

次世代シーケンサーを用いたメルケル細胞癌における腫瘍免疫応答の解明

名古屋市立大学大学院医学研究科

加齢・環境皮膚科学 講師 中村 元樹

1. 研究の背景・目的

メルケル細胞癌は高齢者の頭部、顔面に好発する、典型的には紅色ドーム状を呈する稀な皮膚悪性腫瘍である。本邦における疫学調査によると、発症年齢は70歳以上が73.1%で、頭頸部原発が78.9%を占める¹。一般的に局所再発率は33～36%、所属リンパ節転移は41～55%、遠隔転移は18～35%と、転移、再発が多く悪性度が高いとされ、進行期の5年生存率は0～18%である²。しかし一方で、メルケル細胞癌はその悪性度の高さにも関わらず、自然消退する症例があることが知られる。1986年のO'RourkeとBellの報告³以降、自然消退例がいくつも報告されており、臨床においても実際にある程度の頻度で目にする。自然消退の割合は1.7～3.0%とされ⁴、この割合は他の固形癌と比べ優位に多いが、そのメカニズムは不明なままである。

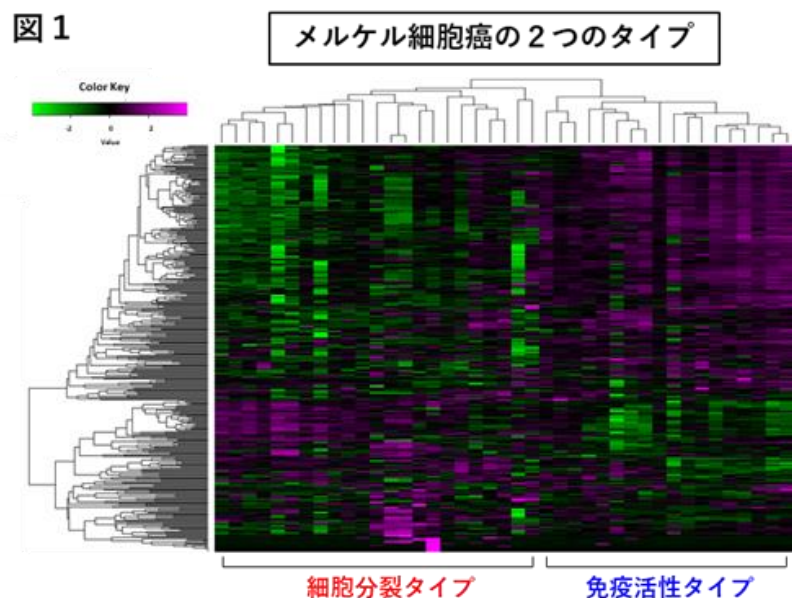
2. 研究の対象ならびに方法

我々は、当院および関連施設と、後述する9つの協力医療機関より集められた、メルケル細胞癌のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本、合計71症例・90サン

プルを用いて、各種免疫学的染色を行い、腫瘍に浸潤する免疫担当細胞の組成を調べるとともに、PD-L1 を含む免疫学的因子と予後との相関を調査した。さらにホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本から RNA、DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いた解析により、腫瘍及び浸潤免疫細胞の発現する因子を詳細に解析し、メルケル細胞癌における腫瘍免疫のメカニズムの解明を目指した。

3. 研究結果

次世代シーケンスの結果、MCC サンプルは「免疫活性型」と「細胞分裂型」の2つのタイプに分類された(図1)。「免疫活性型」は「細胞分裂型」よりも良好な予後を示した。解析の結果、「細胞分裂型」では、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) 遺伝子の



の発現が有意に上昇していることが分かった。395 の遺伝子のうち、G6PD の発現は、経過中のリンパ節転移や遠隔転移の有無と相関し、PD-L1 の発現と負の相関を示した。また、G6PD の免疫組織化学的染色は、疾患特異的生存率と相関し、PD-L1 の発現と比較して同一患者内での不均一性が少なかった。G6PD 活性は、血中血清検査でも測定することができ、検出値はがんのステージが進行するにつれて有意に増加し、治療後には有意に減少した。

4. 考察

G6PD は、免疫組織化学的および血清検査で検出可能な予後マーカーとして有用であり、腫瘍の免疫活性、PD-L1 発現レベルと負の相関を示した。このことより、G6PD は PD-L1 阻害薬を含む免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果予測にも有用であるかも知れない。実際に ICI を使用した症例について、他施設共同前向きコホート研究を

計画し、既に倫理委員会の承認を得ている。

5. 文献

1. Ono T, et al, Excerpta Medica International Series 1187, 2000
2. Schadendorf D, et al. Eur J Cancer, 2017
3. O'Rourke MG & Bell R, J Dermatol Surg Oncol. 1986
4. Sais G, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002

6. 論文発表

45th JSID (The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology) 口演 (Plenary session) 2020年12月、
第36回日本皮膚悪性腫瘍学会 口演 2021年1月