

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

角田 哲人

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員

題目 A Prospective Observational Study to Assess PD-L1 Expression in Small Biopsy Samples for Non-Small-Cell Lung Cancer  
(非小細胞肺癌における微小な生検検体での PD-L1 発現を評価した前方視的観察研究)

掲載誌 BMC Cancer 2019 ; 19:546

主査 津川 浩一郎  
副査 小池 淳樹  
副査 砂川 優

[論文の要旨・価値] 【緒言】免疫チェックポイント阻害薬である Pembrolizumab はヒト化抗ヒト Programmed cell death-1 (PD-1) モノクローナル抗体で、PD-1 ligand-1 (PD-L1) 高発現の進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に有効と報告されている。今回、気管支鏡下で採取した肺あるいはリンパ節の微小な生検検体を使用することの妥当性について検討した。【対象と方法】原発性肺癌に対して気管支鏡、CT あるいは超音波ガイド下生検を実施し、本研究への参加同意した患者を前方視的に登録した。病理学的に NSCLC と診断した症例で、免疫組織染色を施行し PD-L1 発現を評価した。①腫瘍細胞数と検体径、②PD-L1 発現率；1%未満（非発現）、1%~49%（低発現）、50%以上（高発現）、③診断時の生検検体と外科的切除検体での PD-L1 発現一致率を検討した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 3590 号）の承認を得た。【結果】153 症例が登録され、気管支腔内超音波ガイド下経気管支生検を実施した症例が 110 例（細径気管支鏡が 84 症例、通常径気管支鏡が 26 症例）、超音波ガイド下経気管支針生検（EBUS-TBNA）が 23 例、CT あるいは超音波ガイド下針生検が 20 例であった。気管支鏡検査では通常気管支鏡で採取した検体の大きさおよび腫瘍細胞数が、細径気管支鏡や EBUS-TBNA の検体と比較して有意に大きかった ( $P < 0.05$ )。全症例における PD-L1 発現率の内訳は、非発現が 34.6%、低発現が 31.4%、高発現が 31.4%であり、2.6%は診断不能であった。PD-L1 陽性率は、細径気管支鏡で 55.9%、通常気管支鏡で 73.1%、EBUS-TBNA で 78.3%であった。生検検体と外科的切除検体の PD-L1 発現一致率は 86.7%であった。【考察】気管支鏡下で採取した肺あるいはリンパ節の微小な検体の PD-L1 の発現頻度は、過去の大規模研究と比較してほぼ同等であった。細径気管支鏡検体と外科的切除検体の比較で PD-L1 発現率一致率は過去の後方視的な報告より高く、診断時の検体による PD-L1 発現の評価は有用であると考えられた。【結論および本論文の価値】本研究は気管支鏡で採取した肺やリンパ節の微小な検体を使用して PD-L1 の発現を前方視的に評価した初めての報告で、その有用性が示された価値ある報告と評価された。

[審査概要] 審査は主査と副査 2 名で実施した。約 20 分間の発表は理解しやすく工夫された内容であった。質疑応答では、研究デザインの妥当性、検体採取の手技、腫瘍細胞の確認・染色性評価などが討議され、概ね丁寧な回答があった。肺癌治療における本検査の有用性について意欲を持って語った。

## 最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 本研究ならびに関連領域に関しての専門的知識は十分に研究への貢献度も高く、研究遂行能力も評価された。審査には真摯な態度で、礼儀正しく、研究に対する熱意が感じられた。英語読解力は引用英文文献の一編を指定し、その場での和訳を行い、十分な読解力があると判断した。以上より、申請者の角田哲人君は学位授与に値すると判断された。