

Title	Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer
Author(s)	橋本, 直佳
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72535">https://hdl.handle.net/11094/72535</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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 橋本 直佳	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一
	副 査 大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査 大阪大学教授 高井 圭一
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>本研究は、本邦で罹患率が高い胃癌に関する研究である。従来から進行した胃癌患者では、手術治療に加えて抗癌剤治療が重要な治療戦略であったが、その効果を予測する因子は確立されてこなかった。また、近年免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる癌免疫治療が治療効果を示すことが確認され、新たな治療戦略として注目を集めている。本研究では、これらの効果予測因子としてマイクロサテライト不安定性 (MSI) および免疫チェックポイント分子であるPD-L1に着目し、胃癌の切除検体を用いて評価した。さらに、胃癌では主にMLH1と呼ばれる分子によってMSIが規定されることに着目し、MLH1の免疫染色とDNAを用いたMSI検査との一致性についても検討した。その結果、MLH1発現が低下している患者は予後が良好であるものの化学療法の効果乏しいこと、またPD-L1を高発現する割合が高くMSI検査との一致率が約85%に達することを示した。この結果は、今後の胃癌治療においてMLH1発現により抗癌剤治療と癌免疫治療を選択できる可能性が示される結果であり、本研究は学位の授与に値すると思われる。</p>	

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	橋本 直佳
論文題名 Title	Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer (MLH1およびPD-L1発現の胃癌術前化学療法に対する効果予測と予後予測の検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>近年、胃癌の分子メカニズム解明が進められ、ミスマッチ修復因子の異常に起因するマイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability: MSI) という概念がその代表的な一分類として提唱された。胃癌における高MSI (MSI-H) は、主にミスマッチ修復因子であるMLH1 (mutL homolog 1) の機能異常が原因と考えられており、免疫チェックポイント分子であるPD-L1 (Programmed death-ligand 1) の発現とともに、免疫チェックポイント阻害薬に対する効果予測因子として期待されている。さらに、MSI-Hの大腸癌はフッ化ピリミジン系抗癌剤や白金製剤に抵抗性を有するが、タキサン系抗癌剤に感受性を有するという報告もあり、化学療法の効果予測因子として有用な可能性も示唆されている。しかし、胃癌に対する化学療法の組織学的効果がMSI statusやPD-L1の発現によってどう異なるのかを検討した報告はほとんど存在しない。そこで、術前化学療法 (NAC) を施行した胃癌におけるMLH1およびPD-L1発現を評価し、組織学的効果および予後との関連性について明らかにすることを目的とした。また、MLH1発現陰性例においてはMSI検査を施行し、MLH1発現とMSI statusの関連性についても評価した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>2008年1月から2016年12月に当科で手術を施行した胃癌285例 (NAC施行110例および非施行175例) を対象とした。切除標本の免疫染色で、MLH1は腫瘍細胞の核が全く染色されない症例をMLH1陰性、PD-L1は腫瘍細胞膜が5%以上染色される症例をPD-L1高発現と判定し、臨床病理学的因子との関連性について検討した。また、NAC施行例では、組織学的効果によってnon-responder (Grade 0-1a) とresponder (Grade 1b-2) とに分け (Grade 3の症例は癌細胞の評価が不可能なため除外)、MLH1およびPD-L1の発現との関連性を検討した。予後に関してはNACの有無別に無再発生存期間 (Recurrence-free survival: RFS) で比較した。</p> <p>切除標本の免疫染色では、全285例のうちMLH1発現陰性を28例 (9.8%)、PD-L1の高発現を70例 (24.6%) に認めた。臨床病理学的な特徴では、MLH1発現陰性群は陽性群と比較して、L領域の症例が有意に多く (57.1% vs. 36.6%, <math>P=0.022</math>)、PD-L1高発現の症例が有意に多かった (57.1% vs. 21.0%, <math>P&lt;0.001</math>)。NAC施行110例のうち、62例 (56.4%) がresponder、48例 (43.6%) がnon-responderであり、組織学的効果とPD-L1発現との関連性は認めなかったが (<math>P=0.95</math>)、MLH1発現陰性群は陽性群と比べてresponderの割合が有意に少なかった (16.7% vs. 61.2%, <math>P=0.005</math>)。NAC非施行例におけるRFSでは、MLH1発現陰性群は陽性群と比較して有意に予後良好であったが (ハザード比=0.30, 95%信頼区間 0.09-0.95, <math>P=0.030</math>)、NAC施行例ではRFSに有意差を認めなかった (ハザード比=0.70, 95%信頼区間 0.30-1.63, <math>P=0.41</math>)。一方、PD-L1発現の有無はNAC施行例 (ハザード比=0.79, 95%信頼区間 0.44-1.40, <math>P=0.41</math>)、非施行例 (ハザード比=0.92, 95%信頼区間 0.52-1.61, <math>P=0.76</math>) のいずれにおいても有意差を認めなかった。RFSに関するCox多変量解析では、MLH1発現は腫瘍進行度 (T/N因子) およびNACの有無とともに独立した予後因子であったが、PD-L1発現は有意な予後因子とならなかった。</p> <p>MLH1発現陰性例において、切除標本の抽出DNAを用いたフラグメント解析によるMSI検査 (BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27 の5つのマイクロサテライトマーカーのうち2つ以上で反復異常を認めた場合、MSI-Hと判定) を行い、MSI statusとの関連性を評価した結果、28例のMLH1発現陰性例のうち24例 (85.7%) がMSI-Hであった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>MLH1陰性胃癌は未治療例では予後良好であるが、術前化学療法例では化学療法耐性を示し予後良好とはならなかった。その一方で、PD-L1の高発現を示し、非常に高い割合でMSI-Hを認めた。PD-L1、MSI-Hともに、免疫チェックポイント阻害薬の高感受性の指標であることより、MLH1陰性胃癌では化学療法より免疫チェックポイント阻害剤が有効である可能性が示唆された。</p>	