

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医学 )		氏名	半田 良憲
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当			
論文題目 Prognostic Impact of Programmed Death-ligand 1 and Surrounding Immune Status on Stage I Lung Cancer. (PD-L1 発現と周囲免疫状態が I 期肺癌の予後に与える影響)				
論文審査担当者				
主 査	教授	服部 登	印	
審査委員	教授	一戸 辰夫		
審査委員	講師	藤高 一慶		
〔論文審査の結果の要旨〕				
<p>近年、肺癌治療の領域において、免疫療法の効果に注目が集まっている。しかし、PD-1/PD-L1 経路の予後に与える影響は定まっておらず、PD-L1 発現が予後良好となる報告、予後不良となる報告が混在しているのが現状である。PD-L1 発現を認める腫瘍細胞は、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の PD-1 に結合することで CTL 機能を down regulate し、免疫制御を免れ生存・増殖する。このように、PD-1/PD-L1 経路は周囲免疫微小環境との相互作用によりその効果を示す。さらに、癌免疫そのものが多種多様な免疫細胞で構成されるが、これまで、PD-1/PD-L1 経路と周囲免疫微小環境との関係を検討した研究はごく少数である。今回、申請者たちは PD-1/PD-L1 経路の予後に与える影響が、腫瘍内あるいは間質内の helper T 細胞 (CD4)、細胞障害性 T 細胞 (CD8)、制御性 T 細胞 (FOXP3)、さらにヒト白血球抗原 (HLA) などの周囲免疫微小環境の状態によって異なる可能性があると仮定しこのトランスレーショナル研究を立案し実施した。</p> <p>2013 年 4 月から 2015 年 12 月の期間において、導入療法を行わず完全切除を施行された病理病期 I 期の非小細胞肺癌患者 126 例を後方視的に検討した。PD-L1、CD4、CD8、FOXP3 および HLA class I 発現を免疫組織化学染色にて評価し、 Kaplan-Meier 法、Cox 回帰分析によって統計解析を行った。</p> <p>その結果、腫瘍細胞における PD-L1 発現が予後に与える影響は、腫瘍内に存在する CD8 の状態に依存する可能性のあることを明らかとした。計 23 例の患者 (18.3%) において PD-L1 発現が陽性であったが、PD-L1 発現と周囲免疫微小環境の発現状態の間に有意相関は認められなかった。PD-L1 陽性症例の予後は PD-L1 陰性症例に比して予後不良な傾向を示した (5 年無再発生存 [RFS] 率、63.4% 対 81.0%; <math>P = 0.061</math>)。周囲免疫細胞において、腫瘍内 CD8 の発現状態が最も強く予後に影響を与えた (<math>P = 0.12</math>)。腫瘍内 CD8 高発現症例において、PD-L1 発現が予後に有意な影響を示さなかった一方で、腫瘍内 CD8 低発現症例においては、PD-L1 陽性症例が、PD-L1 陰性症例に比し統計学的に有意に予後不良であった (5 年 RFS 率、41.7% 対 78.6%; <math>P = 0.034</math>)。Cox 多変量回帰分析により、「PD-L1 陽性かつ腫瘍内 CD8 低発現」の免疫状態が独立した予後不良因子であることを明らかとした (ハザード比、3.80、95%信頼区間、1.22-10.5、<math>P = 0.023</math>)。</p> <p>以上の結果から、本論文は PD-1/PD-L1 経路の予後に与える影響は腫瘍内 CD8 の多寡に依存したものである可能性を示した。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が半田良憲に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>				