

学位授与番号：甲 1081 号

氏 名：大熊 裕介

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 9 月 12 日

学位論文名：

**High PD-L1 expression indicates poor prognosis of HIV-infected patients with non-small cell lung cancer.**

（HIV 感染を合併した非小細胞肺癌患者において、PD-L1 高発現は予後不良となる）

学位論文審査委員長：教授 桑野和善

学位論文審査委員：教授 池上雅博 教授 森川利昭

# 論 文 要 旨

氏 名	大熊 裕介	指導教授名	本間 定
<p data-bbox="180 376 284 409">主論文</p> <p data-bbox="212 450 1369 533">High PD-L1 expression indicates poor prognosis of HIV-infected patients with non-small cell lung cancer.</p> <p data-bbox="204 566 1425 600">(HIV 感染を合併した非小細胞肺癌患者において、PD-L1 高発現は予後不良となる)</p> <p data-bbox="212 640 1310 674">Yusuke Okuma, Tsunekazu Hishima, Jumpei Kashima, Sadamu Homma.</p> <p data-bbox="212 714 1002 748">Cancer Immunology, Immunotherapy. In press. 2017.</p> <p data-bbox="212 788 675 822">doi:10.1007/s00262-017-2103-y.</p> <p data-bbox="180 855 252 889">要旨</p> <p data-bbox="196 904 300 938">【背景】</p> <p data-bbox="180 954 1433 1081">免疫状態に数々の修飾が加わっていると考えられる HIV 感染者に発生した非小細胞肺癌では、腫瘍組織における programmed death-1 (PD-1)/programmed death ligand-1 (PD-L1) による抗腫瘍免疫の抑制状態と予後との関連性は明らかではない。</p> <p data-bbox="196 1144 300 1178">【方法】</p> <p data-bbox="180 1193 1433 1411">15 名の HIV 感染非小細胞肺癌患者と 29 名の非 HIV 感染非小細胞肺癌患者の臨床背景と腫瘍組織における免疫反応を検討した。また、傾向スコアで背景因子を一致させた患者群を各コホート 13 名で比較をした。腫瘍組織における PD-L1 発現、腫瘍間質に浸潤している CD4 陽性、CD8 陽性、CD56 陽性、PD-1 陽性免疫細胞を免疫組織化学染色で観察した。</p> <p data-bbox="196 1473 300 1507">【結果】</p> <p data-bbox="180 1523 1433 1740">腫瘍細胞での PD-L1 高発現は HIV 感染者と非 HIV 感染者でみられたが、HIV 感染者でのみ PD-L1 と PD-1 陽性免疫細胞浸潤の関連がみられた。全症例、および傾向スコアで患者背景を一致させた症例の両方において、HIV 感染者の肺癌組織で PD-L1 高発現の場合、低発現の患者と比較すると予後不良であった。しかし、非 HIV 感染者では肺癌組織の PD-L1 発現と予後との間に関連はみられなかった。</p> <p data-bbox="196 1803 300 1836">【結論】</p> <p data-bbox="180 1852 1433 1980">HIV 感染非小細胞肺癌患者において、肺癌組織の PD-L1 高発現は予後不良と関連していた。この結果は、HIV 感染非小細胞肺癌患者では PD-1/PD-L1 による抗腫瘍免疫の抑制がより強く作用していることを示唆している。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

平成 30 年 3 月 15 日に、森川利昭前教授、池上雅博教授、と共に審査いたしました大熊裕介氏の学位論文審査についてご報告申し上げます。主論文は **Cancer immunology, Immunotherapy (Impact factor 4.7)** に 2017 年に掲載されております。指導教授は悪性腫瘍治療研究部 本間 定 先生であります。

審査は、まず大熊氏によって、テーシスのプレゼンテーションが行われました。続いて、審査委員より、多くの質問がなされました。まず、HIV 感染者における非小細胞肺癌患者を対象としているが、コントロールとしての non-HIV の非小細胞肺癌患者をどのように選択したのか、PD-L1 の免疫染色は組織検体が古くなるほど染色性が低下するがその影響はないのか、死亡した患者の死因は何だったのか、など多くの質問がなされました。大熊氏は腫瘍内科医としての豊富な経験から、本研究の限界をふまえて適切に回答されました。審査委員で討議致しました結果、希少な症例を対象とした独創性の高い研究であり、免疫療法において重要な研究であると判断いたしました。

なお、数か所の誤字の訂正、方法の理解のために追加記載が必要であること、結果の記載が図から読み取りにくいため図の訂正および追加が必要であること、表の訂正が必要であるなど、修正が必要と判断したため、テーシス及び主論文の修正を要請しました。その後、大熊氏は、主論文の訂正を **Cancer immunology, Immunotherapy** 誌に申請し、2018 年 8 月 6 日に on line にて correction が確認できましたので、一次審査の報告が本日となりました。