The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Clinical response to PD-1 blockade correlates with a sub-fraction of peripheral central memory CD4+ T cells in patients with malignant melanoma
Author(s)	竹内, 美子
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69403
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）竹内　美子

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳
	副　査	大阪大学教授	豊福和喜
	副　査	大阪大学教授	岡田随象

論文審査の結果の要旨

本論文は、皮膚癌（悪性黒色腫）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、治療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（悪性黒色腫）患者群においても、治療奏効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療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細胞亜分画は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、マスサイトメトリーを用いて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)。

〔成績(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細胞をさらに階層性高次元クラスタリングによって200個の亜分画に細分化した。治療効果と相関する亜分画を統計学的に検定すると、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($CD45RA^{low}CCR7^+$)分画に含まれていた。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阻害薬に対する奏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($CD45RA^{low}CCR7^+$) $CD4^+$ 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。