



Tumor mutation burden and immunological, genomic, and clinicopathological factors as biomarkers for checkpoint inhibitor treatment of patients with non-small-cell lung cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-11-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 尾崎, 有紀 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000320">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000320</a>

## 論文内容要旨

しめい 氏名	おざき ゆき 尾崎 有紀
学位論文題名	Tumor mutation burden and immunological, genomic, and clinicopathological factors as biomarkers for checkpoint inhibitor treatment of patients with non-small-cell lung cancer. (非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子を視野に入れた、腫瘍の遺伝子変異数と免疫学的・遺伝子的・臨床的因子との関連性)
<p>【はじめに】免疫チェックポイント阻害薬による癌治療が広く行われるようになった。ただしその効果は限定的であることも知られるようになった。そこで効果を予測するためのバイオマーカーの研究が全世界で精力的に進められているものの、未だ十分に確立されていない。肺癌におけるバイオマーカーとして Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)、腫瘍細胞内の遺伝子変異数 (Tumor mutation burden; TMB) および腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocytes; TILs) が注目されているが、その特徴や臨床的あるいは免疫学的な意義およびこれらの関連性はまだ十分に解明されていないのが現状である。そこで、今回我々は非小細胞肺癌における TMB と臨床的・免疫学的因子との関連性を明らかにし TMB とともにバイオマーカーとなり得る因子について検討した。</p> <p>【対象と方法】2013年から2016年に福島県立医科大学呼吸器外科において肺切除術を施行された非小細胞肺癌症例 92 例を対象とした。手術で摘出した肺癌組織および正常肺組織を用いて、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い TMB を算出した。EGFR・TP53・KRAS などの主要な癌関連遺伝子変異の解析にはパネルシーケンスを用い、PD-L1 の発現や TILs の評価には切除標本の免疫組織化学染色を行った。</p> <p>【結果】TMB の中央値は 60(10-502) であった。単変量解析では男性 (<math>p &lt; 0.0001</math>)、喫煙歴のある症例 (<math>p &lt; 0.0001</math>)、組織型が扁平上皮癌 (<math>p &lt; 0.0001</math>)、腫瘍径が 2.8cm 以上 (<math>p = 0.0196</math>)、EGFR 遺伝子変異を有さない (<math>p &lt; 0.0001</math>)、TP53 遺伝子変異を有する (<math>p &lt; 0.0001</math>) 症例で TMB 高値との関連性を認めた。多変量解析では EGFR 遺伝子変異がなく (<math>p = 0.0111</math>)、TP53 遺伝子変異を有する (<math>p = 0.0425</math>) ことが、有意に TMB 高値と関連していた。一方、TMB の値はこれまでバイオマーカーとして重要と考えられている、TILs や PD-L1 発現との関連性が乏しいことも明らかとなった。</p> <p>【結語】TMB が免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーとして確立されれば、それに関連した、より簡単に解析できる EGFR や TP53 などの因子を評価することで、TMB を解析するよりも簡便かつスピーディーに免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測することができる可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

令和2年9月2日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

## 【審査結果要旨】

氏名 : 尾崎 有紀(呼吸器外科学講座)

学位論文題名 : Tumor mutation burden and immunological, genomic, and clinicopathological factors as biomarkers for checkpoint inhibitor treatment of patients with non-small-cell lung cancer  
(非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子を視野に入れた、腫瘍の遺伝子変異数と免疫学的・遺伝子的・臨床的因子との関連性)

本研究は、非小細胞肺癌における腫瘍細胞内遺伝子変異数(TMB)と臨床的・免疫学的因子との関連性を明らかにし、TMBとともにバイオマーカーとなり得る因子について検討した論文である。

非小細胞肺癌肺切除術施行92症例を対象に解析した。単変量解析の結果、男性、有喫煙歴、扁平上皮癌の組織型、2.8cm以上の腫瘍径、無EGFR遺伝子変異、有TP53遺伝子変異の症例で、TMB高値との有意な関連性を認めた。多変量解析の結果、無EGFR遺伝子変異で、かつ有TP53遺伝子変異の症例がTMB高値との有意な関連性を認めた。一方、TMB値と腫瘍浸潤リンパ球(TILs)やPD-L1発現との関連性が乏しいことも判明した。以上の結果に基づき、申請者はTMBが免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーとして確立されれば、今回これとの関連性が認められ、より容易に遺伝子変異が解析可能なEGFRやTP53などを評価することで免疫チェックポイント阻害薬の効果がよりスピーディーに予測できる可能性が示唆されたと結論した。

上記申請論文に対して、令和2年7月16日日本学第1臨床講義室で学位審査会兼発表会が開催され、TILsやPD-L1の発現に影響を与える因子や、本研究成果の臨床応用などについて質疑応答がなされた。審査の結果、各審査委員の質疑事項に対して適切な回答が認められたと判断され、本研究論文に対して、学位授与に値すると判断された。

学位論文審査委員	主査	関根	英治
	副査	佐治	重衡
	副査	金沢	賢也