




## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1263 号	氏名	松尾 規和
審査担当者	主査	溝口 充志	
	副主査	赤木 由人	
	副主査	矢野 陽久	
主論文題目：Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitor (非小細胞肺癌に対する抗 PD-1 抗体の治療効果と可溶性因子との関係)			

### 審査結果の要旨 (意見)

Programmed death (PD)-1 を標的とした免疫チェックポイント阻害療法は、今年度のノーベル賞でも明らかのように新たながん治療に光明をもたらすことが強く期待されるが、臨床および基礎の側面から解決されなくてはならない課題が多く残されている。本研究は、非侵襲性に採取できる血清検体を用い独立したコホート試験を行う事により、CXCL2 ケモカインの減少及び組織のリモデリングに必要なメタロプロテナーゼ MMP2 の増加が、非小細胞肺癌に対する抗 PD-1 抗体療法の Progression-free survival に強く相関することを発見している。この発見は、非侵襲的に免疫チェックポイント阻害療法の適応患者を選別できる可能性を秘めており臨床的に非常に価値があると考えられる。また、今後の基礎研究にも多大な貢献をもたらす事が期待される。よって、本研究は学位論文として、内容・質共に非常に価値の高いものであると判断される。

### 論文要旨

腫瘍免疫を抑制する PD-1/PD-L1 経路を標的とした抗 PD-1 抗体療法は腫瘍免疫を活性化することで抗腫瘍効果を示し、進行/再発非小細胞肺癌に対する標準治療となっている。ただし、これらの抗 PD-1 抗体療法と生体内の免疫動態との関係はいまだ不明な点が多い。そのため我々は進行/再発非小細胞肺癌患者に対して抗 PD-1 抗体療法を実施した症例の治療前ならびに治療中の 88 種の可溶性因子を測定し、抗 PD-1 抗体療法の治療効果との関連を探索した。当研究は計 27 症例の training cohort で有望な因子を探索し、計 50 症例の validation cohort で確認を行った。training cohort において、治療前の chitinase 3-like-1 ( $P = 0.006$ ) と GM-CSF ( $P = 0.005$ ) と、治療前後の CXCL2 ( $P < 0.001$ )、VEGF ( $P = 0.019$ )、IFN $\alpha$ 2 ( $P = 0.019$ )、MMP2 ( $P = 0.012$ ) の変化が PD-1 抗体療法の無増悪生存期間と関係していた。また、治療前後の CXCL2 の変化は治療関連有害事象とも関係していた ( $P = 0.017$ )。しかしながら validation cohort では、治療前後の CXCL2 ( $P = 0.003$ )、MMP2 ( $P = 0.016$ ) のみが無増悪生存期間と関係していた。なお、CXCL2 と MMP2 の変化は抗 PD-1 抗体療法が奏功している間は保たれる傾向にあった。これらの結果から、抗 PD-1 抗体療法中の CXCL2 と MMP2 の動態を測定することにより抗 PD-1 抗体の治療効果をモニタリングできる可能性が示された。