

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 露木 悠太

論 文 題 目


Expression of programmed cell death ligand-1 by immune cells in the microenvironment is a favorable prognostic factor for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system

(中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫において、微小環境内の免疫細胞での PD-L1 発現は予後良好因子となる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊國 伸哉 

名古屋大学教授

委員

西川 博嘉 


名古屋大学教授

委員

高橋 義行 

名古屋大学教授

指導教授

松下 正 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 39 例を後方視的に解析し、臨床病理学的特徴及び予後に関する検討を行った。免疫組織化学法では neoplastic PD-L1 (nPD-L1) 陽性例は 1 例のみであった。nPD-L1 陰性例 38 例では、microenvironment PD-L1 (miPD-L1) 低発現 (5%未満) が 11 例、miPD-L1 中等度発現 (5-40%) が 24 例、miPD-L1 高発現 (40%以上) が 3 例であった。Kaplan-Meier 曲線を用いた予後評価を行い、miPD-L1 の発現に基づいて分けた 3 群間の比較では miPD-L1 の発現が高いほど無増悪生存率 (PFS) が良好の傾向が見られ、全生存率 (OS) は miPD-L1 の発現が高いほど有意に良好であった。高用量メトトレキサート投与例 23 例に限定して解析を行うと、3 群間で PFS・OS 共に有意差が認められた。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 微小環境内の PD-L1 陽性細胞は、形態像からはマクロファージが主体であると考えられる。追加実験により CD68 を染色し、微小環境内に多数のマクロファージが存在する事を示した。
2. 多くの腫瘍で微小環境内における PD-L1 発現と予後との関係が報告されているが、結果は一定していない。頭頸部扁平上皮癌、乳癌、大腸癌などで、本研究と同様に予後良好因子であったとする報告がある。
3. 腫瘍細胞における PD-L1 発現の機序は、*PD-L1* 遺伝子の増幅に代表される内因性のものと、インターフェロン γ の作用による発現に代表される外因性のものに分けられる。非腫瘍細胞における発現は外因性のものとされており、腫瘍に浸潤する CD8 陽性 T 細胞から放出されるインターフェロン γ により、PD-L1 発現が引き起こされたと考えられる。
4. 過去の中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の報告においては、1~5%のカットオフ値が定められている。他のリンパ腫では 20%をカットオフ値とした報告もあり、リンパ腫における PD-L1 発現のカットオフ値のコンセンサスは得られていない。今回の研究では 1~50%をカットオフ値として予後との相関を調べ、有意差の得られた 5%をカットオフ値として採用した。
5. 追加実験として、免疫組織化学法を用いて腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞数をカウントした。CD8 陽性細胞数と miPD-L1 陽性率は有意に相関し、また CD8 陽性細胞数は有意な予後良好因子となった。微小環境内の PD-L1 発現は、腫瘍に対する CD8 陽性細胞の浸潤を反映したものである可能性が考えられる。

以下の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	露木 悠太
試験担当者	主査	豊岡 伸哉	副査 ₁	西ツ 博嘉
	副査 ₂	高橋 義行	指導教授	松下 正
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 微小環境内のPD-L1陽性細胞はどのような細胞か。 2. 他の腫瘍における微小環境内でのPD-L1発現と予後との関係について。 3. 微小環境内でのPD-L1発現のメカニズムについて 4. PD-L1陽性率のカットオフ値を5%とする妥当性について 5. 微小環境内でのPD-L1発現が予後良好因子となる理由について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、臓器病態診断学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				