

審査の結果の要旨

氏名 山下 智

本研究は、予後不良で治療標的が未確立な胃・食道の神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma, NEC）に対して、免疫治療関連の標的分子発現の探索を目的とし、胃 25 例、食道 15 例の NEC の PD-L1（Combined positive score, CPS と Tumor Proportion Score, TPS で定量的に評価）、HLA class I、MMR 蛋白、HER2（胃のみ）の発現を免疫組織化学的に評価し、腫瘍組織浸潤リンパ球(Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs)の多寡を検討した。

結果は以下の通りである。

1) 胃は 18 例(72%)で PD-L1 CPS $\geq$ 1（陽性）を示し、TPS $\geq$ 1%(陽性)は 10 例(40%)であった。なお、CPS $\geq$ 1 陽性であるにも関わらず TPS $<$ 1%陰性症例は 8 例存在し、これら症例は免疫細胞により強く PD-L1 の発現を認めた。CPS $<$ 1 症例では有意にリンパ節転移が多く peritumoral TIL 低値を全例に認めた。生存分析では、CPS $\geq$ 1 で生存期間が長い傾向を認めた。HER2 は全例陰性、HLA-Class I 発現保持は 21 例(84%)、MMR 蛋白欠損は 4 例(16%)であった。

2) 食道の PD-L1 は CPS $\geq$ 1 が 9 例(60%)、CPS $\geq$ 10 が 5 例(33%)、TPS $\geq$ 1%は 5 例(33%)に認められた。生存分析では、CPS $\geq$ 1 で生存期間が有意に長かった。HLA-Class I 発現保持が 10 例(67%)、HLA-Class I 陰性化はリンパ節転移と TNM Stage、腫瘍浸潤リンパ球低値と有意に相関した。MMR 蛋白欠損は認めなかった。

上記結果より、胃 NEC における HER2 の発現は乏しく、NEC の治療標的分子としての意義は乏しいと考えられた。一方で PD-L1 や HLA-Class I の発現は胃 NEC や食道 NEC で高頻度に認められ、免疫チェックポイント阻害薬やがんワクチン等のがん免疫治療が、有望な治療選択肢と考えられた。

以上、本論文は、予後不良なサブタイプである胃・食道 NEC において、腫瘍免疫治療関連の標的分子の発現等を詳細に評価した研究であり、NEC の免疫治療戦略のための基礎データを供する貢献をなし得たと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。