

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 西川 大輔

論 文 題 目


Eosinophil prognostic scores for patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab

(ニボルマブ治療を受けた頭頸部扁平上皮癌患者の好酸球予後スコア)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

榎本 篤 


名古屋大学教授

委員

近藤 豊 

名古屋大学教授

指導教授

曾根 三千彦 

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、ニボルマブ治療を行った再発/転移頭頸部扁平上皮癌患者の予後因子の同定を行い、予後予測スコアリングシステムを作成した。まず Relative eosinophil count (REC)、Ratio of eosinophil increase (REI)、ECOG-PS が予後因子として同定された。次にそれらを組み合わせて Eosinophil Prognostic Score を作成した。このスコアは、ニボルマブ治療を行った再発/転移頭頸部癌患者において、生存と有意に相関しており、さらには奏効割合、疾患制御割合とも有意な相関がみられた。Eosinophil Prognostic Score はニボルマブの継続/切替の判断に有用である可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 我々の以前の研究や本研究において、ニボルマブ治療開始時の好酸球比は全生存と有意に関連していた。一方、未発表データではあるが、再発/転移出現時の好酸球比は全生存との相関が見られなかった。以上から、好酸球比は再発/転移頭頸部癌の予後因子というよりは、ニボルマブ治療の効果予測因子である可能性が高いと考える。
2. 末梢血好酸球比高値が、hot tumor であることを示唆する報告がある。1つ目は、腫瘍浸潤好酸球数と腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞数は比例しているとの報告である。2つ目は、CD8 陽性 T 細胞は単独では十分な抗腫瘍効果を発揮しないが、好酸球を加えると強い腫瘍抑制効果を発揮するとの報告もある。以上から、好酸球が高値であることは、間接的に CD8 陽性 T 細胞が腫瘍浸潤していることや活性化されていることを示している可能性がある。
3. 末梢血好酸球数は腫瘍浸潤好酸球数と相関していることを示す複数の報告がある。また、ニボルマブ治療開始時の腫瘍検体を得ることは多くの場合困難であり、末梢血好酸球の方が、より現在の腫瘍や免疫環境を反映していると考え採用した。
4. 他の研究においても好酸球比 1.5% をカットオフとしているものが多い。カットオフ値設定の方法は、ROC 曲線での算出、X-tile plot での算出、過去の報告に基づいて設定している報告が主であった。本研究においては、ROC 曲線によって、最も感度、特異度が高くなる値を算出した。結果的に過去の報告とも値が一致しており、再現性のある値と考えている。好酸球増加率のカットオフ値 15% は、本研究においては ROC 曲線で算出したが、算出方法は報告により異なっている。100/ $\mu$ l 以上としているものや、カットオフ値を示していないものもある。再現性については、好酸球増加に関する報告が少ないこともあり、今後さらに検証が必要と考える。

本研究は、ニボルマブ治療の予後予測スコアを確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、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	西川 大輔
試験担当者	主査	安藤 雄一	副査 <sub>1</sub>	榎 本 篤
	副査 <sub>2</sub>	近藤 豊	指導教授	曾根 三千彦
(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"> <li>1. 好酸球は予後因子か、効果予測因子か</li> <li>2. 好酸球比が多いことはHot tumorであることを反映しているか</li> <li>3. 腫瘍浸潤好酸球ではなく末梢血好酸球をスコアの項目とした理由</li> <li>4. 好酸球比、好酸球増加率のカットオフ値設定の根拠</li> </ol> <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、耳鼻咽喉科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>				