

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

小澤 直也 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 PD-L1 upregulation is associated with activation of the DNA double-strand break repair pathway in patients with colitic cancer
(Colitic cancerにおけるDNA2重鎖切断修復応答に伴うPD-L1発現亢進)
Scientific Reports. 2021 Jun 22;11(1):13077.
Naoya Ozawa, Takehiko Yokobori, Katsuya Osone, Chika Katayama, Kunihiko Suga, Chika Komine, Yuta Shibasaki, Takuya Shiraishi, Takuhisa Okada, Ryuji Kato, Hiroomi Ogawa, Akihiko Sano, Makoto Sakai, Makoto Sohda, Hitoshi Ojima, Tatsuya Miyazaki, Yoko Motegi, Munenori Ide, Takashi Yao, Hiroyuki Kuwano, Ken Shirabe, Hiroshi Saeki

論文の要旨及び判定理由

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) は近年増加傾向で、UCでは免疫細胞が引き起こす慢性炎症によってDNA損傷とその修復機構の破綻が生じ、炎症性大腸癌 (colitic cancer) が発生する。DNA損傷の中でもDNA2重鎖切断 (DNA double-strand break: DSB) がcolitic cancerの発癌と関連することが報告されている。

また近年免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICIs) が様々な癌種で使用され、進行再発大腸癌においてもミスマッチ修復機構欠損を有する場合、抗PD-1抗体が臨床で使用されている。ICIsの高感受性を予測するバイオマーカーとして様々な癌腫で癌部PD-L1高発現が注目されている。一方、PD-L1の発現誘導機序の1つとしてDSB修復応答を介したDSB/interferon regulatory factor-1 (IRF-1) pathwayの重要性が報告されている。本研究ではcolitic cancerにおけるDSB/IRF-1 pathwayによるPD-L1発現および免疫細胞浸潤の関係について検討した。当科および関連施設で大腸切除を施行されたcolitic cancer12症例 (癌15病変、dysplasia8病変)、UC既往のない通常型大腸癌 (sporadic colorectal cancer: SCRC) で手術された17症例を対象とし、切除検体を用いてCD8陽性T細胞浸潤、 γ H2AX (代表的なDSB検出マーカー)、IRF-1 (PD-L1発現誘導転写因子)、PD-L1の免疫組織化学染色を行い評価した。Colitic cancerにおけるDSB/IRF-1 pathwayの検討のため γ H2AX、IRF-1、PD-L1の多重蛍光免疫組織化学染色を行った。それぞれの非癌部をUC、normal mucosaとして評価すると、UC、dysplasia、colitic cancerにおいてnormal mucosa、SCRCと比較して有意にPD-L1の発現亢進を認めた。Dysplasia/colitic cancerにおける γ H2AXの発生、IRF-1、PD-L1の発現はすべて有意に正の相関を認め、多重蛍光免疫組織化学染色でもすべて共発現を認めた。またdysplasia/colitic cancerではSCRCと比較してCD8陽性T細胞浸潤、 γ H2AXの発生、IRF-1、PD-L1の発現が有意に上昇していた。

Dysplasia/colitic cancerでは、 γ H2AXの発生、IRF-1、PD-L1の発現にすべて正の相関を示し多重蛍光免疫染色で共発現を認めたことから、dysplasia/colitic cancerにおけるPD-L1発現誘導機序としてDSB/IRF-1 pathwayの関与が示唆された。またCD8陽性T細胞高浸潤かつPD-L1高発現の腫瘍は、hot tumorともよばれておりICIs高感受性であることが報告されている。本研究で検

討したdysplasia/colitic cancerでは、SCRCと比較しCD8陽性T細胞浸潤、PD-L1発現が高度でありhot tumor状態と考えられ、ICIsの高感受性が示唆された。

本研究は、今後のcolitic cancer患者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10月8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. Low level of stromal lectin-like oxidized LDL receptor 1 and CD8+ cytotoxic T lymphocytes indicate poor prognosis of colorectal cancer

（腫瘍間質LOX1低発現かつ腫瘍浸潤細胞傷害性T細胞低浸潤を呈する大腸癌は予後不良である）

Cancer Reports (Hoboken): e1364, 2021

Katayama C, Yokobori T, Ozawa N, Suga K, Shiraishi T, Okada T, Osone K, Katoh R, Suto T, Motegi Y, Ogawa H, Sano A, Sakai M, Sohda M, Erkhem-Ochir B, Gombodorj N, Katayama A, Oyama T, Shirabe K, Kuwano H, Saeki H

2. Outcomes of surgical treatment in patients with anorectal fistula cancer

（痔瘻癌の外科治療の成績）

Surgical Case Reports 7: 32, 2021

Osone K, Ogawa H, Katayama C, Shibasaki Y, Suga K, Komine C, Ozawa N, Okada T, Shiraishi T, Katoh R, Sakai M, Sano A, Yokobori T, Matsumura N, Sohda M, Shirabe K, Saeki H

3. Prognostic significance of β 2-adrenergic receptor expression in patients with surgically resected colorectal cancer

（外科切除を受けた大腸癌患者における β 2-アドレナリン受容体発現の予後的意義）

International Journal of Clinical Oncology 25:1137-1144, 2020

Ogawa H, Kaira K, Motegi Y, Yokobori T, Takada T, Kato R, Osone K, Takahashi R, Suga K, Ozawa N, Katayama C, Oyama T, Shimizu A, Yao T, Asao T, Saeki H, Shirabe K.