

氏名	森廣 俊昭
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6030号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer (PD-L1発現とマイクロサテライト不安定性またはCD8陽性リンパ球腫瘍浸潤の組み合わせは胃癌における有用な予後バイオマーカーとなる)
--------	--

論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 岡田裕之 准教授 高木章乃夫
--------	----------------------------

### 学位論文内容の要旨

PD-L1、マイクロサテライト不安定性(MSI)による体細胞遺伝子変異、CD8陽性リンパ球腫瘍浸潤(TILs)の重要性が明らかになってきたが、予後におけるPD-L1発現の意義についてはいまだ議論の多いところである。胃癌における予後予測バイオマーカーとして、PD-L1とMSIまたはCD8陽性TILsを組み合わせて、合計283例の胃癌症例を用いて後ろ向きに研究を行った。腫瘍細胞の5%以上にPD-L1が発現しているものをPD-L1陽性と定義したところ、PD-L1陽性率は15.5%であった。PD-L1陽性率は有意に進行胃癌症例と、また有意にMSI症例とも関連していた。PD-L1陽性はKaplan-Meier分析で有意に予後不良と関連し、多変量解析でも胃癌組織型とリンパ節転移陽性に次いで独立した予後不良因子であった。PD-L1とMSI、またはPD-L1とCD8陽性TILsを組み合わせて評価することにより、PD-L1単独よりもより強い予後予測因子になることがわかった。PD-L1とMSIまたはCD8陽性TILsの組み合わせ評価は、胃癌においてさらに有用な予後マーカーとなり得る。

### 論文審査結果の要旨

癌組織におけるPD-L1発現、体細胞突然変異を反映するマイクロサテライト不安定性(MSI)、CD8陽性リンパ球腫瘍浸潤(TILs)は予後予測マーカーであるとの議論が多いが、胃癌においては未だ解析は進んでいない。

本研究では、283例の胃癌症例(治癒切除施工患者)における上記のマーカーと予後に関する解析を行った。その結果、PD-L1<5%、CD8TILs highの場合に優位にOSが延長することが判明した。さらに、PD-L1<5%かつMSI陽性では最もOSが延長し、PD-L1>5%かつMSI陰性の症例においては、最もOSが短いことがわかった。

委員からは、病理組織の染色像の解釈の仕方やMSIの診断等について判断基準など具体的な質問が提出されたが、実験の限界を踏まえつつ適切は質疑応答がなされた。

本研究は、PD-L1、MSI、CD8TILsが予想通り胃癌においても優位な予後予測マーカーとなりうることを示した研究であり、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。