

令和元年5月18日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19975

研究課題名(和文) 胸腺腫の病態解明と治療への応用

研究課題名(英文) Investigation of the molecular behavior and the therapeutic strategy regarding thymoma

研究代表者

羽切 周平 (Hakiri, Shuhei)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：40647476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：PD-L1(Programmed death ligand 1)は様々な癌腫で予後不良と考えられ、我々は胸腺腫患者においてPD-L1発現が予後因子として有用か調査した。2004～2015年に切除した81例の胸腺腫患者において、PD-L1発現を切除検体を免疫組織染色して1%以上のPD-L1発現を陽性、それ以下を陰性と評価してPD-L1発現と臨床組織的な関係を調査した。その結果、PD-L1は22患者(27%)で陽性で、59患者(73%)で陰性だった。PD-L1発現はWHO組織型(B2/3)と、進行期(3-4期)の胸腺腫と有意に相関していた。またPD-L1発現はPET-FDG集積とも関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、PD-1、PD-L1を標的とした免疫チェックポイント阻害剤が各種悪性腫瘍で保険適応となった。胸部外科領域では肺癌において数種類の免疫チェックポイント阻害剤が臨床導入され、進行肺癌に対する治療の選択肢となり、これまでの大規模臨床試験において、肺癌のPD-L1発現が予後不良で、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果にも影響を及ぼす可能性が示唆された。一方で稀少な悪性腫瘍である胸腺腫で免疫治療に関する報告は少ない。本研究において我々は胸腺腫におけるPD-L1発現と臨床組織的な特徴、予後との関係を調べ、胸腺腫に対する免疫チェックポイント阻害剤を用いた新たな治療戦略の基礎データを示した。

研究成果の概要(英文)：Programmed death ligand 1 (PD-L1) is reportedly expressed in various malignancies and is considered a prognostic factor. We attempted to reveal the usefulness of the PD-L1 expression as a prognostic factor in patients with thymoma. Eighty-one patients with thymoma who underwent surgical resection between 2004 and 2015 were retrospectively reviewed. The PD-L1 expression was evaluated by immunohistochemistry and stratified by the proportion of positive tumor cells. Strong membranous reactivity of the PD-L1 antibody in 1% or more of tumor cells was considered positive. The association between the PD-L1 expression and the clinicopathologic features was investigated. The PD-L1 expression was positive in 22 patients (27%) and negative in 59 patients (73%). The PD-L1 positivity was significantly associated with type B2 and B3 thymoma and stage III and IV disease. In addition, PD-L1 positive tumors showed a significantly higher maximum standardized uptake value than PD-L1 negative tumors.

研究分野：胸部外科

キーワード：胸腺腫 胸腺上皮性腫瘍 免疫チェックポイント阻害剤 PD-L1 PD-1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 胸腺腫は正岡 I-III 期例の切除成績は比較的良好ではあるが、ときに局所再発や胸膜播種再発をきたす。これら再発胸腺腫や IV 期胸腺腫などの進行例では、外科切除を含めた集学的治療が行われるが、治療成績は未だ満足がいくものではない。進行胸腺腫に対する有効な治療戦略を確立するため、生物学的特性を解明し、それに基づいた新たな治療戦略の確立が望まれている。しかし、胸腺腫に対する分子生物学的検討は殆んどなされておらず、その病態は現在のところ全く解明されていない。

2) Programmed death 1 (PD-1)や Programmed death ligand 1 (PD-L1)は、肺癌をはじめとした悪性腫瘍の新たな治療薬である免疫チェックポイント阻害薬の標的として認識され、また PD-L1 の発現は肺癌や悪性胸膜中皮腫の予後不良因子と報告されている。一方、胸腺腫を含む胸腺上皮性腫瘍における PD-L1 発現例の特徴や予後についての報告はわずかしかない。

2. 研究の目的

本研究では、胸腺腫における PD-L1 発現とその臨床病理学的特徴を検討し、PD-L1 と予後との関連を解析した。

3. 研究の方法

2004 年~2015 年に切除した胸腺腫症例 131 例中、PD-L1 発現の評価が可能であった 81 例について後ろ向きに検討した。PD-L1 の発現は PD-L1/CD274 Rabbit IgG monoclonal 抗体 (Bioscience) を用いて腫瘍組織を免疫組織染色した。免疫染色は Ventana BenchMark XT (Roche) を用いて行った。2 人の病理医が PD-L1 発現を評価した。PD-L1 発現は PD-L1 の染色範囲 0%を陰性、>1%を陽性とした。PD-L1 発現は Cologne スコアを用いて、6 グループ (<1%、≥1%、≥5%、≥10%、≥25%、≥50%) に分類して判定した。予後解析は術前治療を含む治療開始日を起点として OS、DFS を計算した。観察期間中央値は 36 月 (1-137 月)であった。

4. 研究成果

PD-L1 発現は陽性 22 例 (27%)、陰性 59 例 (73%) で、陽性例と陰性例の年齢中央値 (歳) 55 対 61、男/女比 15 / 7 対 26 / 33、重症筋無力症合併 7 対 10、最大腫瘍径中央値 (cm) 5.0 対 4.7、R0 切除 22 対 58、導入療法あり 4 対 4 で、いずれも両群に差は認めなかった。一方、組織型 (WHO type A/ AB / B1 / B2 / B3) は 0 / 2 / 1 / 12 / 7 対 6 / 27 / 14 / 9 / 3 ($p < 0.001$) で陽性例に B2、B3 が多く、正岡古賀病期 (/ / /) は 2 / 13 / 4 / 3 対 13 / 42 / 3 / 1 ($p = 0.048$) で陽性例に進行例が多かった。(Table1、Fig2)

Table 1. Clinicopathologic Characteristics of Patients With Thymoma

Characteristics	All (N = 81)	PD-L1 Positive (n = 22)	PD-L1 Negative (n = 59)	p Value
Age, years	61 (25-82)	55 (31-76)	61 (25-82)	0.22
Male/female	41/40	15/7	26/33	0.054
Maximum tumor size, mm	50 (18-115)	50 (28-115)	47 (18-107)	0.97
WHO histologic type				<0.001
A/AB/B1	6/29/15	0/2/1	6/27/14	
B2/B3	21/10	12/7	9/3	
MG, present/absent	17/64	7/15	10/49	0.16
SUV _{max} of tumor on FDG-PET	3.5 (1.5-6.9)	4.2 (2.6-6.7)	3.4 (1.5-6.9)	0.026
Masaoka-Koga pathologic stage				0.048
I/II	15/55	2/13	13/42	
III/IV	7/4	4/3	3/1	
Surgical procedure				0.21
Thymectomy/tumorectomy	78/3	22/0	56/3	
Curability				0.54
R0/R1 or 2	80/1	22/0	58/1	
Induction therapy				0.16
None/chemotherapy	73/8	18/4	55/4	

Values are median (range) or number.

FDG-PET = fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography; MG = myasthenia gravis; PD-L1 = programmed death ligand 1; SUV_{max} = maximum standardized uptake value; WHO = World Health Organization.

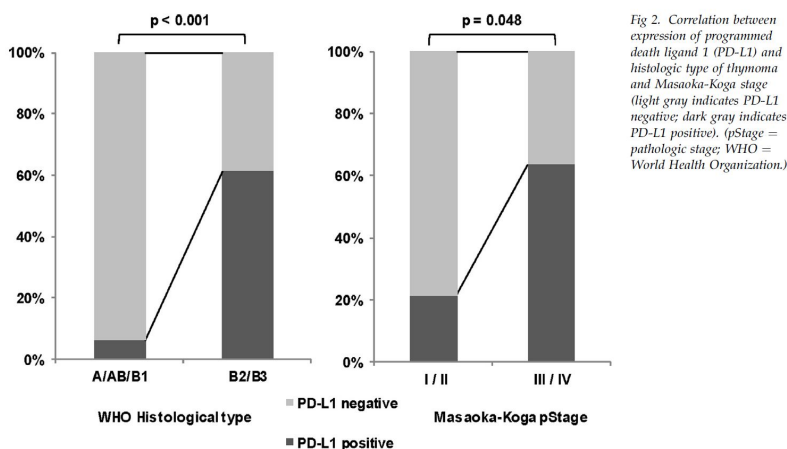


Fig 2. Correlation between expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) and histologic type of thymoma and Masaoka-Koga stage (light gray indicates PD-L1 negative; dark gray indicates PD-L1 positive). (pStage = pathologic stage; WHO = World Health Organization.)

現在までに原病死は両群ともになく、再発は3例(14%)対5例(8.5%)であった。5年生存率(OS;%)78対96、10年OS62対80(p=0.028、Fig4)でPD-L1陽性群は有意に予後不良であった。一方で、5年無再発生存率(DFS;%)88対83、10年DFS88対63(p=0.57、Fig5)で両群間に差は認めなかった。OSに関する多変量解析では、高齢とPD-L1陽性が予後不良な傾向にあったが、有意差は認めなかった(HR=2.44、3.11、p=0.31、0.22、Table2)。またDFSに関する多変量解析でもPD-L1発現は予後不良因子とならなかった(HR=1.48、p=0.59、Table3)。

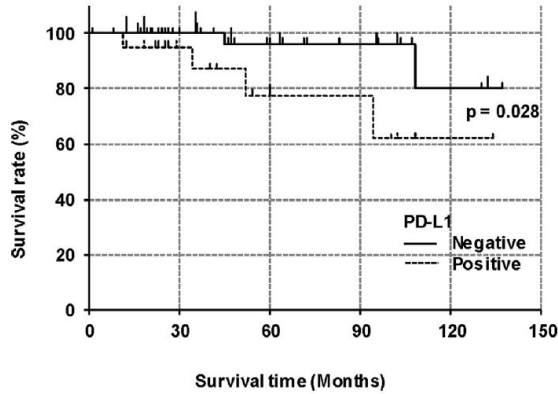


Fig 4. Kaplan-Meier overall survival curves for programmed death ligand 1 (PD-L1) status in thymoma patients: PD-L1 negative (solid line) or PD-L1 positive (broken line).

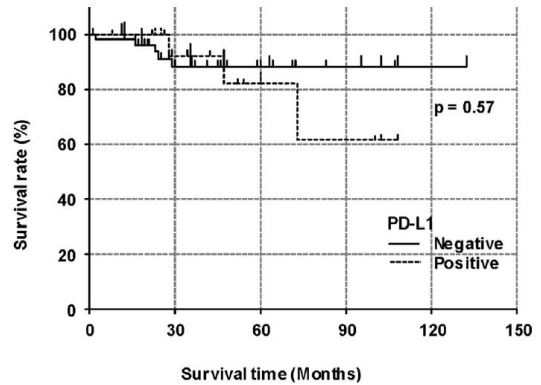


Fig 5. Kaplan-Meier disease-free survival curves for programmed death ligand 1 (PD-L1) status in thymoma patients: PD-L1 negative (solid line) or PD-L1 positive (broken line).

Table 2. Univariate and Multivariate Analyses for Overall Survival of Patients With Thymoma

Variables	No. of Patients	No. of Deaths (%)	Univariate			Multivariate		
			HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value
Age								
<70 years	65	3 (4.6)	1.00			1.00		
≥70 years	16	3 (18.8)	5.47	1.08–27.7	0.04	4.71	0.93–24.0	0.062
Sex								
Male	41	6 (14.6)						
Female	40	0 (0.0)	1.00					
Histology								
A1/AB/B1	50	2 (4.0)	1.00					
B2/B3	31	4 (12.9)	2.44	0.44–13.5	0.31			
Myasthenia gravis								
Present	17	0 (0.0)						
Absent	64	6 (9.3)	1.00					
Masaoka-Koga pStage								
I/II	70	4 (5.7)	1.00					
III/IV	11	2 (18.2)	3.11	0.52–18.8	0.22			
PD-L1								
Positive	22	4 (18.2)	6.02	1.09–33.3	0.04	5.59	0.96–32.7	0.056
Negative	59	2 (3.4)	1.00			1.00		
Curability								
R0	80	6 (7.5)	1.00					
R1/R2	1	0 (0.0)						
Induction therapy								
None	73	5 (6.7)	1.00					
Chemotherapy	8	1 (12.5)	1.51	0.17–13.6	0.71			

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; No. = number; PD-L1 = programmed death ligand 1; pStage = pathologic stage.

Table 3. Univariate and Multivariate Analyses for Disease-Free Survival of Patients With Thymoma

Variables	No. of Patients	No. of Recurrences (%)	Univariate			Multivariate		
			HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value
Age								
<70 years	65	6 (9.2)	1.00			1.00		
≥70 years	16	2 (12.5)	1.68	0.32–8.87	0.54	2.67	0.42–17.2	0.30
Sex								
Male	41	3 (7.3)	0.63	0.15–2.65	0.53	0.51	0.11–2.40	0.39
Female	40	5 (12.5)	1.00			1.00		
Histology								
A1/AB/B1	50	2 (4.0)	1.00			1.00		
B2/B3	31	6 (19.3)	4.43	0.89–22.1	0.07	4.40	0.67–29.0	0.12
Myasthenia gravis								
Present	17	2 (11.8)	1.01	0.20–5.07	0.99			
Absent	64	6 (9.4)	1.00					
Masaoka-Koga pStage								
I/II	70	5 (7.1)	1.00			1.00		
III/IV	11	3 (27.3)	3.40	0.80–14.3	0.10	1.71	0.30–9.88	0.55
PD-L1								
Positive	22	3 (13.6)	1.48	0.35–6.20	0.59	0.51	0.10–2.73	0.43
Negative	59	5 (8.4)	1.00			1.00		
Induction therapy								
None	73	6 (8.2)	1.00			1.00		
Chemotherapy	8	2 (25.0)	2.66	0.53–13.3	0.23	2.87	0.41–19.9	0.29

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; No. = number; PD-L1 = programmed death ligand 1; pStage = pathologic stage.

結論として、我々は胸腺腫における PD-L1 高発現が WHO 分類 B2/B3 と 3/4 進行期胸腺腫に有意に相関していることを明らかにした。加えて、PD-L1 発現が FDG-PET 集積とも相関していることが新たにわかった。しかし、PD-L1 発現自体が胸腺腫患者の独立した予後不良因子とはならなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hakiri S, Fukui T, Mori S, Kawaguchi K, Nakamura S, Ozeki N, Kato T, Goto M, Yatabe Y, Yokoi K.

Clinicopathologic Features of Thymoma With the Expression of Programmed Death Ligand 1.

Ann Thorac Surg. 2019 Feb;107(2):418-424. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.08.037. Epub 2018 Oct 9. (査読あり)

〔学会発表〕(計 2 件)

2018 年 10 月 欧州臨床腫瘍学会学術集会 (ESMO 2018 congress) (ドイツ ミュンヘン)

Hakiri S, Fukui T, Mori S, Kawaguchi K, Nakamura S, Ozeki N, Kato T, Goto M, Yatabe Y, Yokoi K. Clinicopathologic Features of Thymoma With the Expression of Programmed Death Ligand 1.

2017 年 5 月 日本呼吸器外科学会総会 (福岡)

羽切周平、福井高幸、森俊輔、岡阪敏樹、川口晃司、福本紘一、中村彰太、尾関直樹、加藤毅人、谷田部恭、横井香平

「胸腺腫における PD-L1 発現の意義：PD-L1 は予後因子となりうるか？」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：福井 高幸

ローマ字氏名：(FUKUI, Takayuki)

研究協力者氏名：加藤 毅人

ローマ字氏名：(KATO, Taketo)

研究協力者氏名：森 俊輔

ローマ字氏名：(MORI, Shunsuke)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。