

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 山田 健太朗

論 文 題 目

Clinical characteristics of gastrointestinal immune-related  
adverse events of immune checkpoint inhibitors and their  
association with survival

(免疫チェックポイント阻害剤による消化管免疫関連有害事象の  
臨床的特徴と生存率との関連)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 小寺 泰弘  
名古屋大学教授

委員 江畠 智希  
名古屋大学教授

委員 有馬 寛  
名古屋大学准教授

指導教員 石上 雅敏

別紙 1-2

## 論文審査の結果の要旨

今回、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)による副作用の一つである消化管免疫関連有害事象(GI-irAE)に対して、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体による ICI の種類毎の GI-irAE の臨床的特徴と GI-irAE の発症と患者の予後との相関について確かめた。臨床的特徴に関しては、抗 CTLA-4 抗体の投与を受けた患者は、抗 PD-1 抗体または抗 PD-L1 抗体の投与を受けた患者よりも、GI-irAE の発生頻度、重症度が高かった。CT や内視鏡所見については、薬剤毎での特徴的所見は認めなかった。予後に関しては、ICI 投与患者の多かった非小細胞肺癌と悪性黒色腫の患者を対象とされた。非小細胞肺癌患者においては、特定の結果は認められなかつたが、悪性黒色腫の患者において GI-irAE が発生し、その後 ICI 治療を継続することで全生存期間の延長が認められた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.皮膚、消化管、肝臓、下垂体などの irAE の発症により、良好な予後が得られたとする報告があるがそのメカニズムは未だ明らかではない。様々な要因が想定されているが、腫瘍と健常な組織の両方に強力な免疫反応を示し、強い抗腫瘍効果が得られ予後の延長につながる可能性が考えられている。
- 2.irAE は臓器別に発症の好発時期があると言われており、GI-irAE はその中でも早期に発症し、5-10 週程度で発症することが報告されている。また、複数の irAE は単一の irAE の発症と比較しても、全生存期間、無増悪生存期間のいずれも延長したと報告されている。
- 3.GI-irAE はステロイドで改善しない場合には生物学的製剤の使用が考慮され、それらの治療で改善しない場合や消化管穿孔を来たした場合には手術が必要になることが報告されている。このような重症の GI-irAE を発症すると、時に致命的な状態になりうる。また、GI-irAE に限らず重度の irAE を発症すると、ICI の再投与が困難であるため、そのことが生命予後に影響している可能性は考えられる。
- 4.PD-1 は腸管においては炎症によって up-regulation するとされており、抗 PD-1 抗体により遮断されると、炎症の惹起があった際に制御困難になると考えられている。一方で、CTLA-4 は腸管の制御性 T 細胞の集積に必要とされ、腸管免疫の恒常性により重要な役割を果たしている可能性があるという報告がある。このことから、抗 PD-1 抗体による腸炎よりも抗 CTLA-4 抗体による腸炎の方が、高い頻度でより重症であると考えられる。

本研究は、GI-irAE の臨床的特徴やその後の治療戦略の点で、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。

別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	山田 健太朗
試験担当者	主査 小寺 泰弘 副査 <sub>2</sub> 有馬 寛	副査 <sub>1</sub> 江畑 智希 指導教員 石上 雅敏	

(試験の結果の要旨)

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。

1. irAEの発現と生命予後との関連について
2. GI-irAEとその他のirAEの好発時期、また複数のirAEと予後について
3. 重度のGI-irAEによって生命予後が短縮されることの可能性について
4. 抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体における腸炎の違いについて

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、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。