

氏 名	眞部 恵子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6456 号
学位授与の日付	2021年 9月 24日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Multifunctionality of CD8 <sup>+</sup> T cells and PD-L1 expression as a biomarker of anti-PD-1 antibody efficacy in advanced melanoma (進行期メラノーマに対する抗PD-1抗体の効果予測マーカーとしてのCD8陽性T細胞多機能性およびPD-L1発現)
論文審査委員	教授 富樫庸介 教授 田端雅弘 准教授 松岡賢市

#### 学位論文内容の要旨

【背景】癌の存在下において、腫瘍特異的 CD8<sup>+</sup> T 細胞は持続的刺激を受け徐々に IL-2、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ などのサイトカイン産生能（多機能性）を失うとされている。抗 PD-1 抗体を使用した進行期悪性黒色腫患者における CD8<sup>+</sup> T 細胞多機能性と免疫疲弊について検討した。

【方法】抗 PD-1 抗体投与前後で末梢血 CD8<sup>+</sup> T 細胞の多機能性と疲弊マーカー(PD-1)の発現を解析し、臨床的レスポンダーとノンレスポンダーで比較した。また血清学的パラメータや腫瘍細胞の PD-L1 陽性率、腫瘍浸潤リンパ球についても比較検討を行った。

【結果】抗 PD-1 抗体治療後の多機能性 T 細胞はレスポンダー群で多い傾向にあり、PD-L1 陽性率はレスポンダーにおいて有意に高かった。

【結論】進行期悪性黒色腫患者において、疲弊しても多機能性を失わない CD8<sup>+</sup> T 細胞が多く存在すること、および腫瘍細胞の PD-L1 陽性率が高いことが、抗 PD-1 抗体に対する効果を示すマーカーとなる可能性があると考えた。

#### 論文審査結果の要旨

がん免疫療法が臨床応用されているが、いまだ満足のいく効果ではない。その効果や副作用を予測できるようなバイオマーカーなどが求められている。

腫瘍特異的 CD8 陽性 T 細胞は慢性的な抗原刺激で疲弊した状態となり、サイトカイン産生能（多機能性）を失うとされているが、本研究ではその多機能性について抗 PD-1 抗体との効果に関してメラノーマの臨床検体を用いて検討した。11 名という少数ではあるが、奏効例では抗 PD-1 抗体治療後の多機能性が上がる傾向にあった。既報で効果と相関があるとされる PD-L1 は奏効例で発現が高かったが、腫瘍浸潤 T 細胞に関しては不均一性の問題もあり評価が難しく、有意差は認められなかった。

委員からは臨床的な背景の問題や副作用との相関に関しての質問があり、メラノーマのサブタイプに関してはそこまで現状は重視されておらず、少数ということもあり副作用などは検討できなかったという回答があった。また実験系に関して、フローサイトメトリーの染色の問題、ゲーティングの方法、刺激の仕方、抗体の選び方、等々に関する指摘があり、本研究は少数での検討でありこれらも踏まえてもう少し詳細な大規模解析が必要であるとの回答であった。

本研究は、フローサイトメトリーの解析系についていくつかの問題点があったが、T 細胞の多機能性と抗 PD-1 抗体の関係性を示した点に関して、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位をえる資格があると認める。