論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲)・乙	氏　名	野々村　由紀
学　位　論　文　名	Ovarian Endometrioid and Clear Cell Carcinomas with Low Prevalence of Microsatellite Instability: A Unique Subset of Ovarian Carcinomas Could Benefit from Combination Therapy with Immune Checkpoint Inhibitors and Other Anticancer Agents	
学位論文審査委員	主　査	新野　大介　印
	副　査	原田　守　印
	副　査	和田　耕一郎　印

論文審査の結果の要旨

上皮性卵巣癌は4つの組織型に分類され、そのうち類内膜癌や明細胞癌は子宮内膜症関連腫瘍(ERONs: Endometriosis-related ovarian neoplasms)として位置づけられている。本研究は、ERONsにおけるmicrosatellite instability (MSI)-Hの頻度をPCR法で評価し、免疫チェックポイント阻害薬の有効性を推測することを目的とした。過去10年間に手術を行った卵巣類内膜癌39例と卵巣明細胞癌52例を対象とし、91例すべてPCR法を用いてMSIの評価を行った。また、DNA mismatch repair (MMR)蛋白や免疫チェックポイント分子については免疫染色を行った。その結果、91例中5例にMSI-Hを認め、すべて類内膜癌であった。また、MSI-Hを示した5例中4例は免疫染色でdeficient MMRであった。免疫染色の結果からはMSI-H群においてCD8陽性である症例が有意に多く(p=0.026)、MSI-Hと予後の間に有意差は見られなかったが、PD-L1陽性群で有意にOSの短縮が見られた(Log-rank test, p=0.022)。これらの結果から、ERONsにおいては免疫チェックポイント阻害薬が有効である可能性が示唆された。しかし、MSI-Hの頻度は15%未満と低く、単剤での効果は限定的であると考えられた。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は卵巣癌の子宮内膜症関連腫瘍(ERONs)91例でPCR法と免疫染色を用いてMSIの評価を行い、ERONsにおける免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検討した。優れた臨床病理学的研究であり、関連する知識も豊富で、学位の授与に値すると判断した。　(主査　新野　大介)

申請者はERONsの組織サンプルを用いてPCR法でMSIの評価を行い、組織の免疫染色と比較検証し、さらに、CD8 T細胞やPD-L1発現との関連性も検討した。ERONsに対する免疫チェックポイント阻害薬の適応に関する貴重な研究成果であり、学位授与に値すると判断した。　(副査　原田　守)

申請者は卵巣がんのなかでもERONsと呼ばれる腫瘍組織におけるMSIや遺伝子変異の評価と臨床経過について検討した。研究結果を踏まえ、ERONsに対しては本邦で未使用の免疫チェックポイント阻害剤が、ERONsの中にも有効である症例が含まれている可能性を示唆するものであると考察した。本研究は新規治療を探索するうえで重要で意義深い研究であり、審査に臨んでも真摯に対応する研究者としての姿勢も含め、学位を授与するに十分な成果であると判断した。(副査　和田　耕一郎)

(備考) 要旨は、それぞれ４００字程度とする。