

氏 名	楊 光
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6583 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Microsatellite instability analysis and its prognostic value in invasive nonampullary duodenal adenocarcinoma (十二指腸非乳頭部の浸潤性腺癌におけるマイクロサテライト不安定性分析とその予後的価値)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 富樫庸介 准教授 榎田祐三

学位論文内容の要旨

Purpose: Nonampullary duodenal adenocarcinoma is a rare disease. Although several prognostic factors have been reported for this disease, they remain controversial due to their rarity. In this study, we retrospectively analyzed 54 cases of invasive nonampullary duodenal adenocarcinoma, focusing on the microsatellite instability and prognostic factors. **Methods:** Expression of the PD-L1 was detected by immunohistochemistry. Five microsatellite markers were amplified for MSI assessment by PCR. **Results:** The incidence of microsatellite instability in this kind of disease was 35.2%. Positive expression of PD-L1 by immune cells was common in advanced-stage disease ($P=0.054$), and positive expression of PD-L1 in cancer cells correlated significantly with the histologically undifferentiated type ($P=0.016$). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated a significantly better overall survival in microsatellite instable patients ($P=0.013$) and at early-stage disease ($P=0.000$) than in those with microsatellite stability or at late tumor stages. Univariate and multivariate analyses showed that microsatellite instability (hazard ratio [HR]: 0.282, 95% confidence interval [CI]: 0.106-0.751, $p=0.011$) and early tumor stage (stage I-II) (hazard ratio [HR]: 8.81, 95% confidence interval [CI]: 2.545-30.500, $p=0.001$) were independent better prognostic factors of overall survival. **Conclusions:** Microsatellite instability and early tumor stage were independent better prognostic factors of overall survival. A high proportion of microsatellite instability phenotypes and positive PD-L1 expression may be helpful for identifying immune checkpoint inhibitors as a therapeutic strategy.

論文審査結果の要旨

非乳頭部十二指腸癌はまれな癌であり、いくつかの予後因子に関する報告があるものの、議論の余地がある。申請者は、自験例 54 例を用いて、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI) と予後因子に着目して解析した。非乳頭部十二指腸癌における MSI は 35.2% であった。Kaplan-meier 法による生存率の解析の結果、マイクロサテライト安定性 (MSS) を示す症例より MSI の症例が、進行癌より初期癌が予後は良好であった。また、MSI と初期ステージは独立した予後因子であることを明らかにした。さらに、免疫細胞による PD-L1 発現は進行癌で多く、癌細胞での PD-L1 発現は低分化癌と相関があることを見いだした。今回使用した症例の MSI 比率が高いことからリンチ症候群との関係性を問う質問や、PD-L1 陽性免疫細胞は CD8+T 細胞なのか、といった質問に対しては明確な回答は得られなかったものの、高率な MSI や PD-L1 の発現が治療戦略に役立つ可能性を示したことは評価できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。