

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1166 号	氏 名	吉 田 和 薫
論文審査担当者	主 査 佐々木 克典 副 査 瀧 伸 介 ・ 駒 津 光 久		

### (論文審査の結果の要旨)

抗 PD-1 抗体の臨床使用が開始され、適応となる癌腫も増えてきている。同治療は新規治療薬の開発が進んでいない骨肉腫に対する新規治療法として注目されているが、効果に関しては一定の結論が出ていない。腫瘍における PD-L1 発現と予後の関係についても腫瘍の種類によってさまざまであることが示されており、各癌腫について PD-L1 発現及びその際の T 細胞活性の状態と予後の関係の評価が必要である。本研究では腫瘍に対する T 細胞活性の状態を評価するために、活性化した T 細胞が産生することが知られている granzyme B (GZMB) と perforin (PRF)、IFN $\gamma$  を評価した。GZMB および PRF は T 細胞が腫瘍細胞を殺傷する際の直接的なエフェクター分子であり、IFN $\gamma$  は殺細胞作用を持つ NK 細胞の活性化などを行う炎症性サイトカインである。

吉田和薫氏は、本学附属病院で 1995 年から 2015 年に診断、治療を行った通常型骨肉腫の凍結検体を用いて、PD-L1, GZMB, PRF, IFN $\gamma$  の mRNA 発現を測定し、各遺伝子の相関を Pearson の相関分析で評価を行った。

また、正常健人の腸骨海綿骨検体をコントロールとし、その値を cut off 値とした高低の群分けを行った。転移および死亡をエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線を作成し、ログランク解析を行い、各遺伝子の発現の程度と臨床成績の関係を評価した。

解析及び評価を行い、吉田氏は次の結果を得た。

1. GZMB, PRF, IFN $\gamma$  の各 T 細胞活性化マーカーは相互に強く、もしくはかなり強く正の相関をしていた。
2. GZMB, PRF, IFN $\gamma$  と PD-L1 はそれぞれ強く、もしくはかなり強く正の相関をしていた。
3. PD-L1 高発現群においては、低発現群と比較し有意に早期に転移をきたしていた。
4. GZMB もしくは PRF の高発現群は、それぞれの低発現群と比較し、有意に全生存率が良好であった。

これらの結果より、各 T 細胞活性化マーカーと PD-L1 は相互に影響していることが示唆された。また、骨肉腫において PD-L1 の高発現は予後不良であることが示された。さらに、抗 PD-1 抗体で T 細胞活性を賦活化することで骨肉腫患者の予後が改善する可能性を示した。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。