

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17153

研究課題名（和文）子宮頸癌の化学放射線療法におけるPD-L1とCD8陽性T細胞の動態研究

研究課題名（英文）Dynamics in the expression of programmed death ligand 1 and cluster of differentiation 163 in the tumor microenvironment of uterine cervical cancer

研究代表者

宮田 裕作（Miyata, Yusaku）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60647816

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は子宮頸癌の放射線療法における免疫動態を調査するため、根治的放射線療法を完遂した子宮頸癌患者を、治療開始後2年以内の再発・転移の有無によって治療失敗群と成功群に分類し、採取した子宮頸部のTMEにおける免疫関連分子の発現率の群間差と、発現率の予後への影響を評価した。結果、小線源治療中におけるPD-L1とCD163の発現率に群間差が生じ、PD-L1とCD163の発現率が2年無増悪生存率に関係していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸癌に対する根治的放射線療法において、腫瘍免疫抑制分子の一つであるPD-L1と、腫瘍増大に関わるM2マクロファージの代表マーカーであるCD163に注目した治療法の開発に貢献する結果となった。

研究成果の概要（英文）：This study investigated changes in the immunity of the tumor microenvironment (TME) during standard radical RT for cervical cancer and determined whether these changes affect prognosis. Twenty-six patients who had completed radical RT for cervical cancer were categorized into the following two groups according to whether the cancer recurred and/or metastasized within 2 years after the start of treatment, and we assessed immunohistological marker between two groups and assessed its effect on prognosis. The expression levels of PD-L1 and CD163 in the TME in the treatment success group were lower than those in the treatment failure group at the midpoint during brachytherapy, and the 2-year progression-free-survival (PFS) rate depended on the expression levels of PD-L1 and CD163. The expression rates of CD163 and PD-L1 in the TME during brachytherapy were related to treatment response and the 2-year PFS.

研究分野：婦人科癌に対する放射線治療

キーワード：子宮頸癌 放射線治療 高線量率密封小線源治療 PD-L1 CD163 腫瘍微小環境

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

放射線療法はがん細胞を破壊して免疫系を賦活する一方で、腫瘍微小環境 (TME) の免疫を抑制することが知られている。子宮頸癌の標準的な放射線療法 (根治的放射線療法) では、体外照射と小線源治療の二つの異なる照射法を順次組み合わせるが、これらの照射法がどのように腫瘍免疫に影響するかは十分に解明されていない。

### 2. 研究の目的

根治的放射線療法を施行した頸癌患者において、治療中の TME における、治療効果別の腫瘍関連免疫の経時的な変化と、免疫の変化による予後への影響を調査した。

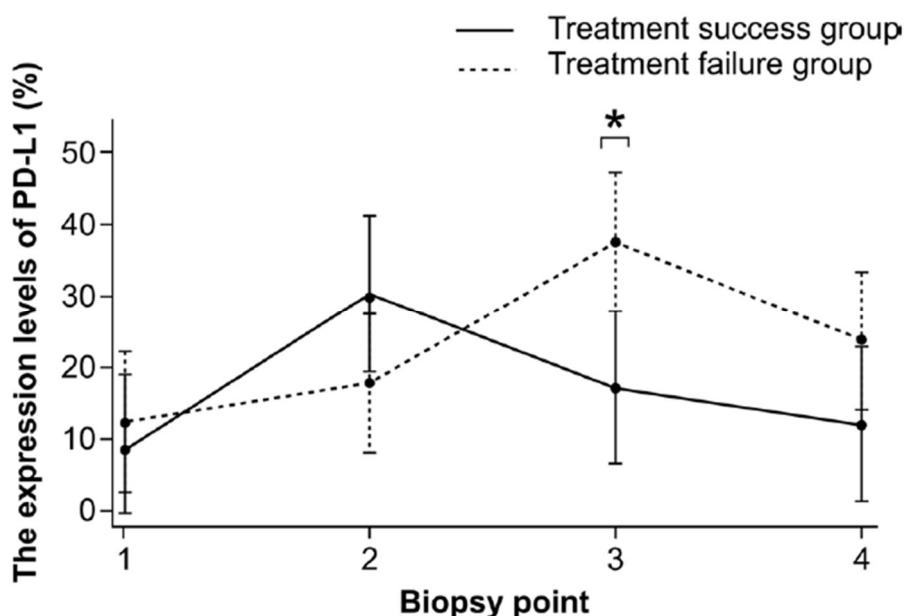
### 3. 研究の方法

根治的放射線療法を完遂した頸癌患者 26 名を、治療開始後 2 年以内の再発・転移の有無によって治療失敗群 (n=14) と成功群 (n=12) に分類し、治療前、体外照射のみ (小線源治療直前)、小線源治療期間中の中間時点、治療後 3 か月以内の 4 時点において、子宮頸部の TME における PD-1, PD-L1, CD8, CD68, CD163, FoxP3, HIF1- の発現率の群間差と、各分子発現率の予後への影響を評価した。

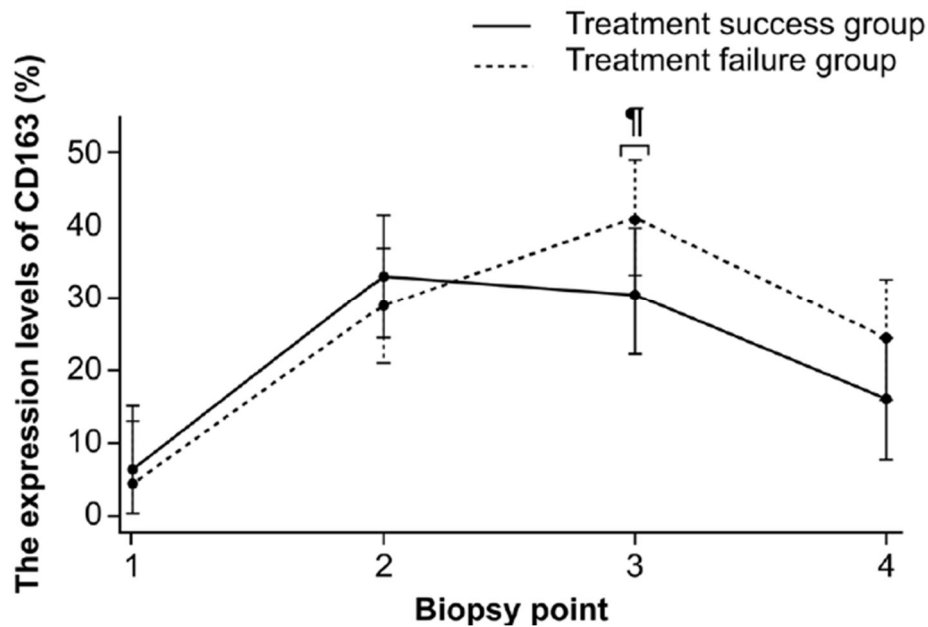
### 4. 研究成果

小線源治療中における PD-L1 と CD163 の発現率に群間差が生じ ( $p < 0.01$ ,  $p = 0.08$ ), PD-L1 と CD163 の発現率が 2 年無増悪生存率に関係していた ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.02$ )。子宮頸癌に対する根治的放射線療法、特に局所の放射線強度の強い小線源治療の腫瘍免疫への影響において、腫瘍免疫抑制分子の一つである PD-L1 と、腫瘍増大に関わる M2 マクロファージの代表マーカーである CD163 に注目した治療法の開発に貢献する結果となった。

#### 【PD-L1】



【CD163】



【多変量解析における2年累積無増悪生存率の予測因子】

Variables	Multivariate analysis		
	HR*	95% CI	p-value
PD-1 expression levels	1.18	(0.68, 2.05)	0.56
PD-L1 expression levels	1.03	(1.00, 1.07)	0.04
CD8 expression levels	1.13	(0.97, 1.32)	0.13
CD68 expression levels	1.03	(0.99, 1.06)	0.19
CD163 expression levels	1.06	(1.01, 1.10)	0.02
FoxP3 expression levels	1.24	(0.67, 2.30)	0.49
HIF-1α expression levels	1.00	(0.97, 1.03)	0.89

These data were adjusted for age, EBRT dose at the external os, and HDR-ICBT dose at the external os

*PFS* progression-free survival, *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval, *PD-L1* programmed death ligand 1, *EBRT* external-beam radiation therapy, *HDR-ICBT* high-dose-rate intracavity brachytherapy

\*HR was calculated as an increase in one unit of expression level

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyata Yusaku, Ogo Etsuyo, Abe Toshi, Hirata Hideki, Tsuda Naotake, Ushijima Kimio, Kawahara Akihiko, Akiba Jun, Obara Hitoshi, Kakuma Tatsuyuki	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Dynamics in the expression of programmed death ligand 1 and cluster of differentiation 163 in the tumor microenvironment of uterine cervical cancer: a single-center retrospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-023-02230-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮田裕作
2. 発表標題 子宮頸癌の腫瘍微小環境におけるPD-L1とCD163の放射線療法に伴う発現動態
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusaku Miyata
2. 発表標題 Dynamics in the expression of programmed death ligand 1 and cluster of differentiation 163 in the tumor microenvironment of uterine cervical cancer
3. 学会等名 International Gynecologic Cancer Society Annual Global Meeting 2024（国際学会）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------