDO1/TDO2-AhR経路に対する分子標的治療の併用等が予想される。

## 結 論

本研究は、MCCにおける腫瘍細胞またはTMEでのIDO1/TDO2-AhR経路の発現とMCPyV感染や予後との間に相関があることを示唆した最初の報告である。MCCでのIDO1/TDO2-AhR経路の発現を適切に評価することが、この経路に対する分子標的治療に適した患者を選別するのに重要である。