

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名

久保創介

横浜市立大学大学院医学研究科

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 がん総合医科学 教授 市川 靖史

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学 教授 松本 直通

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 血液・免疫・感染症内科学 講師 吉見 竜介

## 学位論文の要旨

# Identification of Biomarkers for Non-small-cell Lung Cancer Patients Treated With an Immune Checkpoint Inhibitor

(非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーに関する検討)

原発性肺癌は予後不良な疾患である。免疫チェックポイント阻害薬(Immune checkpoint inhibitor : ICI)の登場により、進行期の非小細胞肺癌(Non-small cell lung cancer : NSCLC)の治療成績は一部で改善したが、一方でICIが奏効しない症例も多く存在するため、効果を予測できるバイオマーカーの確立は重要な課題である。腫瘍組織の Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) 発現は既存のバイオマーカーであるが、腫瘍組織の採取が必要であること、PD-L1 発現に不均一性があること、検査方法による結果の不一致など多くの問題が存在する。これらの問題を解決するために、本研究では日常診療で収集できる患者背景や血液検査項目が、ICI治療のバイオマーカーとなりうるか検討を行った。

2016年1月から2018年12月の間に、横浜市立大学附属市民総合医療センターおよび横浜市立大学附属病院において、ICI単剤を投与した18歳以上の再発・進行NSCLC患者110例を対象とした。患者背景、ICI投与前の血液検査、2コース目投与日の血液検査を解析対象とし、無増悪生存期間(Progression free survival : PFS)との関連を単変量解析および多変量解析で検討を行った。Performance status (PS)、PD-L1発現率、ドライバー遺伝子、免疫関連有害事象、ICI投与後好中球数で多変量解析を行い、PS低値、ドライバー遺伝子陽性、免疫関連有害事象なし、ICI投与後好中球数高値がPFS低値と有意に関連していた。

本研究では、末梢血白血球分画を用いたバイオマーカーとして、既報にあるICI治療前の好中球/リンパ球比に加えて、ICI投与後の好中球数を新たに同定した。末梢血白血球分画を用いてICI治療の効果を治療期間の早期に推定できる可能性が示唆された。

審査にあたり、以上の論文要旨の説明の後に、以下の質疑応答がなされた。

まず、吉見竜介副査より以下の質問がなされた。

1)PD-L1発現率に関しては未測定 of 症例も含まれており、このことが解析に影響していないか。また、多重代入法で欠測値を埋めるなどの対応は検討しなかったのか。

2)今回得られたバイオマーカーの知見を、実臨床にどのように応用することを考えているか。

これらの質問に対し、申請者から以下の回答がなされた。

1)ご指摘の通り、PD-L1 未測定症例を含めて解析を行ったことにより、多変量解析で PD-L1 発現率の検討に影響があった可能性はある。治療後好中球数の結果に関しては、PD-L1 発現率を含めた多変量解析を行っており、その影響は限定的と考えている。多重代入法による欠損値の補定に関しては、乱数を使用するため推定結果の再現性を得にくいという欠点はあるものの、解析手法の一つとして検討する余地はあったと考えられる。

2)本研究で見出したバイオマーカーも含め、現時点では ICI の決定的なバイオマーカーは存在しない。そのため、今回の治療後好中球数を含めた、複数のバイオマーカーを組み合わせたスコアリングを作成し、そのスコアに応じて早期に治療レジメンを変更するなどの活用方法が考えられる。

続いて、松本直通副査より以下の質問がなされた。

1) 研究結果に齟齬はないが、発表スライドの多変量解析の P 値とハザード比が学位研究報告書と若干異なっているが、どちらの数値が正しいのか。

2) 複数種の ICI を含めて解析をしているが、このことが解析結果に影響を与えていることはないか。

3) 今回の研究結果を受け、今後どのように研究を発展させたいか。

これらの質問に対し、申請者から以下の回答がなされた。

1)学位研究報告書の記載が正しく、発表スライドの数値が誤っていた。

2) 今回の検討で対象とした ICI は全て PD-1/ PD-L1 を標的としており、結果に影響があるとは考えていない。臨床試験の成績を見ても、同程度の効果と考えている。また、本研究でも、ICI の種類と PFS に相関はみられなかった。

3) 本研究では治療後好中球数と予後が関連する可能性が示された。そのため、肺癌免疫療法における好中球の役割を明らかにするような研究に発展させたい。例えば、肺癌における末梢血好中球と腫瘍関連好中球との相関関係や、末梢血好中球と血中の顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF)や顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor : GM-CSF)の相関関係を調査するなどの研究を今後検討したい。

続いて、市川靖史主査より以下の質問がなされた。

1) ドライバー遺伝子変異陽性症例の背景およびそれらの PD-L1 発現率と ICI の効果は関連しているか。

2)本研究では、腫瘍細胞のPD-L1 発現率を解析対象としているが、腫瘍中の免疫細胞のPD-L1 発現率や腫瘍浸潤リンパ球の割合なども含めて検討をする必要はないか。

これらの質問に対し、申請者から以下の回答がなされた。

1)本研究で対象となったドライバー遺伝子変異陽性症例は、分子標的薬の奏効例は 10 例、安定例が 1 例であり、また ICI 奏効例は 1 例のみであった。また、それらの PD-L1 発現率と ICI の効果に関して相関はみられなかった。

2)本研究では、通常の診療で測定している腫瘍細胞の PD-L1 発現率を解析対象とした。免疫細胞の PD-L1 発現率や腫瘍浸潤リンパ球は、ICI の効果と相関する可能性は高いが、より簡便なマーカーの同定を目指して、日常診療で収集できる患者背景や血液検査項目を用いて検討を行なった。

その他いくつかの質問がなされたものの、いずれにおいても適切な回答が得られた。

本研究は、ICI 投与後の末梢血好中球数がバイオマーカーとして有用であることを新たに示した。いくつかの limitation は存在するものの臨床的に重要な知見をもたらす可能性がある。審査員による協議の結果、本研究は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判断された。