学位授与番号：乙３１９０号

氏　　名：森　彰平

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 5 月 10 日

学位論文名：
High expression of programmed cell death 1 ligand 1 in lung adenocarcinoma is a poor prognostic factor particularly in smokers and wild-type epidermal growth-factor receptor cases

学位論文名（翻訳）：
（肺腺癌、特に喫煙者と野生型 EGFR 症例における programmed cell death 1 ligand 1 高発現は予後不良因子である）

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 吉田清嗣　教授 桑野和善

論　文　要　旨

論文提出者名	森　彰平　　指導教授名　　森川利昭

High expression of programmed cell death 1 ligand 1 in lung adenocarcinoma is a poor prognostic factor particularly in smokers and wild-type epidermal growth-factor receptor cases

（肺腺癌、特に喫煙者と野生型 EGFR 症例における programmed cell death 1 ligand 1 高発現は予後不良因子である）

Mori S, Motoi N, Ninomiya H, Matsuura Y, Nakao M, Mun M, Okumura S, Nishio M, Morikawa T, Ishikawa Y. Pathol Int. 2017; 67(1):37-44.

【背景】肺腺癌における programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) 発現の臨床的意義は未だ十分に解明されていない。特に喫煙歴と epidermal growth-factor receptor (EGFR) 遺伝子変異に注目し、PD-L1 発現の臨床的意義を明らかにすることを目的に本研究を行った。

【対象と方法】2009 年 5 月から 2013 年 11 月の期間にがん研有明病院にて根治目的に外科的切除を施行した肺腺癌 296 例を対象とした。免疫組織化学染色による PD-L1 発現の評価を行い、対象を PD-L1 高発現群と低発現群に分類し、臨床病理学的背景と予後を比較した。

【結果】PD-L1 高発現群(107 例)は低発現群(189 例)と比較して喫煙者、低分化腺癌の比率が高かった(それぞれ p = 0.008, p = 0.018)。予後解析では PD-L1 高発現群は低発現群よりも予後不良であった(3 年無再発生存率 69 vs. 81 %, p = 0.021; 3 年生存率 85 vs. 94 %, p = 0.005)。全生存期間についての多変量解析において、病理学的 N1-2、中/低分化腺癌と同様に PD-L1 高発現は独立予後因子であった(ハザード比 2.594、95%信頼区間 1.248ï 5.393、p = 0.011)。喫煙歴と EGFR 遺伝子変異の有無による層化解析では、喫煙者の層では PD-L1 高発現群は予後不良であった(3 年生存率 80 vs. 94 %, p = 0.009)が、一方で非喫煙者の層では PD-L1 発現は予後因子とはならなかった(3 年生存率 94 vs. 94 %, p = 0.489)。また、野生型 EGFR の層では PD-L1 高発現群は予後不良であった(3 年生存率 81 vs. 94 %, p = 0.007)が、一方で EGFR 遺伝子変異のある層では PD-L1 発現は予後因子とはならなかった(3 年生存率 90 vs. 94 %, p = 0.423)。

【結論】肺腺癌、特に喫煙者と野生型 EGFR 症例における PD-L1 高発現は予後不良因子であった。この結果は癌遺伝子や喫煙などの発癌要因によって PD-L1 発現の臨床的意義が異なることを示唆している。

学位論文審査の結果の要旨

森　彰平（モリ　ショウヘイ)氏の博士論文は主論文１編、副論文２編からなる。主論文のテーマは、High expression of programmed cell death 1 ligand 1 in lung adenocarcinoma is a poor prognostic factor particularly in smokers and wild-type epidermal growth-factor receptor cases（和文タイトル：肺腺癌、特に喫煙者と野生型 EGFR 症例における programmed cell death 1 ligand 1 高発現は予後不良因子である）であり、2017 年に、Pathology International 誌に掲載され、同誌の 2015 年の impact factor は、1.425 点である。指導教官は、森川利昭教授である。

森氏の履歴、詳細な論文内容については、別紙資料を参照。

森氏の博士論文審査は、平成 29 年 4 月 17 日に、審査委員長：病理学講座教授　池上雅博、審査委員：生化学講座　吉田清嗣教授、内学講座（呼吸器内科）桑野和善教授の担当のもと、公開口頭試問の形式で行った。

審査では、森氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試問が行われ、試問の内容は以下に示す 24 項目でおこなわれた。

（吉田）

・肺腺癌は喫煙との関係が少ないとされているが、今回の検討ではどうして喫煙に注目したのか。
・検索した症例は根治的外科手術がされているが、stage はどのくらいの症例が対象となっているのか。
・術前化学療法例を、検索対象から省いたのは何故か。
・倫理審査において、「この研究におけるインフォームドコンセントはすべての患者から包括的書式により得られた。」とあるが、具体的にはどういうことか。
・PD-L1 の免疫組織化学染色で、clone EPR1611 を用いているがその理由は。他の抗体も試したのか。
・再発症例の約半数に EGFR 遺伝子変異があり、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤で治療を行っているが、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤で治療をしなかった例は他の治療は行わなかったのか。
・喫煙と PD-L1 発現に関連があるようであるが、そのメカニズムはどのようなものか。
・PD-L1 が高発現であることと治療の効果は相関しているのか。

（桑野）

・組織学的を 2mm 程度の大きさの切片で行っているが、どうして大きい標本でやらなかったのか。
・掲載写真でみると PD-L1 の染まりは不均一であるが、どのように評価したのか。

・本研究では、染色強度と陽性領域の割合の積を PD-L1 スコアとして算出しているが、このような手法は通常用いられるのか。
・喫煙、EGFR 変異の他にも PD-L1 高値の患者がいるか。

（池上）
・肺腺癌の根治的外科切除とは、具体的にどのような処置か。区域切除、部分切除でも完全切除されているものは検索の対象となれるのではないか。
・「腫瘍の PD-L1 発現の有無を、tissue microarray(TMA)で行った」とのことであるが、TMA は局所しか採取できないので、最も多い組織亜型で診断することになっている癌の組織診断結果と一致しないこともあるのではないか。
・多くの肺癌の検索が、小細胞癌、非小細胞癌の 2 つに分けて行われているようであるが、腺癌と扁平上皮癌を一緒にして検索するのは無理があるように思うが、どうしてこのようなことが行われているのか。
・PD-L1 発現の評価を免疫染色で行っているが、古い標本でも良好な結果が得られるのか。
・組織分化度の評価で腺癌を well、moderately、poorly と分類しているが、WHO 分類や、取り扱い規約ではこのような分類をしていないが、具体的にはどのように分けたのか。
・PD-L1 高発現群で、poorly differentiated adenocarcinoma の組織型が多いのは理由があるのか。
・一般的に喫煙と深く関係している肺癌は、小細胞癌、扁平上皮癌とされているが、腺癌はどのように関係しているのか。
・PD-L1 高発現群で、T factor や N factor が高いものが多く、リンパ管侵襲、静脈侵襲も著明にみられる例が多いことを予想したが、実際は PD-L1 低発現群と差がみられない結果であった。この理由について説明できるか。
・Fig 2 で、overall survival、disease free survival ともに PD-L1 高発現群で予後不良であると判定でき、一方種々の組織学的指標では肺腺癌の予後が判定できないという結果であるが、組織学的指標は肺腺癌の予後を予想できないということか。
・overall survival と関連している因子として、N factor(N0, N1,2)、組織分化度(well、mode/por)、PD-L1 expression があげられているが、特に喫煙、EGFR と PD-L1 expression の関係のみを検索し、N factor や組織分化度と PD-L1 expression の関係について検索をしなかった理由は。
・PD-1、PD-L1 療法は、組織型でいえばどのタイプに最も良好な効果が得られるのか。小細胞癌に用いられない理由は何か。
・PD-1、PD-L1 療法は、肺癌以外にはどのような臓器の癌に有効か。

以上の質問に対して、森氏は文献引用、自らの実験結果あるいは推論を加え適切に解答

した。

本研究は、近年注目されている肺癌に対する PD-1、PD-L1 療法について、非小細胞性肺癌の中で特に腺癌にしぼり詳細に解析し、肺癌の発生と進展に関与すると考えられている喫煙と EGFR 変異との関係について検索したものであり、今後の肺癌治療に貢献するものと考えられる。吉田教授、桑野教授と慎重に討議した結果、博士論文として価値あるものと判定した。