

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域泌尿器腫瘍学教育研究分野 堀口 裕貴
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 青木 昌彦 副 査 中澤 満 副 査 黒瀬 顕
<p>(論文題目)</p> <p>Prognostic significance of the Ki67 index and programmed death-ligand 1 expression after radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer</p> <p>(根治的膀胱全摘術後の筋層浸潤性膀胱癌患者における Ki67 指数と PD-L1 発現の意義)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>筋層浸潤性膀胱癌の標準治療は手術であるが、治療成績は 20 年以上改善しておらず、予後因子の解明と治療成績の毅然は大きな課題である。本研究では、細胞増殖の指標である Ki67 指数と免疫逃避機構の指標である PD-L1 発現に着目し、それらの臨床的意義と分子生物学的背景を筋層浸潤性膀胱癌について検討した。</p> <p>方法としては、2004 年から 2020 年の間に弘前大学医学部附属病院と青森県立中央病院で膀胱全除摘術を受けた 262 名を対象に、Ki67 指数と PD-L1 発現を評価し、予後との関連を後ろ向きに検討した。また、多変量解析を用いて再発に関するリスクモデルを開発し、更に細胞増殖と PD-L1 発現の間に存在する分子機序解明のため、膀胱癌細胞株を用いてインターロイキン 6 刺激による検討を行った。</p> <p>その結果、262 例の年齢と観察期間の中央値はそれぞれ 69 歳と 52 か月だった。術前化学療法を受けた患者が 212 例、膀胱全摘除術単独が 50 例であった。Ki67 指数と PD-L1 発現は術前化学療法群で有意に低かった。Ki67 指数 (&gt;17%) と PD-L1 発現は腫瘍再発と有意に関連し、多変量解析では断端陽性、非尿路上皮癌の存在、リンパ管浸潤陽性、リンパ節転移陽性、Ki67 指数高値が腫瘍再発に対する有意なリスク因子として同定された。各因子 1 点としてリスクスコアを作成すると、スコア 2 点以上では 1 点以下よりも有意に予後不良であった。IL-6 刺激により、細胞増殖能、PD-L1 糖鎖安定化分子の STT3A は有意な増加を認めしたが、PD-L1 の発現は有意な増加を認めなかった。</p> <p>本研究では、Ki67 指数と PD-L1 発現が相互作用によって予後に悪影響を及ぼしており、かつ、術前化学療法の治療効果を示すマーカーになりうる可能性を世界で初めて報告したものであり、その学術的・臨床的意義は高くよって学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Urologic Oncology 2020