<table>
<thead>
<tr>
<th><strong>Title</strong></th>
<th>Clinical response to PD-1 blockade correlates with a sub-fraction of peripheral central memory CD4+ T cells in patients with malignant melanoma</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Author(s)</strong></td>
<td>竹内，美子</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Citation</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Issue Date</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Text Version</strong></td>
<td>none</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>URL</strong></td>
<td><a href="http://hdl.handle.net/11094/69403">http://hdl.handle.net/11094/69403</a></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>DOI</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>rights</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

http://ir.library.osaka-u.ac.jp/dspace/

Osaka University
論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）竹内 美子

<table>
<thead>
<tr>
<th>論文審査担当者</th>
<th>氏 名</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>主 場</td>
<td>大阪大学教授</td>
</tr>
<tr>
<td>副 場</td>
<td>大阪大学教授</td>
</tr>
<tr>
<td>副 場</td>
<td>人間学部教授</td>
</tr>
</tbody>
</table>

論文審査の結果の要旨

本論文は、皮膚癌（悪性黑色腫）患者の血液を用いてがん免疫治療（PD-1阻害療法）の治療効果と関係するような免疫細胞分画を同定した。皮膚癌患者の治療前と治療開始約3ヶ月後の末梢血を採取し、マスサイトメトリーを用いて細胞上の35種類のタンパクを測定した。測定されたタンパクの発現量をもとに、コンピューター的手法（次元圧縮法）を用いて客観的に免疫細胞を細分化した。同定された細胞分画のうち、治癒効果と相関する細胞分画を統計学的に同定すると、CD27'FAS'CD45RA'CCR7'で同定されるセントラルメモリーCD4'T細胞の中に含有されていた。この細胞集団は、独立した皮膚癌（悪性黑色腫）患者群においても、治療効果患者でのみ増加していた。従って、末梢血でこの細胞分画を測定することによってがん免疫治癒の効果予測を行うことができる可能性が示され、学位論文に値する。
論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name
竹内 美子

論文題名 Title
Clinical response to PD-1 blockade correlates with a sub-fraction of peripheral central memory CD4’ T cells in patients with malignant melanoma (悪性黒色腫患者において末梢セントラルメモリーCD4’ T細胞Ⅲ分画はPD-1阻害療法の臨床効果と相関する)

論文内容の要旨

[目的(Purpose)]
進行悪性黒色腫患者におけるPD-1阻害療法の治療効果を予測するようなバイオマーカーを末梢血で同定すること。

[方法(Methods)]
抗PD-1抗体ニボルマブで治療された進行悪性黒色腫患者(discovery cohort)の末梢血単核球を治療前後で回収し、マンサイトメトリを用いて35種類のタンパク発現を測定した。高次元クラスタリングによって、タンパク発現の類似した細胞集団に細分化し、統計学的手法を用いて治療効果と相関する細胞集団を同定した。同定された細胞集団と臨床効果の関係を、独立したコホートの患者サンプルにおいても検討した(validation cohort)。

[成果(Results)]
Discovery cohortの患者サンプルを用いてバイオマーカーとなり得る細胞のスクリーニングを行った。CD45’免疫細胞は高次元クラスタリングによって、CD4’/CD8’ T細胞、B細胞、骨髄系細胞、NK細胞、NKT細胞に分離された。PD-1抗体治療後の長期生存者ではCD4’ T細胞が治療後に増加していた。治療効果と関係するT細胞応答を解析するために、T細胞をさらに難治性高次元クラスタリングによって200個の群分画に細分化した。治療効果と相関する細胞集団を統計学的的に検定すると、長期生存者ではTh1への分化の増加が示唆され、さらに3つのmicro clusterが治療効果と相関して増加していた。その3つのmicro clusterはCD27’FAS⁺セントラルメモリー(CD45RA⁺CCR7⁺)に含まれていた。Validation cohortの患者末梢血においてもCD27’FAS⁺セントラルメモリー分画は、PD-1阻害薬に対する効効患者では増加したが、増悪患者では減少していた。

[総括(Conclusion)]
進行悪性黒色腫患者では、末梢血におけるCD27’FAS⁺セントラルメモリー(CD45RA⁺CCR7⁺)CD4’ T細胞によってPD-1阻害療法の治療効果を予測できる可能性がある。