

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	18D728	氏 名	三島沙織
論文題目	Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer		
<p>(論文要旨)</p> <p>近年、がん免疫療法の進歩が著しく、特に抗programmed death 1(PD-1)/ programmed death ligand 1(PD-L1)抗体や抗cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4(CTLA-4)抗体薬などの免疫チェックポイント阻害薬は複数のがん種において有効性が示されている。胃がんでは2017年9月PD-L1の発現に関わらず3次治療以降の切除不能進行・再発胃がんに対してPD-1に対する完全ヒト型IgG4抗体薬であるニボルマブが本邦でも保険承認された。しかし、治癒切除不能な進行・再発胃がんに対するニボルマブが有効な症例における臨床病理学的・分子生物学的特徴は十分に分かっていない。そこで、治癒切除不能な進行・再発胃がんに対するニボルマブが有効な症例における臨床病理学的・分子生物学的特徴を明らかにすることを目的に本研究を行った。</p> <p>2017年9月から2018年5月までに国立がん研究センター東病院において2レジメン以上の化学療法後にニボルマブによる治療を受けた切除不能進行・再発胃がん患者を対象とした。対象患者の腫瘍組織における、PD-L1とミスマッチ修復 (MMR) 蛋白の発現を免疫組織化学染色で解析した。Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染はin situ ハイブリダイゼーションにより検出した。次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査を実施し、高腫瘍変異負荷 (tumor mutation burden high; TMB-H) は、10変異/メガベース以上と定義した。</p> <p>計80例の患者を解析した。測定可能な病変を有する72例で画像検査における治療効果判定を行ったところ、14例 (19%) で客観的奏効が得られた。奏効割合(objective response rate; ORR) はECOG performance status (PS)が0の患者においてPSが1または2の患者よりも有意に高かった (30% vs 3%, <math>p &lt; 0.01</math>)。また、MMR-deficient (MMR-D) の患者においてMMR-proficient (MMR-P) の患者よりも (75% vs 13%, <math>p &lt; 0.01</math>)、腫瘍細胞のPD-L1発現陽性の患者において陰性の患者よりも (57% vs 13%, <math>p &lt; 0.01</math>)、PIK3CA変異を有する患者が野生型の患者よりも (44% vs 14%, <math>p &lt; 0.03</math>) ORRは有意に高かった。さらに、MMR-D/TMB-H/EBV陽性/腫瘍細胞におけるPD-L1の発現陽性のうち少なくとも1つの因子を持つ患者ではORR 31%に対し、これらの因子を持たない患者では0%であった。無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) はPS0の患者においてPS1または2の患者よりも有意に長かった (3か月 vs 1.1か月, hazard ratio (HR) 0.30, <math>p &lt; 0.01</math>)。同様に、MMR-Dの患者においてMMR-Pの患者よりも (未到達 vs 1.8か月, HR 0.21, <math>p &lt; 0.01</math>)、腫瘍細胞のPD-L1発現陽性の患者において陰性の患者よりも (未到達 vs 1.9か月, HR 0.42, <math>p = 0.03</math>) PFSは有意に長かった。</p> <p>以上より、切除不能進行・再発胃がん患者に対するニボルマブの有効性に関連するいくつかの臨床病理学および分子生物学的特徴が明らかとなった。これらの特徴を組み合わせることで免疫チェックポイント阻害薬がより有効な患者を適切に選択出来る可能性がある。</p> <p>以上 (1456字)</p>			

掲 載 誌 名	Journal for ImmunoTherapy of Cancer 第 7巻, 第 1号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2019年 1月	出版社(等)名	BMJ journals
Peer Review	④ 無		

(備考) 論文要旨は, 日本語で1, 500字以内にまとめてください。