

別紙 1 - 1

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 杉山 栄里

論 文 題 目

Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade
in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer

(*EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する EGFR 阻害剤と
PD-1 阻害剤の併用療法による抗腫瘍効果増強に関する基礎的検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

近藤 豊 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

指導教授

西川 尚嘉 

論文審査の結果の要旨

肺腺癌の約半数に認められる *EGFR* 遺伝子変異陽性例では、抗 PD-1 抗体等の免疫療法の不応性が報告されているが、今回 *EGFR* 陽性肺癌では、腫瘍細胞を攻撃する CD8⁺ T 細胞の浸潤が少なく、一方で免疫応答を抑える働きをする制御性 T 細胞が多いことを明らかにした。その要因として、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌では、制御性 T 細胞を誘導するケモカインである CCL22 を多く産生する一方で、CD8⁺ T 細胞を誘導する CXCL10 や CCL5 の産生が少ないことを解明した。また、*EGFR* 遺伝子変異を強制発現させた細胞株を用いた担癌マウスモデルの解析において、EGFR シグナルを阻害した状態で抗 PD-1 抗体を用いると、抗腫瘍効果が改善することが明らかになった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究における腫瘍細胞に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の作用機序は腫瘍細胞のケモカインの発現調整によるものであり、一方で抗 PD-1 抗体による作用機序は疲弊状態に陥っていた CD8⁺ T 細胞に対して抗腫瘍免疫応答を再活性化させることであるため、この 2 つの薬剤併用による抗腫瘍効果の増強は作用点が異なり、併用時の効果が各薬物の代数和より大きくなることから、相乗効果であると考えられる。
2. がん細胞は、外的あるいは内的な様々な要因によりがん遺伝子やがん抑制遺伝子に異常（変異）が生じることで正常細胞から形質転換する。肺癌における代表的な外的・内的要因としては喫煙や加齢等が挙げられ、これらの要因による遺伝子変異の蓄積（mutation burden）が発癌に関与しているものと考えられている。この mutation burden についてがん種毎にまとめたデータが報告されているが、肺癌は mutation burden が高い傾向にあることが示されている（Nature 500, 415-421, 2013）。一方で、*EGFR* 遺伝子変異は、単一の遺伝子変異で発癌を来すドライバー遺伝子変異であることから、*EGFR* 遺伝子陽性肺癌では陰性例と比較し mutation burden は少ないと考えられており、実際に非喫煙者や若年者に好発しやすいことが広く知られている（J Clin Oncol, 10;25(5):561-70, 2007）。
3. 健常人の末梢血を用いて CD8⁺ T 細胞および制御性 T 細胞における EGFR の発現状況をフローサイトメトリーで解析した結果、T 細胞上には EGFR はほとんど発現していないことを確認した。また、実際に EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（Erlotinib 0, 0.001, 0.01, 0.1, 1 μ M）を添加した上で、ヒトおよびマウス由来の CD8⁺ T 細胞および制御性 T 細胞の 48 時間培養を行ったが、いずれも有意な細胞死を誘導しなかった。また、CD8⁺ T 細胞および制御性 T 細胞における CCL22, CXCL10 等のケモカインの発現状況も、Erlotinib の投与で有意な変化を認めなかったため、本研究における正常細胞に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の影響は少ないと考えられる。

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	杉山 栄里
試験担当者	主査	近藤 豊	副査 ₁	木村 宏
	副査 ₂	岡島 徹也	指導教授	西川 博嘉
(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. EGFRチロシンキナーゼ阻害剤とPD-1阻害剤の併用効果について 2. EGFR変異陽性肺癌では体細胞変異数が少ない理由について 3. 正常細胞に対するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の影響について <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、分子細胞免疫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>				