

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 松澤 令子

論 文 題 目

Non-invasive early prediction of immune checkpoint inhibitor efficacy in non-small-cell lung cancer patients using on-treatment serum CRP and NLR

(非小細胞肺癌患者における治療中の血清 CRP および NLR を活用した免疫チェックポイント阻害剤の非侵襲的な早期効果予測法)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 秋山 真志
名古屋大学教授

委員 曾根 三千彦
名古屋大学教授

委員 西川 博嘉
名古屋大学教授

指導教授 石井 誠

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、3施設の電子カルテの情報を後方視的に収集し、programmed cell death (PD) -1 または programmed cell death-ligand (PD-L) 1 阻害薬単剤治療を行った非小細胞肺癌患者において、血清 CRP および好中球リンパ球比 (NLR) の治療早期変化と臨床効果との関連を検討した。PFS を予測するための最適なカットオフ値は最小 p 値法を用いてそれぞれ決定し、NLR/CRP の両者とも治療開始から 6 週時点の値が治療開始前よりも低下した群で PFS・OS が最も延長した。さらに、NLR 変化と CRP 変化を統合することで予測能が上昇した。validation は必要であるが、早期 CRP 変化と NLR 変化を統合することで PD-1/PD-L1 阻害薬単剤治療の持続的な奏効および長期生存が得られる非小細胞肺癌患者を同定できる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 既治療の非小細胞肺癌患者に対してアテゾリズマブ単剤とドセタキセルの効果を比較した OAK 試験、POPLAR 試験においてアテゾリズマブ群では 6 週時点での CRP 低下が PFS, OS の延長と関連していたのに対し、ドセタキセル群ではその傾向は見られなかった。また、非小細胞肺癌患者において、PD-1/PD-L1 阻害薬を使用後にリンパ球が上昇した群で PFS, OS が延長していたという報告がある。
2. 好中球は進行がんの腫瘍微小環境においては、がん促進的に働くと考えられている。腫瘍免疫においても、IFN- γ 、GM-CSF などの因子が IL-6/STAT3 などの経路を介して好中球における PD-L1 の発現を誘導し T 細胞による抗腫瘍免疫を抑制し、また NK 細胞の抗腫瘍免疫活性を低下するという報告がある。
3. CRP は IL-6 による刺激を受けて肝臓で産生され、IL-6 の体内動態を反映する。大腸がん肝転移モデルにおいて IL-6 は樹状細胞の成熟・活性化を抑制し、抗腫瘍エフェクター T 細胞の導入を阻害したという報告がある。また、抗 PD-L1 抗体を投与すると IL-6 欠損マウスでは野生型と比較して著しい腫瘍縮小を認めた。またメラノーマにおいては CRP そのものが腫瘍免疫に対して抑制的に働くという報告がある。
4. 本研究において、治療開始後の血清 CRP 変化と NLR 変化は PD-L1 TPS とは独立して PD-L1 阻害薬の治療効果、予後と関連していた。PD-L1 TPS は治療前のステータスが免疫チェックポイント阻害薬による治療のレスポンスと相関していることが複数報告されているが、長期生存割合は弱陽性と陰性で差がないなど予測能は十分と言えない。今回の早期 CRP/NLR 変化は探索的であり今後バリデーションは必要だが、長期の予後と関連している可能性があり、PD-L1 TPS と組み合わせて使用することで治療方針を検討する上で参考となる可能性がある。

本研究は抗 PD-1/PD-L1 阻害薬単剤治療を行う患者の治療戦略を考える上で参考となる知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	松澤令子
試験担当者	主査	秋山 真志	副査 ₁	曾根 三千彦
	副査 ₂	西川 博嘉	指導教授	石井 誠
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. CRP、NLR変化と抗PD-1/PD-L1阻害薬の効果の既報について2. 好中球と腫瘍免疫の関連について3. CRPと腫瘍免疫の関連について4. PD-L1 TPSとCRP変化、NLR変化の使用方法について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				