

## （様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

生方 泰成 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

## 題 目

Role of PD-L1 expression during the progression of submucosal gastric cancer

（粘膜下層浸潤胃癌におけるPD-L1発現の意義）

Oncology(in press)[英語論文]

Yasunari Ubukata, Kyoichi Ogata, Makoto Sohda\*, Takehiko Yokobori, Yuki Shimoda, Tada  
hi Handa, Nobuhiro Nakazawa, Akiharu Kimura, Norimichi Kogure, Akihiko Sano, Makoto Sa  
kai, Hiroomi Ogawa, Hiroyuki Kuwano, Ken Shirabe, Tetsunari Oyama, Hiroshi Saeki

## 論文の要旨及び判定理由

粘膜層にとどまっている胃癌は通常リンパ管侵襲や静脈侵襲といった脈管侵襲はきたさないが、粘膜下層に進展すると、脈管侵襲を起こし、さらにはリンパ節転移、遠隔転移を起こしうる。過去の論文において、腫瘍径・腫瘍深達度・脈管浸潤・分化度といった臨床病理学的因子がリンパ節転移に影響するという報告や、胃癌の初期浸潤においてはクラウディン3やクラウディン18などの遺伝子発現が関連すると報告されている。PD-L1/2は腫瘍細胞表面に発現しており、細胞障害性T細胞の表面に発現している免疫チェックポイント分子であるPD-1と結合することで活性化T細胞を不活化し免疫回避を起こす。PD-L1は腫瘍浸潤にも作用し、食道癌、肝細胞癌、腎細胞癌、悪性黒色腫、乳癌などの悪性腫瘍において、PD-L1が予後不良因子であると報告されている。胃癌においてはPD-L1発現は腫瘍径と腫瘍深達度とともに予後因子となり、Jingらは胃癌細胞株でPD-L1をノックダウンすることで転移が抑制されたと報告しているが、初期浸潤におけるPD-L1発現の意義は十分解明されていない。我々は、PD-L1が免疫回避に作用することから、粘膜層から間質細胞の多い粘膜下層へと進行する過程で、腫瘍細胞の浸潤能の獲得に寄与しているのではないかという仮説を立てた。これを検証すべく、胃癌手術検体を用いて評価を行う方針とした。本研究では、胃癌浸潤におけるPD-L1の役割、具体的には粘膜筋板を超えた粘膜下層への浸潤における役割を解明することを目的とし、粘膜下層浸潤胃癌でのPD-L1の発現を評価した。

当院において2010年4月～2017年3月までに初発胃癌に対し手術を施行し、病理診断にてpT1bの診断であった107例を対象とし、腫瘍最深部を含むブロックを用いて、免疫染色にてPD-L1、PD-1、CD8、CD163、CMTM6を染色し臨床病理学的因子との関連につき評価検討を行った。PD-L1についてはAllredのintensity scoreを用いて、無発現、低発現、高発現の3群に分類し、PD-1、CD8、CD163、CMTM6については発現有り・なしの2群に分類した。

PD-L1は腫瘍中央部と比較し腫瘍先進部に有意に発現していた(26.2% vs 7.4%,  $p < 0.001$ )。pSM1とpSM2の比較では両群でPD-L1発現に明らかな差は認めなかった。PD-L1高発現群においてリンパ管侵襲、静脈侵襲といった脈管侵襲と相関を認め(60.7% vs 35.4%,  $p = 0.0026$ ; 39.3% vs 16.5%,  $p = 0.0018$ )、その他の臨床病理学的因子との関連は見られなかった。PD-L1が腫瘍先進部において最も強く発現している群を先進部強発現群、腫瘍中央部と同等または低発現の群をその他とし、検討したところ、先進部強発現群ではリンパ管侵襲、静脈侵襲に加え、リンパ節転移頻度が有意

に多かった(52.4% vs 27.3%, p=0.011; 30.2% vs 11.4%, p=0.033; 25.4% vs 6.8%, p=0.019)。PD-L1とPD-1、CD8、CD163、CMTM6などの腫瘍免疫関連分子の発現についても評価を行ったが、明らかな関連は認めなかった。

早期胃癌において、腫瘍の腫瘍先進部のPD-L1発現が初期浸潤で重要であり、脈管侵襲に関与することが示された。

本研究は胃癌における免疫治療の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

令和2年8月26日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 生化学分野担任	南嶋 洋司	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任	近松 一郎	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 消化器・肝臓内科学分野担任	浦岡 俊夫	印

参考論文

1. Low IRBIT Levels Are Associated With Chemo-resistance in Gastric Cancer Patients.  
(胃癌患者のIRBIT低値は化学療法抵抗性に関連する)  
Nakazawa N, Ogata K, Yokobori T, Ide M, Baatar S, Ubukata Y, Kimura A, Kogure N, Shoda M, Kuwano H, Saeki H, Shirabe K.
2. High Expression of Forkhead Box Protein C2 Is Associated With Aggressive Phenotypes and Poor Prognosis in Clinical Hepatocellular Carcinoma  
(肝細胞癌におけるFOXC2高発現は腫瘍進行と予後不良に関連する)  
Shimoda Y, Ubukata Y, Handa T, Yokobori T, Watanabe T, Gantumur D, Hagiwara K, Yamataka T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Harimoto N, Katayama A, Hikino T, Sano T, Ogata K, Kuwano H, Shirabe K, Oyama T.

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

- ・各種臓器の癌におけるPD-L1発現と予後について
- ・早期胃癌のPD-L1発現のメカニズムに関する考察について

試問し満足すべき解答を得た。

令和2年8月26日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印
群馬大学教授（医学系研究科） 消化管外科学分野担任	佐伯 浩司	印

試験科目

主専攻分野	病理診断学	A, B, Cなど
副専攻分野	消化管外科学	A