

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	大坪 莞爾
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 Thoracic Mesenchymal Malignant Tumors and Programed Cell Death Ligand-1 Status: Clinicopathologic and Prognostic Analysis of Eight Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas and Eight Malignant Mesotheliomas （胸部間質性悪性腫瘍と PD-L1 発現率:悪性胸膜中皮腫 8 例と肺肉腫様癌 8 例の臨床病理学的検討及び予後に関する検討）
	掲載誌 Thoracic Cancer 2021; 12: 3169-3176.
	主査 砂川 優 副査 太田 智彦 副査 大池 信之
[論文の要旨・価値] 肺肉腫様癌 (Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: PSC) および悪性胸膜中皮腫 (Malignant Pulmonary Mesothelioma: MPM) は、稀で且つ予後不良な胸部間葉系悪性腫瘍である。PSC と MPM は従来のプラチナ製剤を用いた化学療法はいずれも効果が乏しく、有効な抗がん剤レジメンは存在しない。PSC 及び MPM において PD-L1 発現と免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果に関する複数の研究・開発がされており、MPM に対して ICI は標準治療のひとつとなっているが、PD-L1 発現と ICI の治療効果の関係については未だ明確ではない。本研究では、当院における PSC と MPM の自験例を対象に、PD-L1 発現を含む臨床病理学的因子の意義を評価することを目的とした。 2004 年 1 月から 2020 年 12 月までに外科的切除または生検で病理学的に PSC と診断された 8 症例と、MPM と診断された 8 症例を対象に、腫瘍病理組織検体を抗 PD-L1 抗体 (E1L3N; Cell Signaling 社)、抗ビメンチン抗体 (clone V9 Link; Dako) を用いて免疫組織化学染色を施行した。PSC 症例のうち、4 例 (50%) が PD-L1 陽性で、そのうちの 3 例はビメンチン陽性の肉腫様領域でのみ PD-L1 の発現を認めたが、残り 1 例は上皮領域で PD-L1 の発現を認めた。MPM 症例は、全例でビメンチン陽性で、1 例のみ (12.5%) PD-L1 陽性であった。この症例では術後再発に対する 2 次化学療法のニボルマブが部分奏効を示し、約 2 年間の病勢コントロールが得られた。一方、PD-L1 陰性の 1 症例では、2 次化学療法ニボルマブの効果は得られなかった。PSC 症例うち 2 例は切除後約 10 年生存し、いずれも診断時の病期は I 期であり、PSC では PD-L1 発現と予後との間に明らかな相関は認めなかった。MPM のうち 4 例は 2 年以上生存し、すべて診断時の病期は I 期だった。本研究では非小細胞肺癌と比較して PSC は PD-L1 発現が高く、PSC と MPM ではいずれも肉腫様領域に PD-L1 発現が起こる傾向があることが示された。間葉系の特性を有することが PD-L1 発現や ICI の効果を予測する可能性がある。また、PSC でも MPM と同様に ICI が有効であることが期待される。	
[審査概要] 審査は指導教授と 5 名の陪席の下、約 20 分間の PC を用いたプレゼンテーションと約 40 分間の質疑応答により行われた。審査では研究の背景、特に PSC と MPM の診断と病理学的分類・予後について、研究の方法、解析結果の解釈と限界、本研究結果が実臨床に与える意義、など多岐にわたる質問が出され、申請者は概ね的確に回答することが出来た。	
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] プレゼンテーションはパワーポイントを用い、分かりやすくて的確であった。英語試験では関連文献のアブストラクトを適切に英訳し、十分な語学力があると判断した。研究対象が稀であり解析症例数が少ないことは否めないが、PSC と MPM の PD-L1 発現の意義に関するエビデンスを構築し、臨床に影響を与える研究結果であった。申請者は当該領域に関する研究能力・知識等、十分な意欲と能力を持つ研究者と考えられ、学位授与に値すると判断した。	