



Immune escape mechanism behind resistance to anti-PD-1 therapy in gastrointestinal tract metastasis in malignant melanoma patients with multiple metastases

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2025-09-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 伊藤, 美郷 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2002441

論文内容要旨

しめい 氏名	いとう みさと 伊藤 美郷
学位論文題名	Immune escape mechanism behind resistance to anti-PD-1 therapy in gastrointestinal tract metastasis in malignant melanoma patients with multiple metastases. (多発性転移を伴う悪性黒色腫患者の消化管転移巣における抗 PD-1 療法への抵抗性に関する免疫逃避機構について)
<p>【はじめに】免疫チェックポイント阻害薬を用いた免疫療法は、近年のがん治療の主流となっており、特に抗 PD-1 療法は悪性黒色腫を含む様々な悪性腫瘍の治療として承認されている。しかし、悪性黒色腫患者の約 30%で抗 PD-1 療法に対する耐性が生じ(一次耐性)、抗 PD-1 療法に最初に反応した症例のうち約 25%は後に抵抗性を示すようになる(獲得耐性)。抗 PD-1 療法への抵抗性に関する免疫逃避機構は解明されていないが、同治療法の有効性の向上にはその解明が重要である。</p> <p>【対象と方法】悪性黒色腫の全身性多発性転移に対し抗 PD-1 療法を施行中に、消化管転移巣が出現し、それに対し外科的切除を施行した 4 人の患者を対象とした。消化管転移以外の転移巣が消失または制御されていた。これらの患者から採取された原発巣および消化管転移巣の外科的切除標本を用いて検討を行った。免疫染色を行い、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞数、腫瘍細胞での HLA classI および抑制性免疫チェックポイントリガンドの発現、リンパ球での免疫チェックポイント受容体の出現、腫瘍細胞での癌抗原の発現を原発巣と消化管転移巣それぞれで評価した。さらに、組織間質中の IFN-γ および TGF-β シグナル伝達経路の状態を評価した。</p> <p>【結果】腫瘍細胞における HLA classI 発現の減弱、PD-L1(PD-1 経路のリガンド)の発現消失、他の免疫抑制性チェックポイントリガンド(CD155, TGIT 経路のリガンド; CEACAM-1, TIM-3 経路のリガンド)の出現や発現増強を認め、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞数は減少していた。また、TGF-β シグナル伝達の重要因子である p-Smad3 および間質細胞での VCAN を評価し、間質 VCAN の IHC スコアと p-Smad3 発現腫瘍細胞の頻度が全症例で増加していた。</p> <p>【考察】細胞傷害性 T 細胞(CTL)は、腫瘍抗原由来ペプチドと腫瘍細胞上の HLA classI の複合体を介して腫瘍細胞を認識するため、HLA classI 発現の減弱は抗 PD-1 療法に対する耐性の特徴である。本研究では、全症例の消化管転移巣で HLA classI の減弱を認め、CTL が腫瘍抗原を認識不能であったことが示された。また、HLA classI および PD-L1 発現には IFN-γ が主要な活性化因子であり、p-STAT1 が IFN-γ シグナル伝達の重要因子であることはよく知られているが、近年、腫瘍環境中の TGF-β が悪性黒色腫の HLA classI 発現の減弱を誘導することが報告されている。本研究では消化管転移巣において間質 VCAN の IHC スコアと p-Smad3 発現腫瘍細胞の頻度が全症例で増加しており、間質の TGF-β が腫瘍細胞の HLA classI 発現の減弱を誘導している可能性があることが示唆された。</p> <p>【結語】本研究により、悪性黒色腫の消化管転移巣における抗 PD-1 療法への抵抗性には、腫瘍細胞における HLA classI 発現の減弱と PD-1 経路以外の抑制性免疫チェックポイント経路のリガンドの発現が関与していることが示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。