



Title	Exploring predictive biomarkers of efficacy and survival with nivolumab treatment for unresectable/recurrent esophageal squamous cell carcinoma
Author(s)	中井, 慈人
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/103135">https://hdl.handle.net/11094/103135</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	中井 慎人
論文題名 Title	Exploring predictive biomarkers of efficacy and survival with nivolumab treatment for unresectable/recurrent esophageal squamous cell carcinoma (切除不能進行・再発食道癌に対するNivolumab治療効果および予後の予測バイオマーカー探索研究)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>切除不能進行・再発食道扁平上皮癌において免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が保険承認され標準治療となつたが、とくに単剤での奏効率は低く、バイオマーカーの確立が喫緊の課題である。他癌においては、腫瘍局所におけるPD-L1発現やmutation burden（TMB）、腫瘍浸潤リンパ球発現などを用いたICIの治療効果予測が行われているが、食道癌においては有用なバイオマーカーには至っていない。そこで本研究は、切除不能進行・再発食道癌に対するICI治療（Nivolumab）の治療効果および予後の予測バイオマーカーを、腫瘍局所における宿主免疫環境因子を中心に探索することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>2014年から2022年に大阪大学関連施設15施設において、切除不能進行・再発食道扁平上皮癌に対しNivolumab（2nd line以降）を投与した250例を対象とした。手術検体および内視鏡生検検体を用いて、組織学的免疫組織化学（IHC）・HE染色にて画像自動解析ソフトHalo®を用い、腫瘍免疫微小環境を評価し、治療効果・予後との関連を解析した。評価項目は、腫瘍浸潤T細胞（CD3）、細胞障害性T細胞（CD8）、制御性T細胞Treg（Foxp3）、腫瘍特異的に発現するeffector TregのマーカーであるCCR8、腫瘍周囲三次リンパ様構造（TLS）についてそれぞれ評価した。手術検体では、CD3、CD8、Foxp3をIHC染色し、腫瘍辺縁<math>1000\mu\text{m}</math>の範囲をHalo®ソフトでHeat map化、Hot spotを5箇所選出して平均値を算出し、各陽性細胞数を評価した。TLSは同範囲の面積とHE染色によるTLS個数から密度（/<math>\text{mm}^2</math>）を算出した。これらの免疫因子と治療効果・予後との関連を解析した。生検検体では、CD3、CD8、Foxp3、CCR8をIHC染色し、全視野の陽性細胞数をHalo®で自動カウントし、陽性細胞数/測定面積（<math>\text{mm}^2</math>）を算出した上で、各因子の発現と治療効果・予後を検討した。</p> <p>患者背景は、年齢（中央値）=70歳、男/女=193/57例、PS 0/1/2/3=120/112/16/2例、切除不能進行/再発=131/119例、転移臓器個数 0/1/2/3～=12/117/77/44個、Nivolumab投与回数中央値（範囲）=4回（1-34）、手術検体/生検検体=129/121例、治療効果CR/PR/SD/PD=5/31/80/134例（奏効率14.4%）、OS中央値=10.9ヶ月であった。</p> <p>手術検体では、治療効果での2群比較 [responder (CR/PR) vs non-responder (SD/PD) ] では、responder群においてCD8陽性細胞数が多く（160 vs 95.2 cells/field, P = 0.0494）、CD8/Foxp3比が高く（6.52 vs 2.72, P = 0.0053）、TLS密度が高い（0.21 vs 0.10/<math>\text{mm}^2</math>, P = 0.0005）結果となったが、CD3陽性細胞数やFoxp3陽性細胞数単独では差を認めなかった。同様に生検検体では、responder群においてCD8陽性細胞数が多く（254 vs 124 cells/<math>\text{mm}^2</math>, P = 0.0344）、CCR8陽性細胞数が少なく（62.6 vs 140 cells/<math>\text{mm}^2</math>, P = 0.0355）、CD8/Foxp3比が高く（2.09 vs 0.89, P = 0.040）、CD8/CCR8比が高い（2.34 vs 0.89, P = 0.0020）結果となったが、手術検体同様にCD3陽性細胞数やFoxp3陽性細胞数単独では差を認めなかった。予後に關して、全生存期間に対する多変量解析では、手術検体ではCD8/Foxp3比 [HR = 1.83 (1.20-2.81), P = 0.0050] が高いほど、TLS密度 [HR = 1.67 (1.09-2.57), P = 0.0171] が高いほど、また生検検体ではCD8/CCR8比 [HR = 1.66 (1.04-2.65), P = 0.0313] が高いほど良好な予後と関連しており、これらはいずれも独立予後因子となった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>本研究では、切除不能または再発食道扁平上皮癌患者250例を対象に、Nivolumab治療の有効性と予後を予測するバイオマーカーを検討した。腫瘍局所におけるCD8陽性細胞数、CCR8陽性細胞数、CD8/Foxp3比、CD8/CCR8比、TLS密度は、切除不能進行・再発食道扁平上皮癌に対するNivolumab治療の治療効果および予後予測バイオマーカーとして有望である可能性が示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中井 慶人		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	土岐祐一郎
	副 査 大阪大学教授	猪股秀典
	副 査 大阪大学教授	山本浩文

## 論文審査の結果の要旨

切除不能進行・再発食道扁平上皮癌では免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が標準治療となったものの、単剤での奏効率は低く、バイオマーカーの確立が喫緊の課題である。本研究は2014年～2022年に大阪大学関連15施設でNivolumabを投与した250例を対象に、手術標本129例と内視鏡生検121例をIHC・HE染色にて画像自動解析ソフトを用いて腫瘍免疫微小環境を評価し、治療効果・予後との関連を解析した。手術検体では奏効群（CR/PR）においてCD8陽性細胞数が多く、CD8/Foxp3比が高く、TLS密度が高い結果となった。生検検体では、奏効群においてCD8陽性細胞数が多く、CCR8陽性細胞数が少なく、CD8/Foxp3比が高く、CD8/CCR8比が高い結果となった。全生存期間に対する多変量解析では、手術検体ではCD8/Foxp3が高いほど、TLS密度が高いほど、また生検検体ではCD8/CCR8比が高いほど良好な予後と関連しており、これらはいずれも独立予後因子となった。研究の独創性と社会的意義は大きく、博士（医学）の学位授与に値するものと認める。