

Title	Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients
Author(s)	長, 彰翁
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72504
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 長 彰翁	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 熊 郷 淳
	副 査 大阪大学特任教授 豊 福 利 孝
	副 査 大阪大学教授 竹 田 潔
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>非小細胞肺癌に対する抗PD-1抗体ニボルマブに関して、治療中止後の体内薬物動態を明らかにするために、主に患者末梢血を採取し、フローサイトメトリーを用いて、T細胞上のニボルマブの結合状態をモニタリングする方法を開発した。長期間のモニタリングを行うことにより、ニボルマブは治療中止後も20週間以上、T細胞上のPD-1と結合することが明らかとなった。現在、ニボルマブを始めとした抗PD-1抗体は肺癌治療においても標準治療となっており、治療中止後の体内薬物動態が本研究で明らかになったことは実臨床においても非常に重要な知見であったと考えられる。さらにニボルマブが結合したT細胞を特異的にソーティングし、トランスクリプトームプロファイルを解析する方法も開発しており、今後のPD-1抗体治療の研究の発展につながる可能性がある。ニボルマブの結合したT細胞において増殖・活性化のマーカ―も同時に見ることによりニボルマブ中止後の次治療に与える影響とメカニズムの一端を解明したことも重要な発見であり、これらの研究成果は学位に値すると考える。</p>	

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	長 彰 翁
論文題名 Title	Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients (非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの薬物動態モニタリングとその臨床応用)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>近年、免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫療法の有効性が証明され、現在、様々ながん種に治療適応が拡大されている。肺癌においてもその有効性が証明され、従来の治療では考えられないような長期生存を得られる症例も増えているが、治療奏効率が低いことや免疫関連有害事象などの問題点もあり、体内薬物動態をモニタリングすることは非常に重要であると考えられる。</p> <p>本邦において、肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤として初めて保険収載された抗PD-1抗体のニボルマブについては、体内薬物動態を詳細に解析した研究や投与を中止した後に長期間の薬物動態のモニタリングが行われた先行研究はなく、どの程度の期間、効果や副作用が持続するのかは明らかになっていない。</p> <p>今回、我々はニボルマブ中止後の体内薬物動態を明らかにするためにフローサイトメトリーを用いて、患者血液の解析を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>ニボルマブ投与中止後の患者末梢血のフローサイトメトリーにおいて、IgG4検出抗体とPD-1検出抗体を組み合わせることにより、T細胞に対するニボルマブの結合状況をモニタリングする方法を開発した。この方法を用いて、ニボルマブを投与された非小細胞肺癌患者の中で副作用や治療無効などの理由で治療中止となった患者8名の末梢血でのニボルマブの結合状況の経時的変化をモニタリングした。</p> <p>T細胞とニボルマブの結合の状態は“complete binding”、“partial binding”、“no binding”という3つの状態に分けられ、partial bindingではPD-L1との相互作用が起これ、T細胞に対する抑制性のシグナルが入る、つまり、ニボルマブの薬効が十分に発揮されない可能性があることが判明した。さらに、治療中止後も20週間以上の長期間にわたりcomplete bindingの状態が維持されることが分かり、complete bindingの割合は次治療の抗癌剤の種類や免疫関連有害事象に対するステロイド投与に関わらず、長期間保たれることも分かった。</p> <p>この結果より、ニボルマブ中止後もその薬剤としての効果は残存しており、ニボルマブ中止後に比較的早期に抗がん剤治療を行った症例において、薬物動態上は抗がん剤治療とニボルマブの併用治療となっている可能性が示唆された。治療という観点では相乗効果を認める可能性も考えられる一方で、副作用の観点から見ると、治療中止後も影響が長期間残存すると考えられる。ニボルマブをはじめとした抗PD-1抗体治療を行っている患者では、長期間の副作用モニタリングが必要であるという実臨床において重要な知見を得ることができた。</p> <p>IgG4検出抗体を用いることにより、ニボルマブが結合したT細胞のみをソーティングし、RNAシーケンスを行うといった手法も開発し、ニボルマブが結合したT細胞において活性化しているシグナルを同定することも可能となった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究の成果により、ニボルマブ中止後の体内での薬物動態が明らかとなり、投与中止後もニボルマブがT細胞に結合している期間は20週間以上と長期間にわたることが明らかとなった。この解析によって、単純にニボルマブの血中濃度を測定する以上に、T細胞に対する直接的な薬物効果を判定することができる。また、結合の持続期間は中止までのニボルマブの総投与回数やその後の抗がん剤治療の種類やステロイド投与などに影響されないことも分かった。</p> <p>臨床においては、治療中止後も長期に効果が持続する可能性があることを念頭に入れながら、副作用のコントロールおよび最適な次治療の選択を行っていくことが重要であり、本研究成果はその一助になると考えられる。</p> <p>また、我々の開発した手法を用いて、ニボルマブが結合したT細胞のみを回収し、その遺伝子発現プロファイルを評価できることから、今後、治療効果予測因子および副作用発症機序の解明に応用できる可能性が期待される。</p>	