OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Increased Tim-3+ T cells in PBMCs during nivolumab therapy correlate with responses and prognosis of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients
Author(s)	加藤, 亮
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73451
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）　加藤　亮

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	土岐祐一郎
副　査	大阪大学教授	野々村祝夫
副　査	大阪大学教授	山下治文

論文審査の結果の要旨

【背景・目的】抗PD-1抗体ニボルマブは食道癌に対しての治験が進行中である。今回、進行食道がん症例におけるニボルマブの有効性を示すマーカーを探索した。

【対象・方法】進行食道扁平上皮癌に対するニボルマブ第二相治験に参加した20症例より経時的に採取した末梢血を用い、T細胞表面分子発現及びサイトカイン産生能をフローサイトメトリーで解析し、臨床病理学的因子とともに、臨床効果との関連を検討した。

【結果】最良総合効果はCR1例、PR5例、SD6例及びPD8例であり、投与開始より10例が12か月以上の長期生存を観察した。CR/PR症例を、あるいは長期生存症例を識別するマーカーとして、投与前の腫瘍量、SCC、アルブミンや、投与1サイクル後のアルブミン、好中球数、%Tim3、%OX40などを同定したが、これらは参加20症例内の相対的因子でしかなかった。そこで投与1サイクル前後の変化という観点で解析したところ、%Tim-3^{+}CD4T細胞の上昇が全生存期間の延長と有意に相関していた。

【結論】進行食道癌患者に対するニボルマブ投与初期の%Tim-3上昇は臨床効果予測マーカーとしての可能性を持つ。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	加藤　亮
論文題名 Title	Increased Tim-3$^+$ T cells in PBMCs during nivolumab therapy correlate with responses and prognosis of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients (末梢血中 Tim-3 陽性 T 細胞の早期増加は、進行食道扁平上皮癌患者のニボルマブ治療反応性や予後と関連する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

食道癌は、外科的治療後も再発率が高く化学療法の種類も限られるなど、非常に予後不良のがん種である。そのため新規治療法の開発が望まれている。免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体は各種癌において 20%前後の奏効率および生存期間の延長が報告され、食道癌に対しても新規治療法として期待されている。進行食道癌に対する抗 PD-1 抗体ニボルマブ投与の多施設共同第 II 相臨床試験では、65 症例において 17.2%の客観的奏効率を報告した。一方で、ニボルマブ投与が奏効する可能性の高い症例を予測する重要性から、免疫染色法による PD-L1 発現や遺伝子解析によるマイクロサテライト不安定性などが腫瘍組織中のバイオマーカーとして同定されているが、より簡便に利用可能な末梢血中のマーカーに関しては未だ開発途上である。今回、主に末梢血中 T 細胞に関してニボルマブ投与により受ける影響を解析し、臨床的有効性を示す免疫学的マーカーを探索した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

大阪大学附属病院において上記第 II 相試験に参加した 20 症例より経時的に末梢血を採取し、投与前・後において①一般血液検査値、PS 及び腫瘍径総和を含む臨床病理学的因子、②PD-1、Tim-3、OX40 などのチェックポイント分子や Ki-67 などの活性化マーカーを含む 19 種類の T 細胞抗原分子発現をフローサイトメトリーを用いて解析した。また、投与前の血清を用いて IL-1b、IL-6、TNFαや IFNγなどを含む 68 種類の血漿中サイトカイン・ケモカイン濃度を測定した。ニボルマブの臨床効果を CR/PR 例(奏効例)と SD/PD 例(非奏効例)に分けて、これら因子との関係を検討した。更に全生存期間を用いた予後因子解析も実施した。

20 例の最良総合効果は CR1 例、PR5 例、SD6 例及び PD8 例であり、投与開始より 10 例が 12 か月以上の長期生存を観察した。臨床効果との関係では、投与前のすべての因子で奏効例・非奏効例間で統計学的有意差は見られなかった。しかし、投与前の血漿中サイトカイン・ケモカインは有意差には至らないものの奏効例の方が概して低値の傾向を示し、ヒートマップ解析にて同様の傾向が観察された。一方、投与 1 サイクル後の末梢血では、奏効例において①有意に好中球数が低値であり、アルブミン値が高値であった。②Tim-3$^+$CD4$^+$、Tim-3$^+$CD8$^+$、OX40$^+$CD4$^+$の頻度が有意に高値であった。またエフェクターメモリーT 細胞である CD45RA$^-$CD27$^-$CD4$^+$頻度が有意に高値であった。一方、PD-1$^+$や Foxp3$^+$CD4$^+$の頻度に差はなかった。予後因子解析では、治療前因子で有意な関連を示すものはなかったが、投与 1 サイクル後では、Tim-3$^+$CD4$^+$、Tim-3$^+$CD8$^+$の頻度が高い症例が低い症例に比して有意に全生存期間が延長した。一方で、末梢血中 T 細胞抗原発現頻度は症例間格差が大きいため、投与前から投与 1 サイクル後への抗原発現の変化にて再検討した。その結果解析しえた奏功 5 症例の全例で投与後に Tim-3$^+$CD4$^+$が増加し、うち 4 例で Tim-3$^+$CD8$^+$と PD-1$^+$CD8$^+$も増加していた。この結果をもとに全 20 症例で、投与後に Tim-3$^+$CD4$^+$頻度が増加した症例の全生存期間を解析したところ、増加しなかった症例と比較し有意に予後良好であった。

〔総　括(Conclusion)〕

Tim-3 は PD-1 と同様に T 細胞抑制性免疫チェックポイントであると同時に疲弊マーカーとして知られ、Tim-3 発現頻度は多くのがん患者において予後不良因子の一つとされている。しかし今回のニボルマブ投与症例の奏効例で Tim-3 発現が投与後に増加していたことは、T 細胞活性化を示す OX40、CD103 発現やエフェクターメモリーT 細胞が同時に増加していたことから、ニボルマブ投与により誘導された何らかの抗腫瘍免疫活性化を示す T 細胞活性化マーカーを表している可能性が示唆された。

また、Tim-3、PD-1、OX-40 などの免疫チェックポイント分子発現頻度は、個々の症例の病態に左右されることが明らかとなっている。今回、個々の症例における投与前から投与後早期への Tim-3$^+$CD4$^+$頻度増加という動的変化により長期生存症例を予測しえたことは、様々な病期を持ち様々な状態にある食道癌患者に対するニボルマブ投与の良好な臨床効果を示す早期予測マーカーとして有用である可能性を持つと考えられた。