



# 審査結果報告書

2024年1月16日

主査 氏名 山下 拓 

副査 氏名 佐藤 之俊 

副査 氏名 村雲 芳樹 

副査 氏名 天野 共樹 

1. 申請者氏名 : 白澤 昌之

2. 論文テーマ : Tumor microenvironment-mediated immune profiles and efficacy of anti-PD-L1 antibody plus chemotherapy stratified by DLL3 expression in small-cell lung cancer  
(小細胞肺癌における DLL3 発現で層別化した腫瘍免疫微小環境プロファイルと抗 PD-L1 抗体 + 化学療法の有効性)

3. 論文審査結果 :

申請者らは、デルタ様リガンド 3 (DLL3) 発現と肺小細胞癌 (SCLC) の臨床的・生物学的特性、腫瘍微小環境、治療効果との関連についての検討を行った。病理学的に完全切除された SCLC 患者 59 例を限局型 (LS) -SCLC コホートとし、化学療法 (PE 療法) および抗 PD-L1 抗体療法を行った SCLC 患者 30 例を進展型 (ES) -SCLC コホートとして後ろ向き研究が行われた。結果、LS コホートにおいて DLL3 発現と無再発生存期間 (RFS) に有意な相関は認めなかったが、DLL3 高発現群で腫瘍抗原、E2F target 活性が有意に高く、腫瘍免疫関連経路、樹状細胞能が有意に抑制されていた。また ES コホートにおいて DLL3 High 群は Low 群と比較し、PE + 抗 PD-L1 抗体併用療法における無増悪生存期間 (PFS) が有意に短い (4.7 か月 vs 7.4 か月,  $p=0.01$ ) ことが示された。以上より DLL3 発現が SCLC の腫瘍免疫状態や化学免疫療法の効果予測に有用である可能性、また DLL3 High 腫瘍は腫瘍抗原が高いにも関わらず抗原提示能抑制により腫瘍免疫が抑制されている可能性が示唆された。

本研究は後ろ向き単一施設での研究である点、症例数が十分ではない点、LS コホートと ES コホートでは RNA-seq の方法が異なっているため DLL3 発現のカットオフ値が異なっている点など課題もあるが、SCLC 患者における DLL3 発現の意義、とくに DLL3 高発現の SCLC では、腫瘍抗原が高いにも関わらず腫瘍免疫抑制により化学免疫療法抵抗性を示すという特徴や、抗原提示能が抑制されている DLL3 高発現 SCLC では T 細胞受容体認識に依存しない T 細胞エンゲージャー療法の有用性が示唆されたことなど、学位論文にふさわしい有意義な研究であると認められた。