

# Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: A characteristic morphology reveals a distinctive immunoregulatory tumor microenvironment

川床, 慎一郎

<https://hdl.handle.net/2324/6787474>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : © 2022 Elsevier GmbH. All rights reserved.

(別紙様式2)

氏名	川床 慎一郎
論文名	Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: A characteristic morphology reveals a distinctive immunoregulatory tumor microenvironment
論文調査委員	主査 九州大学 教授 加藤 聖子 副査 九州大学 教授 中川 尚志 副査 九州大学 教授 江藤 正俊

## 論文審査の結果の要旨

胃の充実型低分化腺癌 [Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma (Solid-type PDA)]は、「Tubular adenocarcinoma」の組織亜型のひとつであるが、その分子病理学的特徴や免疫腫瘍微小環境については不明なところが多い。申請者は、Solid-type PDAにおける、腫瘍免疫逃避機構に関係する蛋白であり様々な悪性腫瘍で予後不良因子と言われているProgrammed death ligand 1 (PD-L1)及びindoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)の発現頻度や、腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) もしくは臨床病理学的因子との関係を調査し、予後との関連や治療標的となり得るか検討することを目的とし、本研究をおこなった。

申請者は57症例のSolid-type PDA患者に対する根治的外科的切除で得られたホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いてミスマッチ修復タンパク (MMR) であるMLH1、PMS2、MSH2、MSH6の免疫染色を行い、23症例のMMR消失型の充実型低分化腺癌 (dMMR-solid-type-PDA) と34症例のMMR保持型の充実型低分化腺癌 (pMMR-solid-type-PDA) に分類した。そして、PD-L1、IDO1、CD8、Foxp3、PD-1の発現について、免疫染色を用いて評価し、コントロール群として収集した18症例のMMR消失型の高分化型管状腺癌 (dMMR-WDA) と34症例のMMR保持型の高分化型管状腺癌 (pMMR-WDA) に対しても同様に解析し、比較検討を行い、以下の結果を得た。

IDO1はdMMR-WDAよりもdMMR-solid-type-PDAで有意に高頻度で検出された ( $P=0.0046$ )。さらに、dMMR-solid-type-PDAはdMMR-WDAと比較してCD8陽性T細胞およびFoxp3陽性T細胞が高い傾向にあり [ $P=0.0006$  (CD8)、 $P=0.1061$  (Foxp3)]、ほぼすべての腫瘍サブタイプでIDO1陽性はCD8陽性T細胞、Foxp3陽性T細胞またはPD-1陽性T細胞の浸潤に関連している傾向がみられた。PD-L1は、pMMR-WDAの18% (6/34) に比べ、pMMR-solid-type-PDAの44% (15/34) で有意に観察された ( $P=0.0344$ )。

今回の結果から、dMMR-solid-type-PDA患者にはPD-1/PD-L1阻害剤やIDO1阻害剤との併用療法が奏功する可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。