

抄読会 2025/12/15 査読者：伊藤一洋

## Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Histopathologic Study With Comprehensive Molecular Profiling

Angerilli V, et al. Modern Pathology. 2025.

### [要約]

背景・目的：

Epstein-Barr virus associated gastric cancer (EBVaGC) は、TCGA 分類において独立した分子サブタイプとして知られており、豊富なリンパ球浸潤や **PD-L1** 高発現を特徴とする胃癌である。そのため、免疫療法との関連が注目されている。一方で、日常診断で遭遇する EBVaGC が、どのような組織像を呈し、それがどのような分子異常や免疫学的背景と結びついているのかについては、病理学的に十分整理されていない。

本研究は、EBVaGC における組織学的特徴（特に **carcinoma with lymphoid stroma : CLS**）に着目し、これらの形態所見と、免疫組織化学的所見および包括的分子解析（ゲノム・トランскriプトーム）との関連を明らかにすることを目的とした。

対象と方法：

**EBER in situ hybridization** により EBV 陽性と確認された原発性胃癌 35 例を対象とした。組織学的評価として、WHO 分類に基づく組織型の判定および **CLS** の有無を評価した。免疫組織化学染色では、**PD-L1** (CPS) 、**HER2**、**Claudin 18.2**、**MMR** 蛋白を解析した。分子解析として、**571** 遺伝子を対象とした次世代シーケンス

により SNV／InDel／CNV を評価し、加えて TMB、MSI status、相同組換え修復異常を解析した。さらに、**2396** 遺伝子の発現解析によりトランスクリプトームレベルでの免疫関連遺伝子発現を検討した。

結果；

組織学的には、CLS が最も多く（69%）、次いで tubular type（20%）、mixed type（11%）であった。

背景胃粘膜には萎縮性胃炎を伴う例が多く認められた（71%）。

EBER-ISH はほぼ全例で腫瘍細胞全体にびまん性陽性を示した。

PD-L1 は全例で高発現を示し、多くの症例で CPS  $\geq 10$  であった。

MMR 欠損例は少数（約 6%）にとどまり、HER2 過剰発現も稀であった。

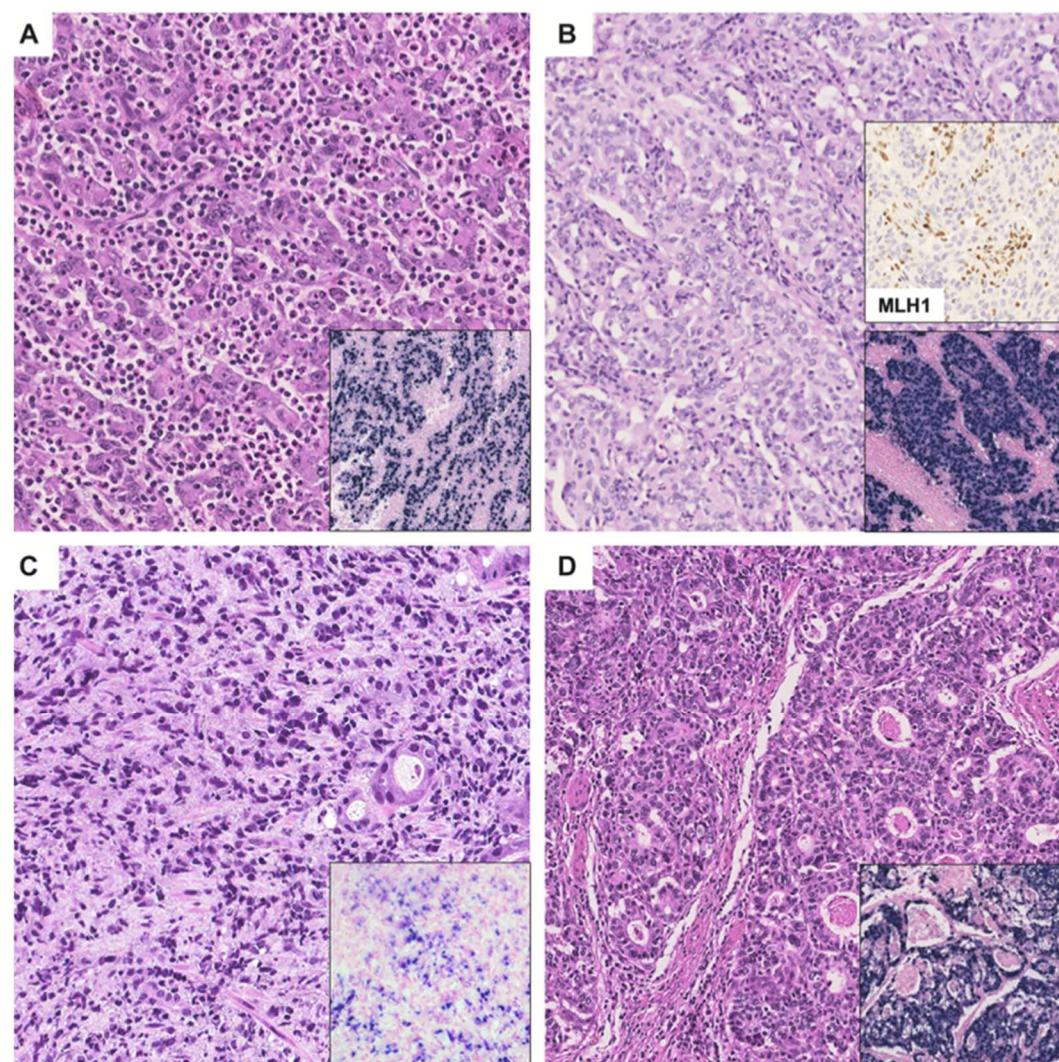
CLS 症例では、免疫関連遺伝子の発現が有意に高く、豊富な免疫細胞浸潤を反映する分子プロファイルを呈していた。

EBVaGC は、一般的な胃癌とは異なる独立した分子・免疫学的特徴を有する腫瘍群であることが示された。

**[Take home message]** EBV 関連胃癌は、carcinoma with lymphoid stroma を主体とする特徴的な組織像を呈し、病理診断の段階で EBV 感染を強く示唆する腫瘍である。PD-L1 高発現および免疫関連遺伝子の活性化が顕著であり、免疫療法との親和性が高い分子背景を有する。一方で、MMR 欠損や HER2 陽性は稀であり、EBVaGC は MSI 胃癌とは異なる独立した病理・分子サブタイプとして理解すべきである。

EBER-ISH を含む適切な病理学的評価は、治療選択を見据えた胃癌診断において重要な役割を担う。

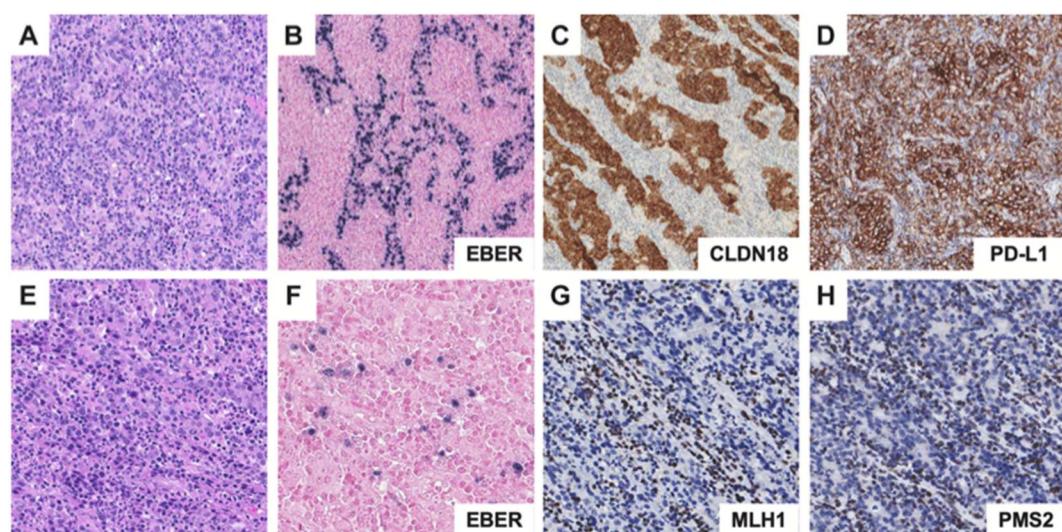
Figure 1.



EBV 関連胃癌の代表的組織像

腫瘍胞巣の周囲に著明なリンパ球浸潤を伴う carcinoma with lymphoid stroma (CLS) の典型像。腫瘍細胞は低分化～中分化だが、間質の免疫反応が非常に強い

Figure 2.



EBER-ISH による EBV 感染の確認。  
腫瘍細胞核にびまん性かつ均一に陽性。非腫瘍成分(リンパ球など)は陰性。  
本研究ではほぼ全例でこのパターンを示す。

**Table 1.**

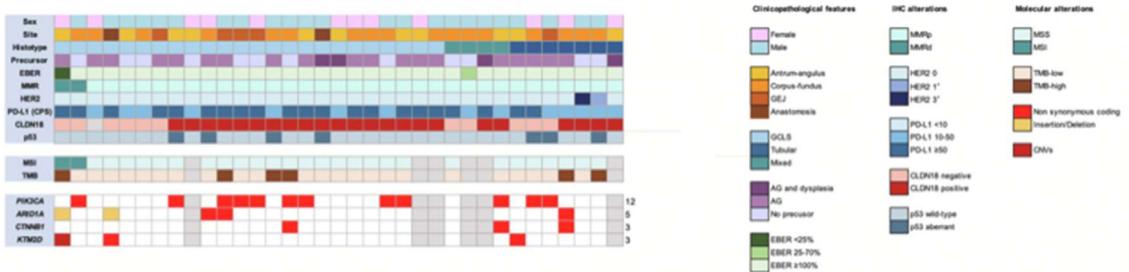
Clinicopathologic features of 35 Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas

Clinicopathologic feature	Number of cases
Sex	
M	23 (66%)
F	12 (34%)
Age (y)	
<65	14 (40%)
≥65	21 (60%)
Site	
Cardias	5 (14%)
Corpus/fundus	17 (49%)
Antrum/angulus	11 (31%)
Anastomosis	2 (6%)
pT <sup>a</sup>	
pT1	3 (9%)
pT2	6 (19%)
pT3	16 (50%)
pT4	7 (22%)
pN <sup>a</sup>	
pN0	15 (47%)
pN1	7 (22%)
pN2	6 (19%)
pN3	4 (12%)
Histotype	
Carcinoma with lymphoid stroma	24 (69%)
Tubular	7 (20%)
- Low-grade	- 1
- High-grade	- 6
Mixed	4 (11%)
Lymphovascular invasion	
Present	24 (69%)
Absent	11 (31%)
Perineural invasion	
Present	6 (17%)
Absent	29 (83%)
<i>Helicobacter pylori</i> status	
Positive	5 (14%)
Negative	30 (86%)
Atrophic gastritis	
Present	22 (71%)
Absent	9 (29%)
Dysplasia	
Present	4 (11%)
Absent	31 (89%)

35例の患者背景および基本的病理所見。

多くが男性・高齢者。背景胃粘膜に萎縮性胃炎を高頻度に伴う。組織型はCLSが最多。

Figure 3.



## SNV / CNV / MSI / TMB の結果

TMB は必ずしも高くない

MSI-high は少数

遺伝子異常よりも免疫表現型が支配的

Table 2.

Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and immunohistochemical features of 35 Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas

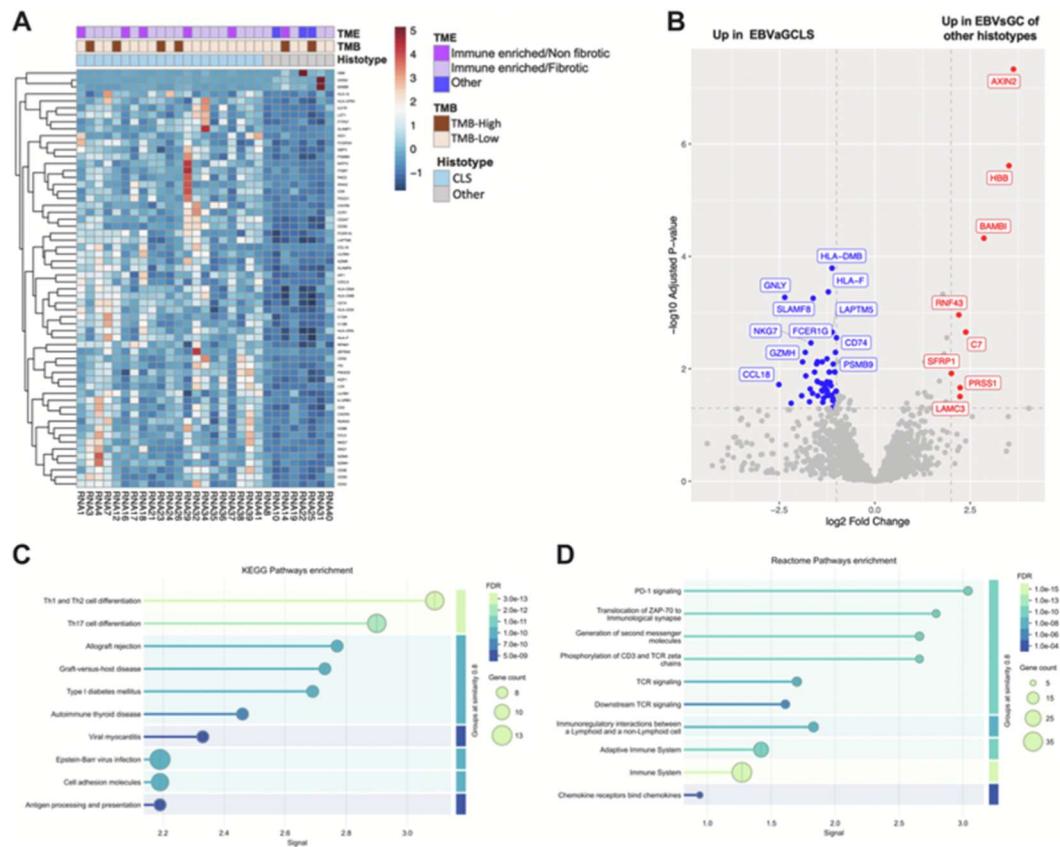
Histopathological and molecular feature	EBVaGC (n = 35)	CLS (n = 24)	Tubular/mixed (n = 11)	P value
<b>Tumor-infiltrating lymphocytes</b>				
High	17 (49%)	16 (67%)	1 (9%)	.0027
Low	18 (51%)	8 (33%)	10 (91%)	
<b>EBER</b>				
<25%	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	.5361
25%-75%	1 (3%)	0 (0%)	1 (9%)	
>75%	33 (94%)	23 (96%)	10 (91%)	
<b>MMR proteins</b>				
dMMR	2 (6%)	2 (8%)	0 (0%)	1.000
MMRp	33 (94%)	22 (92%)	11 (100%)	
<b>PD-L1 (CPS)</b>				
CPS<10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.0271
10≤CPS≤50	15 (43%)	7 (29%)	8 (73%)	
CPS>50	20 (57%)	17 (71%)	3 (27%)	
<b>PD-L1 (TPS)</b>				
TPS<1%	16 (46%)	7 (29%)	9 (82%)	.0088
TPS≥1%	19 (54%)	17 (71%)	2 (18%)	
<b>HER2</b>				
Overexpressed	2 (6%)	0 (0%)	2 (18%)	.0924
Not overexpressed	33 (94%)	24 (100%)	9 (82%)	
<b>CLDN18</b>				
Positive	23 (66%)	18 (75%)	5 (45%)	.1297
Negative	12 (34%)	6 (25%)	6 (55%)	
<b>p53</b>				
Mutant	7 (20%)	4 (20%)	3 (27%)	.6524
Wild-type	28 (80%)	20 (80%)	8 (73%)	

CLS, carcinoma with lymphoid stroma; CPS, combined positive score; dMMR, deficient MMR; EBVaGC, Epstein-Barr virus-associated gastric cancer; MMR, mismatch repair; TPS, tumor proportion score.

PD-L1、HER2、MMR、Claudin18.2 の発現状況。

PD-L1 高発現がほぼ全例。MMR 欠損・HER2 陽性は稀。

Figure 5. 免疫関連遺伝子の発現



トランスクリプトーム解析による免疫関連遺伝子の発現ヒートマップ。

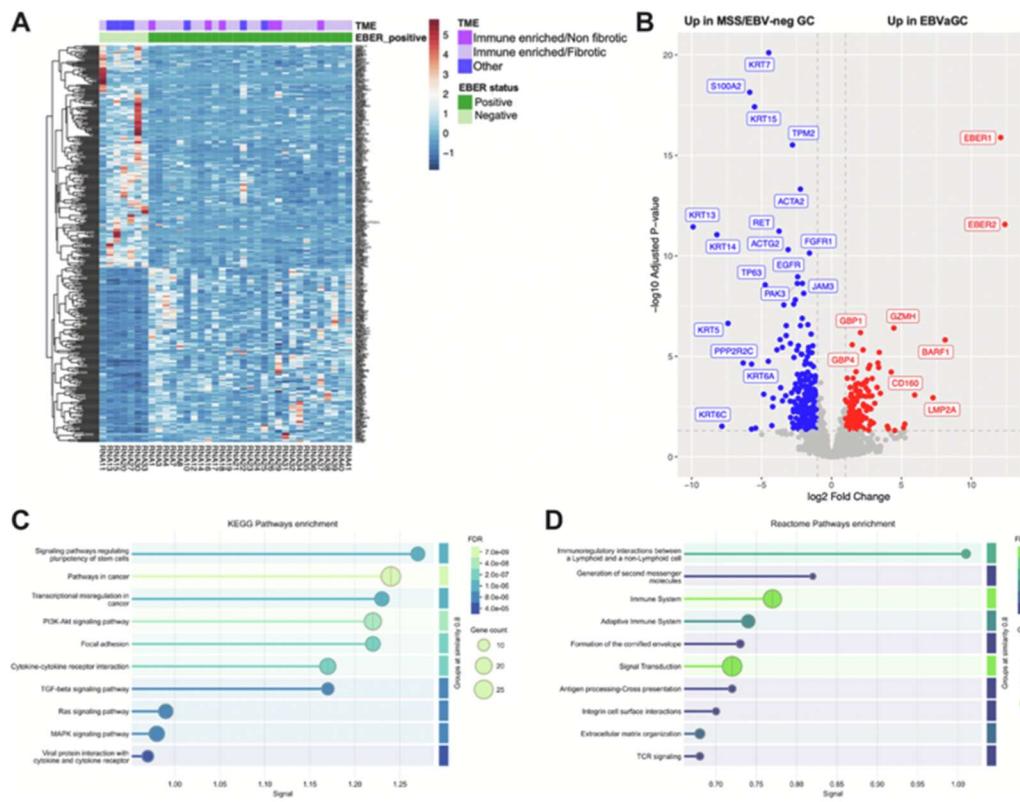
CLS 症例で免疫チェックポイント関連遺伝子の発現が顕著

CD8 T cell, IFN- $\gamma$  シグナル関連遺伝子が高発現

腫瘍免疫微小環境(TME)が非常に活性化されている

→形態(CLS)と分子(免疫活性化)が一致する

Figure 4.



571 遺伝子

解析による遺伝子異常の分布(Oncoprint 形式)。

EBVaGC では共通した driver mutation は少ない

MSI-high や HER2 amplification は少数例のみ

染色体コピー数異常は限定的