

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 酒井 瞳

---

生 年 月 日 昭和 59年 1月 31日

本 籍 ( 国 籍 ) 神奈川県

---

学 位 の 種 類 博 士 ( 医 学 )

学 位 記 番 号 医 第 1309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

Impact of cytotoxic chemotherapy on PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer negative for *EGFR* mutation and *ALK* fusion

---

(*EGFR*変異陰性かつ*ALK*融合遺伝子陰性の非小細胞肺癌患者におけるPD-L1発現への殺細胞性抗がん剤の影響について)


---

学位論文受理日 2019年 11月 13日

学位論文審査終了日 2020年 1月 30日

審 査 委 員 (主 査) 光富徹哉 

---

(副主査) 高橋英夫 

---

(副主査) 松村 到 

---

(副 査) 

---

指 導 教 員 中川和彦 

---

## 論文審査結果の要旨

### 1) 論文内容の要旨

【目的】：免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は現在、進行した非小細胞肺癌 (NSCLC) の確立された治療選択肢となっている。しかし、殺細胞性抗癌剤が *EGFR* 遺伝子変異陰性かつ *ALK* 融合遺伝子変異陰性の NSCLC の免疫微小環境に影響を及ぼすかどうかについては不明である。*EGFR* 遺伝子変異陰性かつ *ALK* 融合遺伝子変異陰性の NSCLC で、経過中に2回以上の腫瘍組織採取が行われた症例の腫瘍組織を用いて、殺細胞性抗癌剤治療前後の腫瘍の免疫微小環境の変化を明らかにすることを目的とした。

【方法】：術後プラチナ系抗癌剤治療後に再発し再生検を受けた NSCLC の患者または、進行期において1レジメン以上の殺細胞性抗癌剤治療後に再生検を受けた NSCLC の患者を適格とした。殺細胞性抗癌剤治療前及び治療後の腫瘍組織を用いて、programmed cell death 1-ligand 1 (PD-L1) 発現、tumor mutation burden (TMB)、および CD8+腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 密度の変化を評価した。PD-L1腫瘍割合スコア (TPS) および CD8+TIL 密度は、免疫組織染色によって決定した。TMB は、がん遺伝子パネル (409 遺伝子) を使用した次世代シーケンシングによって推定した。治療歴、治療効果については電子カルテから後ろ向きにデータを収集した。

【結果】：*EGFR* 遺伝子変異陰性および *ALK* 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者 17 人が登録された。PD-L1 TPS は、最初の生検組織と比較して、化学療法後の再生検の腫瘍組織で増加する傾向がみられたが、有意ではなかった ( $P = 0.113$ )。7 人の患者が PD-L1 TPS の増加を示し、この変化は特に 4 人で顕著であった。殺細胞性抗癌剤治療後に PD-L1 TPS が 0~90% または 0~95% に増加した 2 例は、ICI によるその後の治療に対して持続的な治療効果を示した。PD-L1 TPS と TMB の相関関係は、化学療法の前 ( $R = 0.112$ ) または後 ( $R = 0.101$ ) いずれにおいても明らかではなかった。化学療法前の PD-L1 TPS と CD8+TIL 密度の間には中程度の相関が検出され ( $R = 0.517$ )、化学療法後の相関は認めなかった ( $R = 0.0219$ )。

【考察】：殺細胞性抗癌剤が、PD-L1 発現レベルや TMB を含む腫瘍の免疫微小環境を変化させる可能性が示唆された。この現象が、ICI の治療効果にどのような影響を及ぼすのかについては、より多くの症例に基づく検討が必要である。

### 2) 審査結果の要旨:

本論文に対する最終試験は、2019年12月27日 (金) 午後2時より、小講堂で実施された。申請者による研究内容の発表の後、副主査ついで主査より質問がなされた。

高橋教授より PD-L1 に関して、どうしてこのような結果になったと考えられるか、殺細胞性抗がん剤が示す腫瘍細胞の PD-L1 発現以外の免疫系への影響は何か、今後研究を行う場合にどのような症例を選択するべきか、ドライバー遺伝子変異以外の考慮すべきファクターについてはどうか、及び PD-L1 の免疫染色における染色性の違いの原因について質問された。また、松村教授より、T細胞上の PD-1 の発現が抗がん剤の影響で変化するか、免疫チェックポイント阻害薬の2つの作用点について、本研究で TMB を解析した理由、TMB high と MSI high の違いについて質問された。最後に光富より、手術症例と de novo stage IV を一緒に解析することの問題点、PD-L1 が低下した症例の低下理由、免疫チェックポイント阻害薬投与直前の biopsy の必要性等について、また、申請者の専門領域である乳癌での免疫療法の展望について質問した。これらの質問に対して、申請者は概ね的確に回答した。

以上のことを勘案して、審査員3人による合議の結果、本研究が酒井氏により行われたものであることを確認し、酒井氏が今後も自律して研究に取り組み、後輩の研究指導にあたる学識と能力を有するものと判断し、学位授与相当であると判断した。

### 3) 最終試験の結果：合格

### 4) 学位授与の可否：可