

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(栗山 健吾) 印

(学位論文のタイトル)

Uptake of positron emission tomography tracers reflects the tumor immune status in esophageal squamous cell carcinoma

(FDG-PET, FAMS-PETを利用した食道扁平上皮癌における局所腫瘍免疫状態の評価)

(学位論文の要旨)

【背景】

食道癌は世界のがん死亡数において第6位であり、本邦では90%以上が扁平上皮癌である。外科治療、化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われているが、治療成績は十分でない。近年免疫チェックポイント阻害剤が様々な癌種で使用され、治療成績の向上に寄与している。食道癌においても2020年3月より抗PD-1抗体であるNivolumabが保険収載となり、進行再発食道癌に対する2次治療以降に使用されている。免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測するバイオマーカーとして癌部PD-L1発現が注目されているが、侵襲的な腫瘍採取が必要であり、低侵襲かつ有効なバイオマーカーの同定が必要である。

癌部PD-L1高発現かつ免疫細胞浸潤が豊富な腫瘍はhot tumorと呼ばれ、免疫チェックポイント阻害剤感受性が高いことが報告されている。癌部PD-L1発現や免疫細胞浸潤など局所腫瘍免疫状態の制御において癌組織の糖/アミノ酸代謝が重要な働きを持つことが報告されているが、臨床においてはFDG-PET、FAMS-PETにより非侵襲的に腫瘍内の糖/アミノ酸代謝を評価することが可能である。本研究では、食道扁平上皮癌におけるPD-L1発現、腫瘍浸潤リンパ球と糖/アミノ酸代謝の関連を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2008-2011年の期間において、術前にFDG-PET、FAMS-PETが実施された食道扁平上皮癌41症例を対象とし、切除標本の免疫組織化学染色を行った。本研究では、癌部PD-L1高発現かつ腫瘍浸潤CD8+リンパ球陽性症例をhot tumorと定義した。

<検討①>癌部PD-L1発現、CD8+リンパ球浸潤、hot tumorと臨床病理学的因子、GLUT1（糖トランスポーター）、LAT1（アミノ酸トランスポーター）、Ki-67、CD34発現との関連を検討した。

<検討②>癌部PD-L1発現、CD8+リンパ球浸潤、hot tumorと予後との関連を検討した。

<検討③>癌部PD-L1発現、CD8+リンパ球浸潤、hot tumorとFDG-uptake、FAMS-uptakeとの関係を解析した。

<検討④>単変量解析を行い、hot tumorを予測する因子を検索した。

【結果】

<検討①>癌部におけるPD-L1は非癌部と比較し発現が亢進していた。PD-L1高発現症例（53.7%）は壁深達度（ $P = 0.028$ ）、ステージ（ $P = 0.041$ ）、CD8+リンパ球浸潤（ $P < 0.001$ ）、GLUT1高発現（ $P < 0.001$ ）、LAT1高発現（ $P = 0.006$ ）、Ki-67（ $P = 0.009$ ）、CD34高発現（ $P < 0.001$ ）と有意に関連していた。

<検討②>癌部PD-L1低発現 vs 高発現 ($P = 0.34$)、CD8+リンパ球低発現 vs 高発現 ($P = 0.67$)、hot tumor vs others ($P = 0.88$)のいずれの2群間比較においても、全生存率に有意差を認めなかった。

<検討③>FDG-PETの平均SUVmax値はPD-L1低発現群：高発現群 = 5.1 : 10.8 ($P = 0.008$)、CD8+リンパ球低発現群：高発現群 = 6.7 : 11.1 ($P = 0.063$)、hot tumor : others = 11.3 : 6.7 ($P = 0.057$)であった。FAMT-PETの平均SUVmax値はPD-L1低発現群：高発現群 = 1.2 : 3.0 ($P < 0.001$)、CD8+リンパ球低発現群：高発現群 = 1.7 : 3.1 ($P = 0.012$)、hot tumor : others = 3.0 : 1.8 ($P = 0.028$)であり、PD-L1高発現群、CD8+リンパ球高発現群、hot tumor群においてそれぞれFDG-uptake、FAMT-uptakeが亢進していた。

<検討④>FAMT-PETのSUVmax値がhot tumorを予測する唯一の因子であった ($P = 0.02$)。

【考察】

FDGおよびFAMTの集積が高い食道癌において、GLUT1およびLAT1が高発現していることを我々は過去に報告している。LAT1は細胞内にアミノ酸を取り込む際にmTORの活性化を介してHIF1 α を安定化させることが報告されているが、HIF1 α の代表的な下流遺伝子にPD-L1がありその発現調節に関与しているため、FAMT高集積症例においてPD-L1高発現となる可能性が考えられた。さらにHIF1 α によりGLUT1発現も亢進するため、FDG高集積症例においてもPD-L1高発現となると考えられた。

免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測マーカーとして、今回検討したPD-L1発現の他にもTumor mutation burdenやIFN- γ signatureなどが報告されているが、いずれも組織採取が必要であり侵襲的処置を必要とする。今回検討したFDG-PET、FAMT-PETは非侵襲的に評価を行うことが可能であり、患者にかかる負担は少ない。さらにPETで腫瘍の免疫状態を評価することが可能ならば、切除標本による免疫状態評価とは違って免疫チェックポイント阻害投与直前の免疫状態評価が可能となり、より鋭敏にその治療効果を予測することができるかもしれない。

【結語】

糖/アミノ酸取り込みが亢進した食道扁平上皮癌でPD-L1発現、CD8+リンパ球浸潤が亢進していた。FDG-PET、FAMT-PETを利用した腫瘍免疫状態の評価により、免疫チェックポイント阻害剤高感受性患者を予測できる可能性がある。