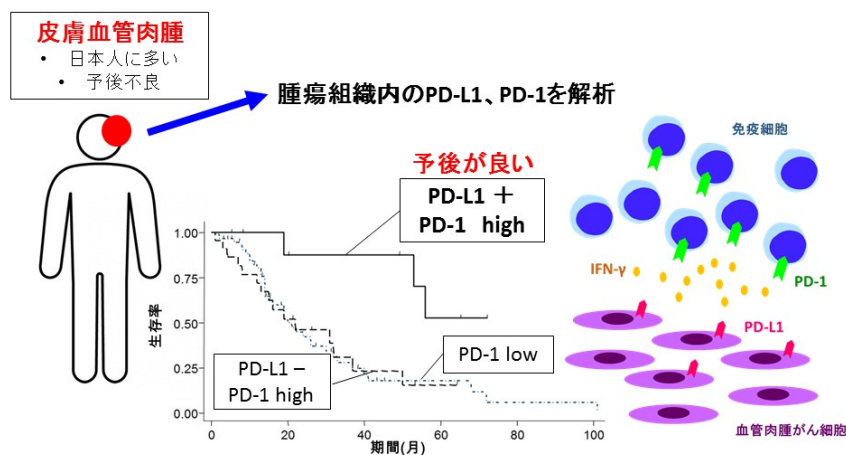


難治性の肉腫、新薬が効く可能性 ～血管肉腫では PD-1/PD-L1 の発現と予後が相関する～

概要

京都大学大学院医学研究科の大塚篤司院内講師、本田由貴大学院生、椛島健治教授らは、難治性の肉腫である皮膚血管肉腫において、がん細胞が PD-L1 分子を発現しており、かつ多くの免疫細胞が PD-1 分子を発現している患者さんの予後が比較的良いということを確認しました。本成果は国際科学誌 *Oncoimmunology* 誌に掲載されました。



1. 背景

血管肉腫は高齢者の頭部などに発症する悪性腫瘍の一つで、その治療には手術や抗がん剤、放射線などが行われてきました。しかしながら5年生存率は10%程度と難治で、予後の非常に悪い疾患であるため、新たな治療法の開発が望まれてきました。

これまでの研究によって、様々な悪性腫瘍において、がん細胞に対する免疫反応である「がん免疫」が病気の進展に関与していることがわかってきました。その一つが、「PD-1/PD-L1 分子」です。悪性黒色腫や肺癌などでは、これらの分子が腫瘍の進展に関与していることが知られており、この分子の作用をブロックすることのできる、「抗 PD-1 抗体」（一般名ニボルマブ、商品名オプジーボ）が治療効果を示してきました。

しかしながら、皮膚血管肉腫については、この「PD-1/PD-L1 分子」がどのように病気の進展に関与しているかはわかっていません。この関与が解明されれば、「抗 PD-1 抗体」が効果を示す可能性が示唆され、皮膚血管肉腫における新たな治療法として期待できます。

2. 研究手法・成果

われわれは、患者さんの腫瘍細胞が PD-L1 分子を発現しているか、免疫細胞が PD-1 分子を発現しているかを免疫組織化学染色という手法を用いて調べました。106 人の患者さんのうち、30%で腫瘍細胞が PD-L1 陽性で、18%で PD-1 を発現している免疫細胞が多く浸潤していることがわかりました。それらの分子と患者さんの予後との相関関係を分析したところ、多くの免疫細胞が PD-1 を発現し、それに加えて腫瘍細胞が PD-L1 を発現している患者さんは、そうでない患者さんに比べて予後がいいことがわかりました。

また、腫瘍組織から採取し、培養してできた「血管肉腫細胞株」を用いた試験管内の実験から、血管肉腫の腫瘍細胞の PD-L1 分子発現が、活性化した免疫細胞の産生するインターフェロンというサイトカインの影響を受けていることがわかりました。さらに、免疫組織化学染色の結果、PD-1 を発現した免疫細胞が PD-L1 陽性の腫瘍細胞周囲に集まっていること、そして PD-L1 陽性の腫瘍細胞のまわりにはインターフェロンが分泌されていることがわかりました。

これらの結果から、血管肉腫の進展には「PD-1/PD-L1 分子」が関連していることが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の発見より、血管肉腫において抗 PD-1 抗体を投与することによって、腫瘍周囲にある PD-1 を発現した免疫細胞に作用し、抗腫瘍効果を示す可能性が示唆されました。

今後、血管肉腫に対して抗 PD-1 抗体が効果を示すか確認するための医師主導型治験を予定しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は科学技術振興機構 PRESTO、日本医療研究開発機構の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Infiltration of PD-1-positive cells in combination with tumor site PD-L1 expression is a positive prognostic factor in cutaneous angiosarcoma

著者：Yuki Honda, Atsushi Otsuka, Sachiko Ono, Yosuke Yamamoto, Judith A Seidel, Satoshi Morita, Masahiro Hirata, Tatsuki R. Kataoka, Tatsuya Takenouchi, Kazuyasu Fujii, Takuro Kanekura, Yuko Okubo, Kenzo Takahashi, Teruki Yanagi, Daichi Hoshina, Hiroo Hata, Riichiro Abe, Taku Fujimura, Takeru Funakoshi, Koji Yoshino, Mamiko Masuzawa, Yasuyuki Amoh, Ryota Tanaka, Yasuhiro Fujisawa, Tetsuya Honda, and Kenji Kabashima

掲載誌： *Oncimmunology*