

氏 名	福島 瑠璃子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第560号
学位授与年月日	令和3年3月15日
審 査 委 員	主査 教授 菅野 貴浩
	副査 教授 丸山 理留敬
	副査 准教授 青井 典明

論文審査の結果の要旨

子宮体癌は、類内膜腺癌が約80%以上を占める。脱分化型子宮体癌とは、分化型類内膜腺癌（Grade 1または2）と未分化癌が共存すると定義される稀な組織型で、Grade 3類内膜腺癌と比較して予後は不良である。また、比較的予後の良いとされるマイクロサテライト不安定性（MSI）の原因であるミスマッチ修復機構（MMR）の欠損が40-60%と高頻度にみられること、さらに近年このMSIを発現する癌腫には、免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1/PD-L1抗体）の有効性が報告されている。そこで本論文において申請者は、予後不良な脱分化型子宮体癌に対する新たな治療法の探索を目的に、免疫チェックポイント阻害剤の有効性に関して評価検討を行った。研究には、申請者らの施設で加療を行った脱分化型子宮体癌17症例の病理組織検体を用いた。バイオマーカーであるPD-L1発現、腫瘍内リンパ球（CD8+）浸潤（TIL）を高分化または未分化の各部位で評価し、さらにMMRとの関係性を解析した。結果は、11/17症例（64.7%）にMMR欠損を認め、PD-L1発現は、腫瘍の未分化部位のみに認めた。MMR欠損症例においては、未分化部位でPD-L1発現およびTILはそれぞれ有意差をもって関連していた（ $p=0.026$, $p=0.026$ ）。一方、高分化部位ではMMR欠損症例とTILとは関連性は認めなかった（ $p=0.772$ ）。これらの結果から、MMR欠損を伴う脱分化型子宮体癌の未分化部位は、免疫チェックポイント阻害剤のターゲットになり得る可能性を示唆した。現在、MSI-High固形癌に対してPembrolizumab（抗PD-1モノクローナル抗体）が承認され、臨床結果の蓄積が期待されている。以上より、脱分化型子宮体癌に対する予後を改善する今後の新たな治療法への発展を有する優れた研究成果であり、博士（医学）の学位授与に値する学術論文と判断した。