

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	山下 瞳	
学位論文名	Relationship between Microsatellite Instability, Immune Cells Infiltration, and Expression of Immune Checkpoint Molecules in Ovarian Carcinoma: Immunotherapeutic Strategies for the Future		
学位論文審査委員	主査	竹谷 健	  
	副査	丸山 理留敬	
	副査	管野 貴浩	

論文審査の結果の要旨

卵巣癌は婦人科癌の中で最も予後不良であり、新たな治療戦略が必要である。近年免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1/PD-L1 抗体が全世界で注目を集めている。2017 年に米国食品医薬品局は高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) またはミスマッチ修復機構の欠損の固形癌を対象として、抗 PD-1 抗体 Pembrolizumab を承認した。しかし、これまで卵巣癌における MSI についての報告は少なく、MSI と腫瘍へのリンパ球浸潤・免疫チェックポイント分子の発現の相関について報告されていない。そのため卵巣癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検討する目的で、136 例 (serous carcinoma 76 例、mucinous carcinoma 13 例、endometrioid carcinoma 23 例、clear cell carcinoma 24 例) の上皮性卵巣癌について免疫組織染色を用いたミスマッチ修復蛋白の発現と、免疫細胞 (CD8) の浸潤、免疫チェックポイント分子 (PD-1/PD-L1) の発現の相関について解析した。ミスマッチ修復蛋白が欠損した MSI 症例は 136 例中 6 例 (4.4%) であった。この 6 例に関して DNA を用いた解析でも MSI を確認した。しかし、ミスマッチ修復蛋白が欠損した MSI、ミスマッチ修復蛋白が正常である MSS の 2 群間において、年齢・進行期・手術時の残存腫瘍の有無について検討したが、いずれにおいても 2 群間で有意差はみられなかった ($p=0.496$, $p=0.357$, $p=0.202$)。また、MSI と MSS の 2 群間で PD-L1、PD-1、CD8 発現についても検討したが、2 群間で有意差はなかった ($p=0.423$, $p=0.653$, $p=0.126$)。これらの結果は卵巣癌における MSI の頻度が非常に少ないことが影響していると思われる。また、免疫チェックポイント阻害薬単剤で有効である症例も非常に少ないことが推測された。近年、化学療法や PARP 阻害薬を投与することにより、PD-L1 の発現が上昇することが報告されている。したがって、卵巣癌の予後改善のためには免疫チェックポイント阻害薬と化学療法や分子標的治療薬との併用療法が必要であると考え、現在マウスモデルを用いた実験を進めている。具体的には、マウス卵巣癌細胞株を免疫機能が正常である B6C3F1 マウスへ腹腔内投与し、抗 PD-1/PD-L1 抗体の単剤療法および抗癌剤・PARP 阻害剤との併用療法の治療効果を検討する予定である。また、分子生物学的検討を進めることで、免疫チェックポイント阻害薬の有効性を裏付ける機能解析を行う。これらの結果は、今後の卵巣がんの新たな治療法への発展が期待できる優れた研究成果であり、博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。

最終試験または学力の確認の結果の要旨

申請者は、予後不良な卵巣癌の抗 PD-1 抗体に対するバイオマーカーとして MSI を検討した結果、MSI の症例数が少なく、MSI と MSS の 2 群間での臨床像や免疫細胞浸潤および免疫チェックポイント分子発現に相関はみられなかった。しかし、今後の新たな治療法の開発につながる研究成果であり、周辺領域の知識も豊富であるため、学位授与に値すると判断した。(主査:竹谷 健)

申請者は、上皮性卵巣癌における免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予測するバイオマーカーに関して検討を行った。結果的には MSI 症例は少なく、MSI と MSS の 2 群間で免疫チェックポイント分子の発現等に有意差を認めなかったが、今後の治療展開につながる臨床的に意義のある研究である。審査にあたっては質疑応答は的確で、周辺知識も豊富であるため、学位授与に値すると判断した。(副査:丸山 理留敬)

申請者は、卵巣癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の有用性を検討する目的から研究を立案し、得られた成果から、臨床応用までに関する一貫した知識と関連事項の見識も豊富であり、学位授与に相応しいと評価した。(副査:管野 貴浩)