

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

栗山 健吾 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Uptake of positron emission tomography tracers reflects the tumor immune status in esophageal squamous cell carcinoma
(FDG-PET, FAMT-PETを利用した食道扁平上皮癌における局所腫瘍免疫状態の評価)
Cancer Science 111: 1969-1978, 2020
Kengo Kuriyama, Tamami Higuchi, Takehiko Yokobori, Hideyuki Saito, Tomonori Yoshida, Keigo Hara, Shigemasa Suzuki, Makoto Sakai, Makoto Sohda, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Takayuki Asao, Kyoichi Kaira, Hiroyuki Kuwano, Ken Shirabe, Hiroshi Saeki

論文の要旨及び判定理由

食道扁平上皮癌は高悪性度の腫瘍であり、外科治療、化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われているが、治療成績は十分でない。近年免疫チェックポイント阻害剤が様々な癌種で使用され、食道癌においても進行再発例に対する2次治療以降に使用されているが、無効症例の存在することは臨床上的大きな問題である。そのため実臨床においては癌部PD-L1高発現が免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測するバイオマーカーとして注目されているが、侵襲的な腫瘍採取が必要であり、低侵襲かつ有効なバイオマーカーの同定が必要である。

癌部PD-L1高発現かつ免疫細胞浸潤が豊富な腫瘍はhot tumorと呼ばれ、免疫チェックポイント阻害剤感受性が高いことが報告されている。一方で、局所腫瘍免疫状態の制御において癌組織の糖/アミノ酸代謝が重要な働きを持つことが報告されており、臨床においてはFDG-PET、FAMT-PETにより非侵襲的に腫瘍内の糖/アミノ酸代謝を評価することが可能である。そこで食道扁平上皮癌におけるPD-L1発現、腫瘍浸潤リンパ球と糖/アミノ酸代謝の関連について免疫組織学的所見ならびにPET画像データを用いて検討を行った。

術前にFDG-PET、FAMT-PETが実施された食道扁平上皮癌41症例を対象とし、切除標本の免疫組織化学染色を行った。本研究では、癌部PD-L1高発現かつ腫瘍浸潤CD8+リンパ球陽性症例をhot tumorと定義した。癌部PD-L1発現、CD8+リンパ球浸潤、hot tumorと臨床病理学的因子、グルコーストランスポーター GLUT1発現、アミノ酸トランスポーター LAT1発現、FDG-uptake、FAMT-uptakeとの関連を検討した。

癌部PD-L1高発現症例は壁深達度、ステージ、CD8+リンパ球浸潤、GLUT1高発現、LAT1高発現と有意に関連していた。PD-L1高発現群、CD8+リンパ球高発現群、hot tumor群においてそれぞれFDG-uptake、FAMT-uptakeが亢進していた。単変量解析では、FAMT-PETのSUVmax値がhot tumorを予測する唯一の因子であった。

糖/アミノ酸取り込みが亢進した食道扁平上皮癌でPD-L1発現、CD8+リンパ球浸潤が亢進していることが示された。FDG-PET、FAMT-PETを利用した腫瘍免疫状態の評価により、免疫チェックポイント阻害剤高感受性患者を予測できる可能性が示唆された。

本研究は、今後の食道扁平上皮癌の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3年1月6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任	近松 一朗	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 消化器・肝臓内科学分野担任	浦岡 俊夫	印

参考論文

1. Plasma plastin-3: A tumor marker in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab
(ニボルマブ治療を行った非小細胞肺癌患者における血漿Plastin-3濃度の意義)
Oncology Letters 2020 (in press)
Kuriyama K, Yokobori T, Sohda M, Nakazawa N, Yajima T, Naruse I, Kuwano H, Shirabe K, Kaira K, Saeki H.
2. CD36 expression is associated with cancer aggressiveness and energy source in esophageal squamous cell carcinoma
(食道扁平上皮癌におけるCD36発現は癌の悪性度とエネルギー源に関連する)
Annals of Surgical Oncology 2020 (in press)
Yoshida T, Yokobori T, Saito H, Kuriyama K, Kumakura Y, Honjo H, Hara K, Sakai M, Miyazaki T, Obinata H, Erkhem-Ochir B, Gombodorj N, Sohda M, Sakai M, Saeki H, Kuwano H, Shirabe K.
3. Correlation between high FBXW7 expression in pretreatment biopsy specimens and good response to chemoradiation therapy in patients with locally advanced esophageal cancer: A retrospective study
(局所進行食道癌患者における治療前生検標本のFBXW7高発現と化学療法奏功との相関：後方視的研究)
Journal of Surgical Oncology 118: 101-108, 2018
Gombodorj N, Yokobori T, Tanaka N, Suzuki S, Kuriyama K, Kumakura Y, Yoshida T, Sakai M, Sohda M, Baatar S, Miyazaki T, Nishiyama M, Shirabe K, Kuwano H

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

- ・ ^{18}F -FDG/ ^{18}F -FAMT集積における免疫担当細胞の役割について
- ・ 食道扁平上皮癌細胞におけるPD-L1の機能について

試問し満足すべき解答を得た。

（令和3年1月6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