

博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

令和5年6月

近畿大学大学院

医学研究科

学位論文審査結果の報告書

氏 名 三谷 誠一郎

生 年 月 日 昭和 59年 8月 19日

本 籍 (国 籍) 奈良県

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1407 号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目

Implication of Changes in PD-L1 Expression during Neoadjuvant
Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil (DCF)
Regimen in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

(食道扁平上皮癌における術前化学療法DCF療法によるPD-L1変化
の検討)

学位論文受理日 2023年 2月 2日

学位論文審査終了日 2023年 4月 19日

審 査 委 員 (主 査) 川村純一郎

(副主査) 工藤正俊

(副主査) 西尾和人

指 導 教 員 林 秀敏

論文内容の要旨

【目的】

食道がん領域では、CheckMate648 試験において、術後補助化学療法としてニボルマブが有効性を示し、本邦でも 2021 年より使用可能となった。しかし、CheckMate648 試験は海外の標準治療に準じて、術前治療として化学放射線療法が実施された症例を対象にしている。本邦における食道がん術前治療の標準は、JCOG1109 の結果に基づき、ドセタキセル+シスプラチン+5-FU (DCF) 療法であるため、本邦で術後補助化学療法としてニボルマブを実施するか、意見が分かれており、本邦の最新のガイドラインでは、「推奨度を決定することができない」とされている。術後補助化学療法において、免疫治療が有効な集団を絞り込むためには、バイオマーカーの開発が重要と考えられる。PD-L1 の発現は、免疫治療において、現状最もエビデンスを有するバイオマーカーであり、食道がん領域でも、過去の臨床試験では一定の意義が示されている。ただし、特に周術期領域では、PD-L1 の意義は不明で、確立したバイオマーカーとは言い難い。

よって、上記の JCOG1109 で標準治療となった DCF 療法による術前治療を施行した食道癌症例の治療前後での PD-L1 発現の変化を検討し、更に包括的な遺伝子発現解析を行うことで、周術期のバイオマーカーを探索する目的で、本研究を立案した。

【方法】

Stage II-III の食道扁平上皮癌に対して、術前化学療法施行後に外科切除が行われた症例における術前 DCF 療法施行前後の組織検体を用いて治療前後での PD-L1 発現の変化について検討した。加えて、術前治療前の組織の遺伝子発現解析を、nCounter® Analysis System を用いて実施。遺伝子発現解析により、術前治療の治療効果と、PD-L1 発現との関連を中心に検討した。

【結果】

33 症例の術前術後計 66 検体で解析を行った。Combined positive score (CPS) 10 をカットオフとした PD-L1 発現では、術前検体で陽性例が 53%であったのに対して術後検体では 39%であった。術前術後での一致率は、45%と低い結果であった。PD-L1 発現が術前術後ともに陰性であった症例は、他と比較して有意に予後不良であり、遺伝子発現解析では、WNT 経路や好中球に関する遺伝子発現が高い傾向が認められた。

【考察】

PD-L1 発現は、術前化学療法により大きく変動することが示された。また、生存期間の解析において、予後不良であったのは、免疫チェックポイント阻害薬の効果が見込みにくい PD-L1 の発現が術前術後ともに陰性の症例であった。遺伝子発現解析においては、PD-L1 が術前術後ともに陰性だった症例は、殺細胞性抗がん剤と免疫治療の双方の負の治療効果予測因子である WNT 経路や好中球と関連が認められた。

【結論】

周術期化学療法において、PD-L1 発現は大きく変化することが示された。また、術前化学療法としての DCF 療法の治療成績が不良である症例は、ニボルマブ単独による術後補助化学療法の有効性が乏しい可能性が示唆された。

| | | |
|-----------|------------|--|
| 博士論文の印刷公表 | 公 表 年 月 日 | 出版物の種類および名称 |
| | 2022年12月9日 | 博士学位論文 Esophagus doi: 10.1007/s10388-022-00976-9. |
| | 全 文 | Implication of Changes in PD-L1 Expression during Neoadjuvant Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil (DCF) Regimen in Esophageal Squamous Cell Carcinoma |

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】

食道がん領域では、CheckMate648試験において、術後補助化学療法としてニボルマブが有効性を示し、本邦でも2021年より使用可能となった。しかし、CheckMate648試験は海外の標準治療に準じて、術前治療として化学放射線療法が実施された症例を対象にしている。本邦における食道がん術前治療の標準は、JCOG1109の結果に基づきドセタキセル+シスプラチン+5-FU (DCF) 療法であるため、本邦で術後補助化学療法としてニボルマブを実施するかについては意見が分かれており、本邦の最新のガイドラインでは、「推奨度を決定することができない」とされている。術後補助化学療法において、免疫治療が有効な集団を絞り込むためには、バイオマーカーの開発が重要と考えられる。PD-L1の発現は、免疫治療において現状最もエビデンスを有するバイオマーカーであり、食道がん領域でも過去の臨床試験では一定の意義が示されている。ただし、特に周術期領域では、PD-L1の意義は不明で確立したバイオマーカーとは言い難い。よって、上記のJCOG1109で標準治療となったDCF療法による術前治療を施行した食道癌症例の治療前後でのPD-L1発現の変化を検討し、更に包括的な遺伝子発現解析を行うことで周術期のバイオマーカーを探索する目的で、本研究を立案した。

【方法】

Stage II-IIIの食道扁平上皮癌に対して、術前化学療法施行後に外科切除が行われた症例における術前DCF療法施行前後の組織検体を用いて、治療前後でのPD-L1発現の変化について検討した。加えて、術前治療前の組織の遺伝子発現解析を、nCounter® Analysis Systemを用いて実施。遺伝子発現解析により、術前治療の治療効果とPD-L1発現との関連を中心に検討した。

【結果】

33症例の術前術後計66検体で解析を行った。Combined positive score (CPS) 10をカットオフとしたPD-L1発現では、術前検体で陽性率が53%であったのに対して、術後検体では39%であった。術前術後での一致率は45%と低い結果であった。PD-L1発現が術前術後ともに陰性であった症例 (pre/post PD-L1陰性例) は、他と比較して有意に予後不良であり、遺伝子発現解析ではWNT経路や好中球に関する遺伝子発現が高い傾向が認められ、逆に抗原提示に関わる遺伝子発現は低い傾向が認められた。

【考察】

PD-L1発現が術前化学療法により大きく変動することが示された。また、生存期間の解析においては、免疫チェックポイント阻害薬の効果が見込みにくいpre/post PD-L1陰性例は予後不良であった。遺伝子発現解析においては、pre/post PD-L1陰性例は、免疫治療の治療抵抗性に関わるとされるWNT経路や好中球の遺伝子発現が高い一方で、抗原提示に関わる遺伝子発現は低い。よって、pre/post PD-L1陰性例に対して、免疫治療の有効性が乏しい可能性が示唆された。

【結論】

周術期化学療法において、PD-L1発現は大きく変化することが示された。また、術前化学療法としてのDCF療法の治療成績が不良である症例は、ニボルマブ単独による術後補助化学療法の有効性が乏しい可能性が示唆された。

本論文は、現在の食道癌周術期化学療法において新たに生じた「術前治療としてDCF療法を行った後に、術後でニボルマブを使用するのか」というclinical questionに則したtranslational researchである。DCF療法による術前治療後の術後ニボルマブ使用は、ガイドラインでも明確な推奨がなされておらず、各施設で意見が分かれているのが実情である。本論文の結果より、術前DCF療法で予後不良な対象にニボルマブを単剤で行ったとしても予後の改善が期待しにくいという結果が示され、術前DCF療法にエビデンスを有さないニボルマブの使用は慎重にするべきとの知見が得られたことは、意義のあるものと考えられる。

2) 審査結果の要旨

本論文の審査は、令和5年4月4日16時より、小講堂で実施された。三谷誠一郎氏より、研究の背景、目的、対象と方法、結果と考察が発表され、それに対して主査である川村純一郎、副主査である工藤正俊、西尾和人両教授が、いくつかの質疑を行った。

まず、工藤正俊教授からは、PD-L1が変化する生物学的なメカニズムや、既報と異なりPD-L1発現陰性例で予後不良であった理由に関して質問がなされた。加えて、術前DCF療法の病理学的な奏効と予後が必ずしも一致しない点があり術前DCF療法施行例での予後不良例の同定に課題があることや、遺伝子発現のヒートマップにおいて予後不良であった術前術後ともにPD-L1陰性であった症例に類似する遺伝子発現プロファイルを有する集団が存在する可能性について、指摘がなされた。

西尾和人教授からは、遺伝子発現解析に用いたnCounterの方法論やクラスタリングの手法についての質問がなされ、本検討では腫瘍細胞と周囲のリンパ球のPD-L1発現をあわせて評価するCPSという評価法を用いていることから、周囲リンパ球におけるPD-L1発現が結果に及ぼし得る影響について指摘がなされた。

著者は、このような質問や指摘に対して、少数例の探索的な検討であり周囲のリンパ球と分けたPD-L1の評価ができていない点等の幾つかのlimitationは存在し、更なる機序解明に課題があることは認めつつ、過去の研究から想定されている化学療法によるPD-L1変化のメカニズムについて説明を行った。さらに、本検討で示された術前術後でPD-L1発現の不一致が多いという点が、過去の研究でも予後に関して結果が一貫しないことの理由である可能性が高く、本研究において最も重要な結果の一つであることを改めて強調した。

主査は、法令遵守や倫理的な側面について確認した後に、術後のニボルマブ使用には術前での放射線治療が必要なのかとの質問をした。著者は、本研究が本邦の倫理指針に準じて当施設のIRBで承認を得ていることを説明した上で、術後のニボルマブ使用に術前での放射線治療が必要か否かに対しては、術前DCF療法施行後にニボルマブ施行群と無治療経過観察群を比較する臨床試験が計画中でありその結果を待つべきであると回答した。

上記のとおり、多岐にわたる多くの質問に対し、著者はそれぞれの既報や具体的なデータなどを提示しながら非常に詳しく的確な応答を行った。また論文内容からも腫瘍病態制御学の自立した研究者として技量、及び高度で専門的な業務を行う能力についても卓越していることが確認された。

したがって、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに三谷誠一郎氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい腫瘍内科学の知見や技能をもつものと判断し最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：

審査基準に基づく評価点

A項目 48/50点 42/50点 50/50点

B項目 5/5点 5/5点 5/5点

合格

4) 学位授与の可否：

可