

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

中澤 信博 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

## 題 目

High Stromal TGFBI in Lung Cancer and Intratumoral CD8-Positive T Cells were Associated with Poor Prognosis and Therapeutic Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors

（肺癌免疫治療において、癌間質TGFBIとCD8陽性T細胞発現は治療抵抗性に寄与する）

Annals of Surgical Oncology 2019 Sep 30. doi: 10.1245/s10434-019-07878-8.

Nobuhiro Nakazawa, Takehiko Yokobori, Kyoichi Kaira, Andrei Turtoi, Seded Baatar, Navchaa Gombodorj, Tadashi Handa, Mariko Tsukagoshi, Yasunari Ubukata, Akiharu Kimura, Norimichi Kogure, Kyoichi Ogata, Toshitaka Maeno, Makoto Sohda, Toshiki Yajima, Kimihiro Shimizu, Akira Mogi, Hiroyuki Kuwano, Hiroshi Saeki, and Ken Shirabe

## 論文の要旨及び判定理由

非小細胞肺癌の治療予後は、免疫チェックポイント阻害剤の開発や使用により改善しつつあるが、抗PD-1抗体薬のニボルマブは細胞障害性T細胞の活性化を介して抗腫瘍効果を誘発する一方、治療効果を認める症例は限られる。また高額な薬価が、医療費全体に影響を及ぼすとされる。そこでより効率的、簡便かつ安価で検索しうるバイオマーカーの開発が必要とされている。今回の検討は、TGF- $\beta$ シグナルの代表的な下流遺伝子であり、上皮間葉転換（EMT）や抗癌剤耐性に関与するTGFBIに着目し、ニボルマブ使用非小細胞肺癌症例におけるTGFBI発現意義について、検討を行ったものである。

臨床検体を用いた検討として2016年2月からの1年間で、群馬大学医学部附属病院と日高病院において、再発進行非小細胞肺癌に対しニボルマブ投与を行った33症例を対象とした。肺癌組織におけるTGFBI発現の他にも、PD-L1発現や細胞障害性T細胞のマーカーであるCD8、制御性T細胞マーカーであるFoxp3、またEMTマーカーであるビメンチン（VIM）においても免疫組織学的染色を施行し、治療効果や予後の検討や、TGFBI発現との関連について検討を行った。癌間質TGFBI高発現群と腫瘍組織内CD8低発現群は、ニボルマブ治療感受性が乏しい結果であった。さらに癌間質TGFBI高発現/腫瘍内CD8低発現群は、RECIST1.1を使用して評価を行うと全例Progressive Disease (PD)であり、癌間質TGFBI低発現/CD8高発現群は全例Partial response+Stable disease (PR+SD)であり、癌間質TGFBI発現と腫瘍組織内CD8発現を組み合わせることで評価することが、ニボルマブの治療効果予測に対する有用な予後予測マーカーとなる可能性を示した。

本研究は、今後の肺癌における免疫チェックポイント阻害剤治療の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

令和2年1月28日

審査委員

- 主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
応用生理学分野担任 鯉淵 典之 印
- 副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担当 近松 一朗 印
- 副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
腫瘍放射線学分野担任 大野 達也 印

参考論文

1. ASO Author Reflections: High Stromal TGFBI is a Useful Predictive Marker for Nivolumab in Non-small Cell Lung Cancer  
(非小細胞性肺癌における癌間質TGFBI高発現は、ニボルマブ感受性の有意義な予測マーカーとなる)  
Annals of Surgical Oncology 2019;  
Nakazawa N, Yokobori T, Turtoi A, Shirabe K.
2. Low IRBIT Levels Are Associated With Chemo-resistance in Gastric Cancer Patients  
(胃癌患者において、IRBIT低発現は抗癌剤抵抗性に関連する)  
Anticancer Research. 39(8):4111-4116, 2019  
Nakazawa N, Ogata K, Yokobori T, Ide M, Baatar S, Ubukata Y, Kimura A, Kogure N, Sohda M, Kuwano H, Saeki H and Shirabe K.
3. Heat shock-induced HIKESHI protects cell viability via nuclear translocation of heat shock protein 70  
(温熱にて誘導されるHIKESHIはHSP70の核内輸送を介して細胞の生存率を維持する)  
Oncology Reports. 38(3):1500-1506, 2017  
Yanoma T, Ogata K, Yokobori T, Ide M, Mochiki E, Toyomasu Y, Yanai M, Kogure N, Kimura A, Suzuki M, Nakazawa N, Bai T, Oyama T, Asao T, Shirabe K, Kuwano H.
4. Long-Term Imatinib Treatment for Patients with Unresectable or Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors  
Digestion. 97(1):20-25, 2018  
(切除不能や再発GIST患者におけるイマチニブ長期使用の検討)  
Ogata K, Kimura A, Nakazawa N, Suzuki M, Yanoma T, Ubukata Y, Iwamatsu K, Kogure N, Yanai M, Kuwano H.
5. Fucosylated  $\alpha$ 1-acid glycoprotein as a biomarker to predict prognosis following tumor immunotherapy of patients with lung cancer  
(肺癌患者の腫瘍免疫療法後の予後を予測するバイオマーカーとしてのフコシル化 $\alpha$ 1-酸性糖タン

パク質)

Scientific Reports. 10;9(1):14503, 2019

Yokobori T, Yazawa S, Asao T, Nakazawa N, Mogi A, Sano R, Kuwano H, Kaira K, and Shirabe K.

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

- ・今後の研究の展開と臨床応用の展望について
- ・TGFBIを介する細胞内シグナル伝達経路について

試問し満足すべき解答を得た。

令和2年1月28日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 消化管外科学分野担任	佐伯 浩司	印
群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野担任	鯉淵 典之	印

試験科目

主専攻分野	消化管外科学	A
副専攻分野	応用生理学	A