

Article

Spatial distribution of immune checkpoint proteins in histological subtypes of lung adenocarcinoma.

Müller S, Mayer S, Möller P, Barth TFE, Marienfeld R. *Neoplasia*. 2021 Jun;23(6):584-593.

はじめに：肺腺癌は多彩な組織像をしめすが、そのheterogeneityが免疫チェックポイント阻害薬（以下ICI）に対する治療抵抗性と関連するといわれている。筆者らはICI治療の成功性を高めるために、免疫チェックポイント蛋白発現の詳細な検討が必要と考え以下の研究を行った。

対象：22例の肺腺癌患者から合計84ヶ所の部位を選びまず各組織亜型（acinar, lepidic, micropapillary, papillary, solid）の存在を調べ、次に以下の抗体を用いて免疫組織化学を行った。抗体：①PD-1 and PD-L1 ②TIGIT（リガンド側）and Nectin-2 and PVR（受容体側）：PD1/PDL1とは異なる免疫チェックポイント経路の一つでTILの働きを抑制し腫瘍細胞の免疫逃避に関与している。腫瘍部の評価は上記5つの抗体、TIL部の評価はPD1 and TIGITの2つの抗体で行い、H-scoreで検討した。

結語：筆者は免疫チェックポイント蛋白の発現状態を詳細に検討することにより、肺腺癌における分子病態的と形態的腫瘍間、腫瘍内不均一性を示した。このような不均一性があるということは単数または少数のみの生検検体での評価は不確実である可能性があるとのべており、複数・多数部位の生検による解析や各種亜型の発現の基準値を正確に定めることが、これらをICIのコンパニオン診断薬として使用するために必要であるとのべている

Future direction

- ・PVRの高発現がsolidで高いということが分かったので、調べてみようと思う。

（文責：柳川直樹）

Table 1

Baseline characteristics of patient cohort

	Age At Diagnosis	gender	grading	TNM-classification
Patient 1	42	f	I	T1a, Nx, L0, V0, R0, M0
Patient 2	48	f	II-III	n.a.
Patient 3	48	f	II	T2a, N2 (10/12), Mx, L1, R1
Patient 4	54	f	I-II	T2b, N2 (N1 3/4; N2 3/15) M1a, R0
Patient 5	54	f	II-III	T2b, N1 (7/7 N2), Mx, L1, V1, n0
Patient 6	58	f	II	T3, L0, V0, Pn0, Rx, M1b
Patient 7	59	m	II	T2a, N0, R0, M0
Patient 8	60	m	II	T4, N2 (N1 2/6, N2 17/34), L1, V0, Pn0, Mx, R0
Patient 9	59	f	III	T2a, N2 (N1 2/5, N2 2/11), L0, V1, Pn0, Mx, R0
Patient 10	60	m	II	T2, N0 (0/7), Mx, L0, V0, Pn0, R0
Patient 11	60	m	III	T2a, N2 (N1 2/9; N2 3/5), Mx, L1, V0, R0
Patient 12	62	m	I	T1a, N1 (N1 8/11; 0/2), Mx, L0, V0, R0
Patient 13	64	m	II	T4, V0, L0, N0 (N1 0/13; N2 0/15), Mx, R0
Patient 14	67	m	II	T1b, V0, L0, N0 (0/2), Mx, R0
Patient 15	66	m	I-II	T1b, V0, L0, N1 (hilar 1/4; N1 0/13; N2 0/3) Mx, R0
Patient 16	71	m	II	T1b, N2 (N1 3/7; N2 6/23), Mx, L1, V0, R0
Patient 17	74	f	II	T1b, N2, (N1 4/6; N2 2/3), Mx, R0, L0, V1, Pn0
Patient 18	75	f	II	T3, N0 (0/18), Mx, L0, V0, Pn0, R1
Patient 19	74	f	I	T2a, N2 (7/28), L0, V0, R0, M0
Patient 20	77	f	III	T1b, M0, R0, M0
Patient 21	78	f	I-II	T2, Nx, Mx, L0, V1, Pn0, Rx
Patient 22	79	f	II	n.a.

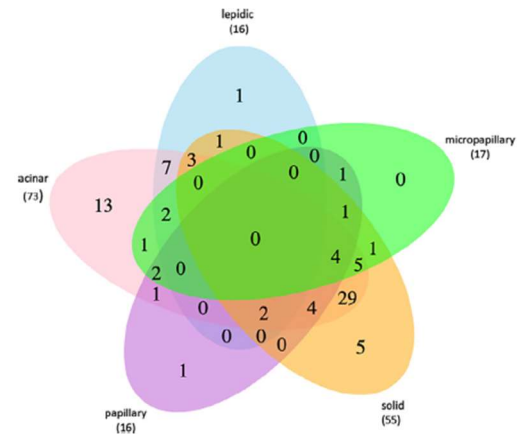


Fig. 1. Venn diagram showing the occurrence of different growth patterns. Occurrence and combinations of lepidic, acinar, papillary, solid, and micropapillary growth patterns within all analysed tumour segments. The overall numbers are shown.

Table 2

Number of tumour segments per patient and register of every distinct growth pattern in each tumour segment

		Growth Patterns							
	Number of Segments	segment 1	segment 2	segment 3	segment 4	segment 5	segment 6	segment 7	segment 8
Patient 1	3	a, p, s	l	l, a, s					
Patient 2	4	a	a	a, s	a, s				
Patient 3	1	a							
Patient 4	5	l, a	a, p	a, p, s	l, a, p, s	l, a, p, s			
Patient 5	4	a	a, s	a, s	a, p, s, mp				
Patient 6	3	a, s	a, s	a, s					
Patient 7	4	a, s	a, s	a, s	a, s				
Patient 8	8	a, s, mp	p, s, mp	a, p, s	a, p, mp	a	a	a	a
Patient 9	2	l, s	s						
Patient 10	4	a, s	a, s	a, s	a, s				
Patient 11	2	l, a, s	l, a, s						
Patient 12	4	a, mp	a, p, s, mp	a, p, mp	a, p, s				
Patient 13	1	a, s							
Patient 14	5	a, s	s	s	s	s, mp			
Patient 15	3	p	p, mp	a, p, s, mp					
Patient 16	6	a, s	a, s	a, s	a, s	a, s	a, s		
Patient 17	5	a, s	a, s	a, s	a, s	s			
Patient 18	5	a	a	a	a	a			
Patient 19	4	l, a	l, a	l, a	l, a				
Patient 20	5	a, s	a, s	a, s, mp	a, s, mp	a, s, mp			
Patient 21	4	l, a, mp	l, a, mp	l, a	l, a				
Patient 22	2	a, p, s, mp	a, s, mp						
total	84	l=lepidic, a=acinar, p=papillary, s=solid, mp=micropapillary							

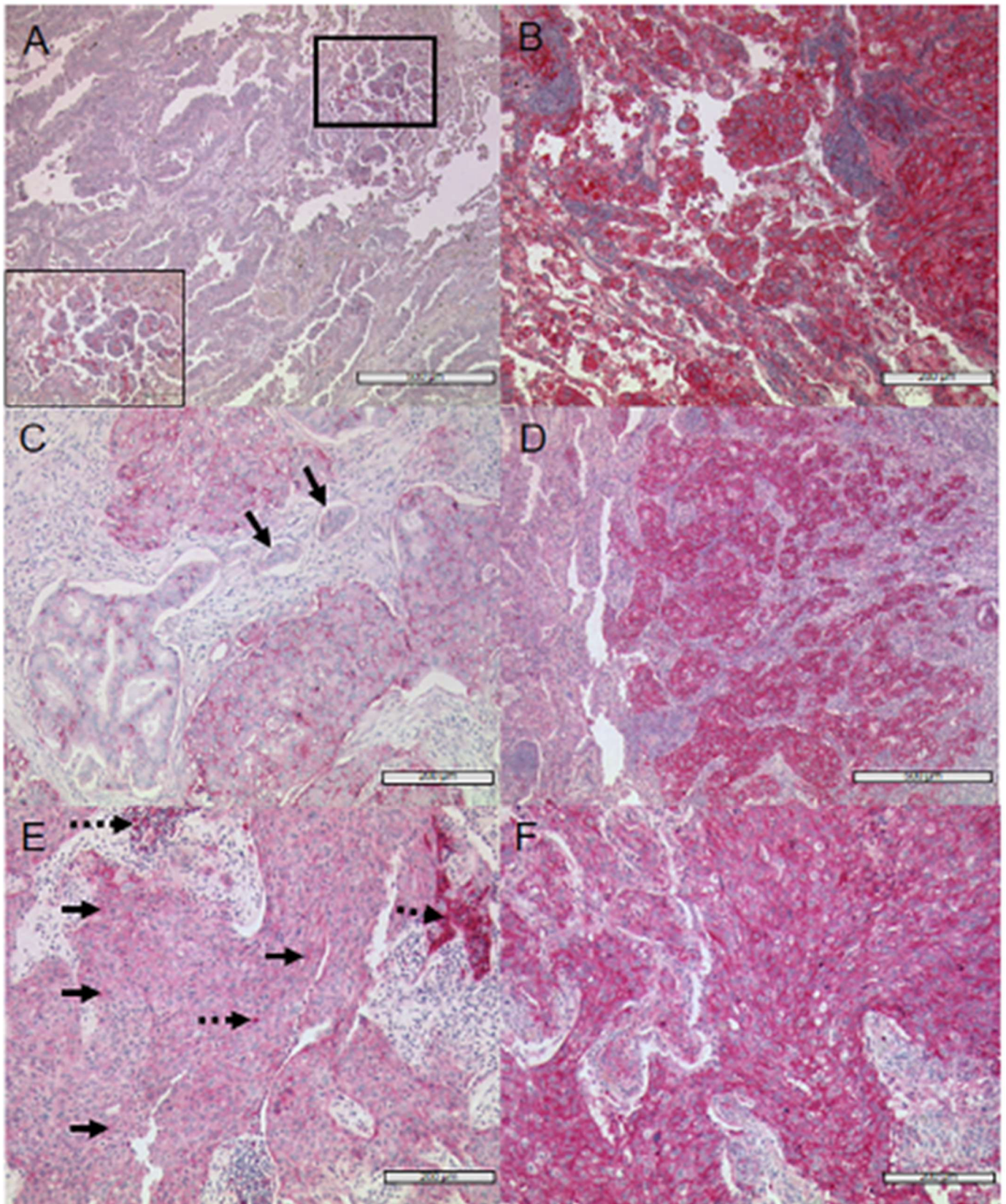


Figure 2: Nectin-2, PVR, PD-L1の染色状態。AとBはNectin-2。Aはmicropapillary部では弱陽性であるが、acinar部は陰性。Bはsolid部、acinar部ともに強陽性。CとDはPVR。Cはsolid部で弱陽性であるが腫瘍内不均一性がある。まわりのacina部およびリンパ管内腫瘍は陰性。Dは右のsolid部が強陽性、左は非腫瘍部で陰性。EとFはPD-L1。Eはsolid部で弱陽性（実線矢印）、TILで強陽性(破線矢印)。Fはsolidで強陽性。

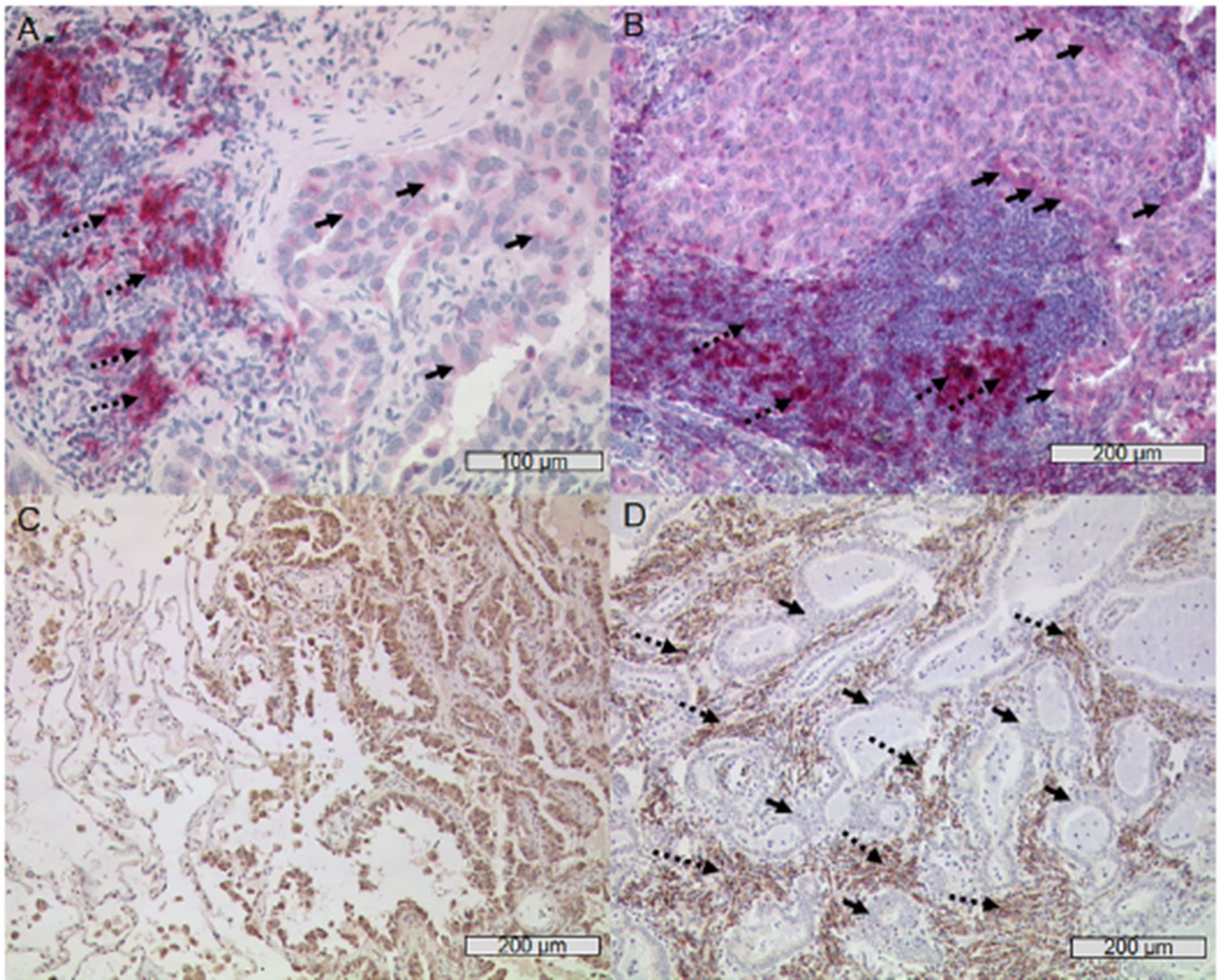
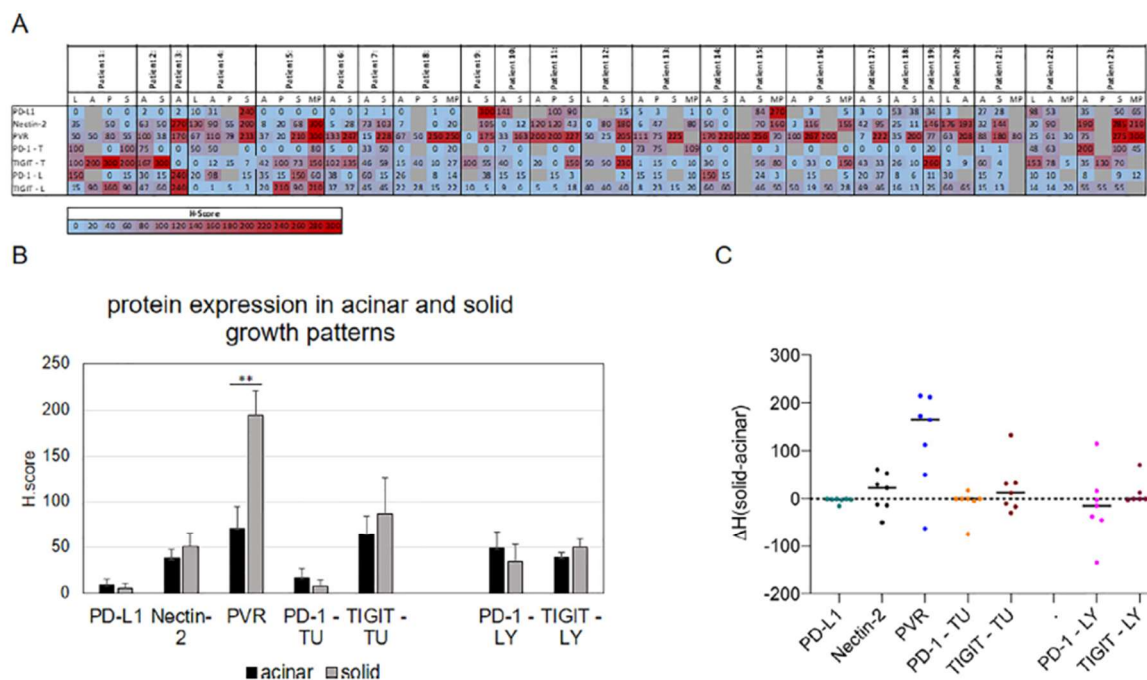


Figure 3:PD-1とTIGITの染色状態。A、BはTILでPD-1強陽性（破線）、腫瘍部で弱陽性（実線）。CはTIGIT染色状態で非腫瘍肺組織では陰性、lepidic部で強陽性。DはTILで強陽性、acinar部で陰性。

附属の免疫チェックポイント経路の表から；通常ではPD-1,TIGITはリンパ球のみに発現し、抗原提示細胞には発現しない。



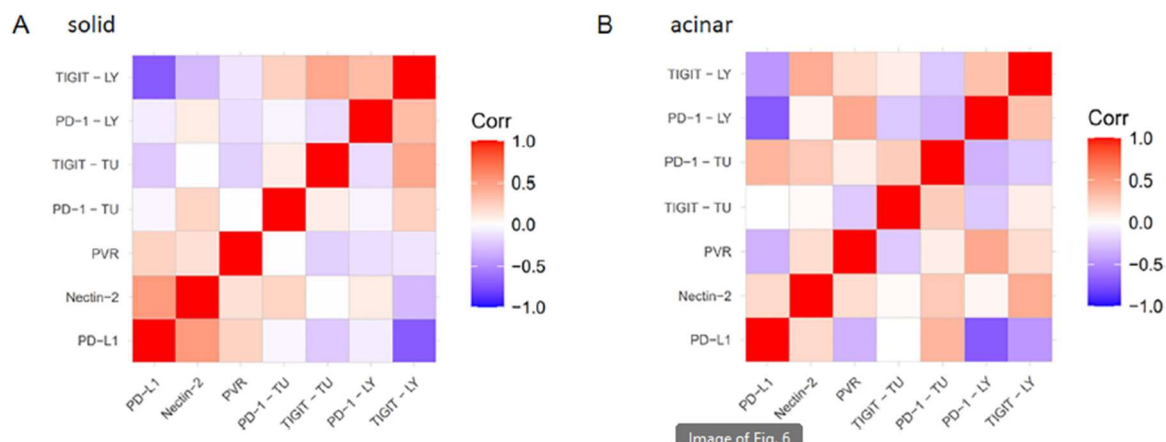


Figure 6. 7つの発現状態の相互関係を検討。全体では差はなかったものの、solidのみでみると、PD-L1とNectin-2の発現は正比例の関係を示す一方、acinarのみでみるとその関係は高くなく、PVRとPD-L1について反比例の関係を示した。

