

学 位 論 文 要 旨

氏 名 森 亘平



論 文 題 目

Expression of membranous CD155 is associated with
aggressive phenotypes and a poor prognosis
in patients with bladder cancer

(膀胱癌患者における膜型 CD155 発現は悪性度と予後不良に関連する)

指 導 教 授 承 認 印

山 村 正 嗣



Expression of membranous CD155 is associated
With aggressive phenotypes and a poor prognosis
in patients with bladder cancer

〔膀胱癌患者における膜型 CD155 発現は
悪性度と予後不良に関連する〕

北里大学医学部泌尿器科学

森 亘平

【背景】

局所進行膀胱癌に対する根治的治療として膀胱全摘術とリンパ節郭清が選択されるが、患者の一部は術後再発を来し、後治療が有効でない場合、不良な転機を辿る。術後予後を予測するバイオマーカーは膀胱癌において広く認知されているものはない。ポリオウイルス受容体として細胞表面に存在する、Cluster of Differentiation155(CD155)は近年、様々な癌細胞においてその発現と悪性度、予後との相関が報告されている。本研究では膀胱癌における CD155 の発現と臨床病理学的因子と生命学的予後を検討し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。

【対象と方法】

1990 年から 2015 年の期間で北里大学病院にて膀胱癌と診断され、膀胱全摘術を施行した 103 例を対象とした。全摘標本の腫瘍部分に免疫組織学的染色法を用いて 2 名の評価者で各検体を評価し、1 視野あたりの陽性細胞の存在割合が 10% 以上の場合を陽性例、10% 未満の場合を陰性例と定義した。CD155 はその局在により腫瘍細胞表面に存在する膜型と腫瘍細胞内に存在する細胞質型に分け、それぞれ別々に検討を行った。臨床病理学的因子として、年齢、性別、腫瘍ステージ、病理学的悪性度、上皮内がん有無、リンパ管または静脈侵襲有無、リンパ節転移有無、術後追加化学療法の有無、救済学療法の有無に関して調査した。また、過去に Programmed Death-Ligand1(PD-L1)の発現に関して検討をおこなった症例については CD155 との発現の相関関係の有無を検討した。生命学的予後に関しては Kaplan-Meier 法を用いて癌特異的生存率と無再発生存率を検討し、Cox 比例ハザード回帰分析を用いて生存期間と臨床病理学的因子との関係を検討した。

【結果】

膜型 CD155 発現は腫瘍ステージ、病理学的悪性度、リンパ節転移有無と相関関係を認めた (各々、 $p=0.04$ 、 0.02 、 <0.01)。一方、細胞質型 CD155 発現と相関関係を持つ臨床病理学的因子は認めなかった。膜型 CD155 陽性症例では有意に癌特異的生存率、無再発生存率が短く (各々、 $p=0.005$ 、 0.0015)、細胞質型 CD155 では有意な差を認めなかった (各々、 $p=0.71$ 、 0.56)。Cox 比例ハザード回帰分析の多変量解析ではリンパ節転移有無のみ独立した予後不良因子であった (癌特異的生存率、無再発生存率で各々、 $p=0.02$ 、 <0.01)。PD-L1 と CD155 発現は膜型、細胞質型ともに認めなかった。

【考察】

本研究により膜型CD155発現が膀胱癌全摘患者において悪性度、生命学的予後と相関することが判明した。一方、細胞質型CD155に関しては有意な相関関係や生命学的因子の対する影響は見られなかった。CD155の免疫腫瘍環境における振る舞いとして免疫抑制作用、腫瘍細胞の移行性促進作用、細胞周期短期化の報告があり、いずれの特徴も腫瘍細胞の悪性化に関わっていると考えられる。現在、そのリガンドであるT-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif domain (TIGIT)に対する抗体が免疫チェックポイントとして注目され、開発が進んでおり、本研究の対象となっている尿路上皮癌においてもその有効性が指摘されており、実用化により既存の抗悪性腫瘍薬で治療効果が得られなかった症例に対しても予後改善が期待される。

【結語】

膀胱癌における膜型 CD155 発現は悪性度と生命予後不良に関連し、術後予後の指標となり得る。バイオマーカーとしてのみならず、免疫チェックポイント治療の標的因子としても注目されており、本研究が膀胱癌患者予後の改善の一助となることを期待する。