

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	吉田和薫
論文審査担当者	主査 佐々木克典 副査 瀧伸介・駒津光久
論文題目	Clinical outcome of osteosarcoma and its correlation with programmed death-ligand 1 and T-cell activation markers (骨肉腫の臨床成績および programmed death-ligand1, T細胞活性化マーカーとの相関)
(論文内容の要旨)	
<p>【背景と目的】 現在臨床において抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤を用いたがんの治療が行われている。しかし、これらの治療効果はがんの種類によって異なる。この理由の一つとして、がんの種類によって免疫チェックポイント分子の発現の程度やそれらによる T 細胞性免疫の抑制の程度が異なることが想定される。本研究の目的は、骨肉腫の臨床成績と PD-L1、perforin (PRF)、granzyme B (GZMB)、IFNγ 発現の関係を評価することである。</p> <p>【方法】 1995 年から信州大学医学部附属病院整形外科において治療を行った骨肉腫の凍結標本を用いて研究を行った。対象は化学療法を受ける前に検体が採取されており、臨床経過の確認ができるものとした。腫瘍の PD-L1、PRF、GZMB、IFNγ 発現を qPCR で測定し、各項目相互の関係を相関分析で評価した。健常成人の腸骨海綿骨をコントロールとし、その数値を cut off 値として高発現群および低発現群に群分けを行った。転移および死亡をエンドポイントとしたカプランマイヤー曲線を作成し、ログランク解析を行うことで臨床成績との関連について検証した。</p> <p>【結果】 対象となる検体は 19 例であった。年齢は 6 から 77 歳(24.7\pm19.8)であり、女性 6 例、男性 13 例だった。部位は大腿骨 13 例、脛骨 2 例、腓骨 2 例、上腕骨 2 例だった。初診時の転移を 10 例に認めた。術前化学療法は有効 12 例、無効 6 例であった。相関分析では、GZMB、PRF、IFNγ は有意に正の相関をしていた。PD-L1 とそれぞれの T 細胞活性化マーカーも有意に正の相関をしていた。PD-L1 高発現群は有意に早期に転移を起こしていた。GZMB 及び PRF の高発現群は全生存率が有意に高かった。</p> <p>【考察】 本研究では骨肉腫の臨床検体を用いて PD-L1 および T 細胞活性化マーカーの遺伝子発現を評価した。T 細胞活性化マーカーと PD-L1 が正の相関をしていた。IFNγ が腫瘍の PD-L1 発現を増強することが報告されており、今回の結果は T 細胞の活性化による PD-L1 の発現上昇が関与していると考えられる。骨肉腫の臨床成績に関して、PD-L1 高発現では肺転移が起りやすいことが分かったが、これは過去の他の癌腫における報告と一致するものである。また、T 細胞活性化マーカーが高発現している群では全生存率が良いことが分かった。本研究の結果は抗 PD-1 抗体による T 細胞の再活性化が骨肉腫の予後を改善する可能性を示唆している。</p> <p>【結論】 骨肉腫の臨床成績と PDL1, perforin, granzyme B, IFNγ 発現の関係を初めて明らかにした。本研究は、骨肉腫における抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体の治療の適応とその効果の予測に重要な情報を提供する。</p>	