

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	福島 瑠璃子	
学位論文名	Dedifferentiated Endometrial Carcinoma Could Be a Target for Immune Checkpoint Inhibitors (Anti PD-1/PD-L1 Antibodies)		
学位論文審査委員	主査	管野 貴浩	
	副査	丸山 理留敬	
	副査	青井 典明	

論文審査の結果の要旨

子宮体癌は、類内膜腺癌が約80%以上を占める。脱分化型子宮体癌とは、分化型類内膜腺癌（Grade 1または2）と未分化癌が共存すると定義される稀な組織型で、Grade 3類内膜腺癌と比較して予後は不良である。また、比較的予後の良いとされるマイクロサテライト不安定性（MSI）の原因であるミスマッチ修復機構（MMR）の欠損が40-60%と高頻度に見られること、さらに近年このMSIを発現する癌腫には、免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1/PD-L1抗体）の有効性が報告されている。そこで本論文において申請者は、予後不良な脱分化型子宮体癌に対する新たな治療法の探索を目的に、免疫チェックポイント阻害剤の有効性に関して評価検討を行った。研究には、申請者らの施設で加療を行った脱分化型子宮体癌17症例の病理組織検体を用いた。バイオマーカーであるPD-L1発現、腫瘍内リンパ球（CD8+）浸潤（TIL）を高分化または未分化の各部位で評価し、さらにMMRとの関係性を解析した。結果は、11/17症例（64.7%）にMMR欠損を認め、PD-L1発現は、腫瘍の未分化部位のみに認めた。MMR欠損症例においては、未分化部位でPD-L1発現およびTILはそれぞれ有意差をもって関連していた（ $p=0.026$, $p=0.026$ ）。一方、高分化部位ではMMR欠損症例とTILとは関連性は認めなかった（ $p=0.772$ ）。これらの結果から、MMR欠損を伴う脱分化型子宮体癌の未分化部位は、免疫チェックポイント阻害剤のターゲットになり得る可能性を示唆した。現在、MSI-High固形癌に対してPembrolizumab（抗PD-1モノクローナル抗体）が承認され、臨床結果の蓄積が期待されている。以上より、脱分化型子宮体癌に対する予後を改善する今後の新たな治療法への発展を有する優れた研究成果であり、博士（医学）の学位授与に値する学術論文と判断した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

研究対象検体数は少ないものの、脱分化型子宮体癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性に関して検索を行い、従来からの化学療法との併用により本腫瘍患者の予後改善につながる発展性が期待される知見を示した。周辺領域知識も豊富であり、学位授与に値すると判断した。（主査：管野 貴浩）

申請者らは脱分化型子宮体癌の未分化癌部位ではMMR欠損とPDL-1発現およびTILが有意な相関を示し、免疫チェックポイント阻害剤が今後有効な治療となる可能性を示した。審査にあたっての質疑応答は的確で、周辺知識も豊富であったことから学位授与に値すると判断した。（副査：丸山 理留敬）

子宮体癌の中でも予後不良である脱分化子宮体癌を対象に、基礎的観点から免疫チェックポイント阻害薬による治療が期待されることを報告した。本研究は脱分化子宮体癌の患者の治療の選択肢を増やし、予後改善に寄与しうる基礎的研究である。腫瘍学の基礎に関する基礎的知識も十分に備えており、学位授与に値すると判断する。（副査：青井 典明）

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。