

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 小倉 淳司

論 文 題 目

Pattern of programmed cell death-ligand 1 expression and CD8-positive T-cell infiltration before and after chemoradiotherapy in rectal cancer

(直腸がんにおける術前化学放射線療法と PD-L1 の発現及び CD8 陽性 T 細胞の関係性について)

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

長 純 恒二 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、直腸癌における術前化学放射線療法 (CRT) 前後の PD-L1 の発現パターンと CD8 陽性 T 細胞を中心とした臨床病理学的背景因子及び予後との関連性について検証した。免疫組織染色の結果、腫瘍細胞に発現する PD-L1 (tPD-L1) は CRT 前後ともに高発現の割合が 1.0% と非常に少なかった。一方で、間質の免疫細胞に発現する PD-L1 (iPD-L1) は CRT 後に有意に高発現を呈し、さらに CRT 前後において iPD-L1 高発現群でのみ CD8 陽性 T 細胞高値群で有意に無病生存期間が延長した。CRT により惹起されているこの免疫学的背景は、高頻度 microsatellite instability (MSI) 不安定性 (MSI-H) 大腸癌における Neoantigen の上昇に伴う免疫原性の活性化のメカニズムと類似しており、MSI-H 大腸癌において免疫チェックポイント阻害薬が有効であるのならば、CRT 後に iPD-L1 が高発現している直腸癌においても同様に免疫チェックポイント阻害薬が有効な治療薬となる可能性を示唆していると考えられた。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. iPD-L1 高発現は、抗腫瘍免疫が活性化していることを意味し、tPD-L1 とは異なる意味をもつことが報告されている。今回の検討により CRT によって iPD-L1 が高発現することは CRT による Neoantigen が惹起した抗腫瘍免疫の活性化を示唆し、免疫チェックポイント阻害薬の適応に関する新たなマーカーとなる可能性が示された。我々の研究では iPD-L1 を発現する細胞に関して詳細に検討していないが、さらなる免疫組織染色により活性化されている免疫細胞の種類 (CD8, Treg など) を検討することも必要であると考えられた。
2. 現在の術前放射線治療や化学放射線治療のレジメンは 1990 年代に考案されており、免疫腫瘍学的な背景を考慮されていない。直腸癌治療において、短期照射 (5Gy x 5) と長期照射 (1.8 x 25) では局所制御効果は同等されているが、最近の報告によると、1 回の線量が高い方が、抗腫瘍効果を示す免疫反応が上昇すると言われている。現在欧米で標準とされている術前 (化学) 放射線療法も今後免疫学的な因子まで考慮して再考される必要が示唆され、術前化学療法、免疫チェックポイント阻害薬を含めた腫瘍免疫を意識した術前治療を考えていくことが必要となる可能性が考えられた。
3. 局所治療である化学放射線治療が遠隔病巣に対して効果を示す Abscopal 効果についてはこれまでも報告が散見される。今回の検討で iPD-L1 と CD8 が有意な相関を示したことから、Abscopal 効果は CRT により局所で活性化された CD8 陽性 T 細胞による遠隔病巣での抗腫瘍効果の可能性が示唆された。今後術前治療前後での局所と遠隔病巣の免疫学的背景を比較することでメカニズムの解明につながる可能性があり、本研究はその基礎データとなり得る貴重な報告であった。
4. 今回免疫組織染色により術前 CRT 前後の評価を行ったが、治療前後の 2 点のみでの評価であることや、評価した部位による選択バイアスなど多くの limitation が存在する。ダイナミックかつ包括的に評価可能な Liquid biopsy は、今回の limitation を改善する一つの方法であり、今後 ctPD-L1 との関連性などを評価することで、新たな知見が得られる可能性が考えられた。

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	小倉 淳司
試験担当者	主査	小寺泰弘	副査 ₁	長 紀 悦
	副査 ₂	安藤 雄一	指導教授	柳野 正人
(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. iPD-L1高発現が意味する免疫腫瘍学的な意義について 2. 抗腫瘍免疫効果を意識した今後の術前治療の展望について 3. 化学放射線療法による遠隔病巣におけるAbscopal効果について 4. 免疫組織検査の限界、Liquid biopsyの可能性について <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、腫瘍外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>				