



Analysis of expression of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) and BRAFV600E mutation in thyroid cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-04-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 関野, 瑞希 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000307

論文内容要旨

しめい 氏名	せきの みずき 関野 瑞希
学位論文題名	Analysis of expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and <i>BRAF</i> ^{V600E} mutation in thyroid cancer (甲状腺癌における Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)発現と <i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異の検討)
<p>【目的】 Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)は、T細胞表に発現するPD-1との結合によってT細胞性抗腫瘍免疫を阻害し、癌細胞増殖をきたす。PD-L1は様々な腫瘍において発現が亢進し、予後不良との関連や抗腫瘍療法への抵抗性の増加が報告されている。甲状腺癌においても臨床病理学的因子や予後との関連が示唆されている。また、<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異は甲状腺癌の進行に影響することがわかっている。今回、甲状腺癌におけるPD-L1の発現と<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異の有無、および細胞性免疫や液性因子との関連を調べ、抗PD-L1抗体薬での治療の有効性を予測する因子を検討した。</p> <p>【方法】 初発の甲状腺癌33症例を対象とした。甲状腺癌臨床検体を用いてPD-L1発現と<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異およびCD8発現を免疫組織学的染色法で調べ、臨床病理学的因子や予後との関連を調べた。</p> <p>【結果】 免疫組織学的染色の結果、PD-L1は23例(69.7%)に発現を認めた。甲状腺未分化癌におけるPD-L1陽性率は3.36% (range 0-10.12)であり、他の組織型と比べて高い傾向が見られた。PD-L1発現と臨床病理学的因子の検討では、炎症性マーカーの一つであるStimulation index値の低下と有意に相関した(p=0.046)。<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異は23症例(69.7%)で確認され、<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異がある症例ではPD-L1発現が有意に多かった(p=0.047)。また、CD8+発現が亢進しているとPD-L1発現が有意に多かった(p=0.003)。その他、PD-L1発現と、年齢、性別、Stage、腫瘍径、深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、遠隔転移の有無、慢性甲状腺炎や再発の有無について統計学的に有意差は認められなかった。単変量および多変量解析から、<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異がある患者は良好な予後と有意に関連していた(p=0.022)。サブ解析により、PD-L1発現が陰性、CD8+発現が陽性、および<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異がある症例において、良好な無病生存率を示すことが明らかになった。</p> <p>【考察】 PD-L1発現は、<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異の存在やCD8+T細胞の発現を包括的に評価することで、甲状腺癌患者の予後指標となることが明らかになった。特に甲状腺未分化癌の患者において、免疫チェックポイント阻害薬で効果が得られる患者を特定できる可能性があることを示唆した。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和 2年 1月 30日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

せきの みずき

氏 名 関野 瑞希

所 属 医学部 甲状腺内分泌学講座

学位論文題名

Analysis of expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and *BRAF*^{V600E} mutation in thyroid cancer.

免疫応答性を制御する PD-L1 は、甲状腺癌を含め様々な腫瘍において発現が亢進し、予後不良や薬物療法抵抗性との関連が報告されている。また、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異は甲状腺癌の進行に影響することが知られている。本研究では甲状腺癌における PD-L1 の発現と *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異の有無、細胞性免疫や液性因子との関連を包括的に評価し、臨床病理学的因子との相関性や予後指標としての有用性を検討した。

PD-L1 発現は 13 例 (39.4%) に陽性で、臨床病理学的因子との相関解析では、炎症性マーカーの一つである Stimulation index 値の低下と有意な相関を認めた ($p=0.046$)。 *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異は 24 症例 (72.7%) で確認され、 *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異がある症例では PD-L1 陽性発現が有意に多かった ($p=0.047$)。また、CD8+ 発現の亢進と PD-L1 陽性発現は有意に相関した ($p=0.003$)。年齢、性別、Stage、腫瘍径、深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、遠隔転移の有無、甲状腺ホルモンや自己抗体値、および液性・細胞性免疫を示す値は、PD-L1 発現と統計学的に有意な関連は認められなかった。単変量および多変量解析から、 *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異の存在 ($p=0.022$) と低 CPR 値 ($p=0.039$) であることは、良好な予後を示す予後因子となることが示された。

令和 2 年 1 月 6 日に開催された学位論文審査会で研究成果が報告された。審査会では、I 期—IV 期が混在した状態で予後解析をする妥当性、ATC, FTC, MTC といった予後も生物学的特性も全く異なる組織型が一般的な PTC と混在して解析されている点、予後解析における少数患者群の扱いやアウトカム定義の妥当性、末梢血での MDSC などの検討項目と局所での PD-L1 などの相関性を検証する妥当性、結果を解釈する上での想定メカニズムなど様々な検討課題が上げられた。申請者はその後、指摘事項それぞれに追加解析や修正をおこない、最終的には博士課程研究論文として十分な新規性、重要性、妥当性を有するものとなった。以上から、本論文は本学医学博士授与に値するものと判断した。

論文審査委員	主査	佐治	重衡
	副査	三村	耕作
	副査	吉本	由哉
学外評価者	光武	範史	