



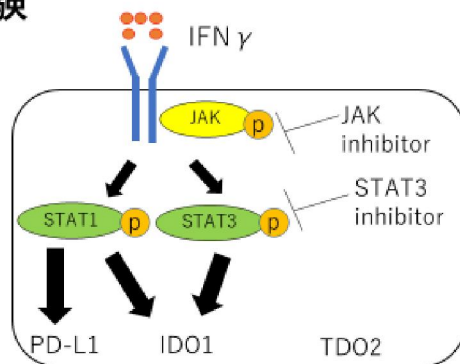
Association of PD-L1 and IDO1 expression with JAK-STAT pathway activation in soft tissue leiomyosarcoma

軟部平滑筋肉腫における PD-L1 および IDO1 の発現と JAK-STAT 経路の活性化との関連性の検討

J Cancer Res Clin Oncol. 2021 May;147(5):1451-1463. doi: 10.1007/s00432-020-03390-9. Epub 2020 Sep 20.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32951108/>

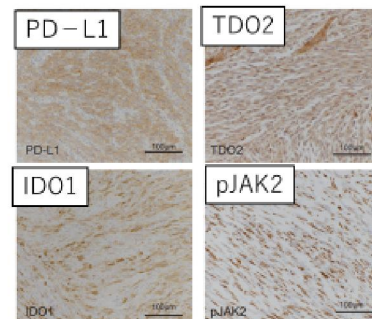
細胞株実験



IFN γ 刺激で IFN γ -JAK-STAT 経路が活性化し、IDO1, PD-L1 が発現する

結果に差異：IFN γ 以外の微小環境の影響？

病理検体



- PD-L1(23%)、IDO1(59%)の発現を認める
- PD-L1発現例は、pJAK2高発現の傾向を示すが有意でない
- IDO1発現とpJAK2発現に有意な相関はない

抗PD-1薬, IDO1阻害薬による単剤療法ではなく、TDO2やJAK-STAT経路の阻害との併用が軟部平滑筋肉腫の新たな治療標的となる可能性が示唆された。

【背景】 Programmed death ligand 1 (以下 PD-L1) や indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (以下 IDO1)、Tryptophan 2,3-dioxygenase (以下 TDO2) はがん腫瘍免疫抑制因子として知られており、様々ながん腫でこれらの機構阻害を利用した治療薬が開発されている。軟部平滑筋肉腫における、PD-L1、IDO1、TDO2 の発現の臨床病理学的特徴やその制御機構としての JAK-STAT 経路との関係は分かっていない。

【対象と方法】公開データベース上の軟部平滑筋肉腫、53 症例の RNA-seq、ゲノムシーケンズデータを用い、PD-L1、IDO1、JAK2 の遺伝子増幅、変異の有無を解析した。また、軟部平滑筋肉腫切除検体 69 例のパラフィン包埋組織切片を対象として、免疫染色化学法にて、PD-L1、IDO1、pJAK2、IDO1 と同じく TDO2 の発現を検討した。IDO1、PD-L1 は 1%カットオフを用いた。pJAK2 と TDO2 は、H-score を用い評価した。

【結果】ゲノムシーケンズでは、53 症例中 2 例で、PD-L1 と JAK2 遺伝子の遺伝子増幅を認めたが、mRNA 発現量と遺伝子増幅に関連性は認められなかった。また、RNA-seq で JAK-STAT 経路の遺伝子発現と PD-L1、IDO1 の発現に正の相関性を認めた。組織解析では、PD-L1 陽性は、16 例 (23%)、IDO1 発現は 40 例 (59%) において認めた。PD-L1 発現例は、pJAK2 を高発現する傾向を認めたが、有意差は認められなかった ($P = 0.1302$)。IDO1 陽性例は有意に TDO2 高発現であった ($p < 0.0001$)。PD-L1 と IDO1 と臨床病理学的特徴、予後に関連性はなかったが、TDO2 は核分裂グレードの高い症例で高発現を認めた。また、平滑筋肉腫細胞株において、IDO1、PD-L1 タンパク発現量は IFN γ 添加にて発現が上昇し、JAK 阻害剤添加では、それぞれのタンパク発現が抑制されたが、TDO2 のタンパク発現量に変動は認めなかった。

【結論】 軟部平滑筋肉腫における IDO1 と PD-L1 の発現制御機構の一つとして、JAKSTAT 経路が寄与する可能性が示され、IDO1 阻害剤および PD-1/PD-L1 阻害剤と JAK-STAT 経路を阻害する薬剤の併用療法が奏功する可能性が示唆された。

(文責 岩崎 健)