

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	荘 所 一 典
主 論 文 題 名				
Multiplexed Spatial Imaging at the Single-Cell Level Reveals Mutually Exclusive Expression of B7 Family Proteins (多重免疫染色による空間解析から示された単一細胞レベルのB7ファミリー分子発現プロファイルとがん免疫微小環境における意義)				
(内 容 の 要 旨)				
転移性尿路上皮癌の治療は化学療法のみという時代が長年続いたが、近年、新規治療薬として抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤が台頭してきた。しかし、既存の免疫チェックポイント阻害剤の効果は限定的で、腫瘍の免疫逃避機構にはPD-1/PD-L1経路以外に多くの経路があると考えられており、次世代免疫チェックポイント阻害剤の開発が待たれる。その新規標的分子として期待されているのが、PD-L1に代表されるB7ファミリーであり、その中でもinhibitory ligandとされるB7-H3、B7-H4、B7-H5は各分子に対する抗体の臨床研究も進んでいる。そこで、本研究ではB7ファミリー分子：B7-H3、B7-H4、B7-H5に着目し、尿路上皮癌（Urothelial carcinoma: UC）における発現プロファイルを評価した。 術前化学療法未施行の42例の筋層浸潤性膀胱癌と92例の初発筋層非浸潤性膀胱癌の手術検体を用いて組織マイクロアレイを作成し、チラミドシグナル増幅法を用いた多重免疫染色で、腫瘍胞巣におけるB7-H3、B7-H4、B7-H5、PD-L1、PD-1、CD8発現を核染色と共に抽出し、シングルセルレベルの①B7ファミリー発現プロファイルの検証、②予後解析、③B7ファミリー陽性の腫瘍細胞から免疫細胞への細胞間距離測定による空間解析を行った。さらに得られた結果から、B7ファミリー分子の発現が免疫チェックポイント阻害剤の治療効果と関連があるか検証した。 UCではB7-H3とB7-H4は主に腫瘍細胞で発現しており、B7-H5は主に免疫細胞での発現が確認された。蛍光7色による組織切片定量解析では、全細胞中のB7-H3、B7-H4、B7-H5陽性率は、B7-H3が最も高く、B7-H5が最も低かった。この内、B7-H3/B7-H4が一部の細胞で共発現しているものの、大部分は相互排他的に発現していた。臨床病理学的因子との検討では、B7-H4高発現がpT2以上、nuclear high gradeと有意に関連していた。予後解析では、B7-H4高発現に加えて、B7-H5高発現が予後不良と有意に関係していたが、多変量解析では、pT2以上と共にB7-H4高発現が予後不良予測の独立因子であった。空間解析では、B7-H3陽性細胞やPD-L1陽性細胞と比較して、B7-H4陽性細胞はCD8陽性細胞から統計学的に最も遠くに存在しており、B7-H4陽性細胞の特徴的なニッチ形成が示唆された。また、B7-H4高発現群では免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示す腫瘍が多かった。 本研究はUCにおけるB7ファミリー分子の発現プロファイルを包括的に評価した。B7-H4高発現は予後不良と関連しており、その背景には腫瘍内における免疫抑制性微小環境の形成が示唆された。				