



Title	Bronchoalveolar lavage fluid reveals factors contributing to the efficacy of PD-1 blockade in lung cancer
Author(s)	益弘, 健太郎
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/92041">https://hdl.handle.net/11094/92041</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	益弘 健太郎
論文題名 Title	Bronchoalveolar lavage fluid reveals factors contributing to the efficacy of PD-1 blockade in lung cancer (気管支肺胞洗浄液を用いた肺癌に対するPD-1阻害剤の効果予測因子の解明)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>抗PD-1抗体を始めとする免疫チェックポイント阻害剤は、非小細胞肺癌の治療戦略を劇的に変化させ、様々な病期において標準治療として使用されている。しかし実臨床において抗PD-1抗体の治療効果予測因子は現状病理組織学的な評価に基づくがん細胞のPD-L1発現率のみであり、腫瘍の不均一性などの観点からバイオマーカーとしては十分とは言えず、臨床で応用できる新たなバイオマーカーの樹立が求められている。我々は、腫瘍の免疫微小環境を評価する手法として気管支肺胞洗浄液 (BALF) に着目し、BALF中の免疫細胞のプロファイル、サイトカイン・ケモカインなどの液性因子に加えて、気道内細菌叢のプロファイルを解析し、抗PD-1抗体の奏効例と非奏効例で比較検討を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>2017年2月から2018年12月の期間に大阪国際がんセンター及び大阪はびきの医療センターにおいて、2次治療以降に抗PD-1抗体Nivolumabが投与された非小細胞肺癌24例のうち、ドライバー遺伝子変異陰性の14例を登録し、治療効果判定が可能であった12例を対象として、BALF及び末梢血を解析した。部分奏効(Partial Response)あるいは安定(Stable Disease)と判定された6例を奏効例、進行(Progression Disease)と判定された6例を非奏効例として、比較検討を行った。</p> <p>また、トランスジェニック肺癌モデル由来の<i>Kras</i>及び<i>Tp53</i>変異陽性の肺癌細胞を、マウスの肺に移植する胸腔内投与モデルを用いて、患者検体で確認されたバイオマーカー候補が、実際に抗PD-1抗体の治療効果に与える影響を検討した。</p> <p>患者検体から得られた結果としては、Nivolumab奏効群では、BALF中の液性因子としてCXCL9が有意に上昇しており、一方で非奏効群ではBALF中の気道内細菌叢の多様性が低下していた。また、BALF中の細胞成分では奏効群でT細胞の活性化に関連する<i>GZMB</i>や<i>CXCR3</i>、<i>CXCR6</i>などの遺伝子の発現が上昇していた。末梢血の解析では、検討した液性因子において奏効群と非奏効群間で有意に差を認めたものは無かったが、細胞成分においては奏効群でT細胞のCD56陽性率が有意に上昇していた。これらの結果からマウスモデルでCXCL9増加と細菌叢の多様性の低下 (dysbiosis) が抗PD-1抗体に与える影響を検証した。肺癌細胞株を胸腔内投与して抗PD-1抗体で治療するモデルを用い、抗生剤を投与していないマウスと比較して、抗生剤を投与することによりdysbiosisの状態にしたマウスでは、抗PD-1抗体の治療効果が減弱することを確認した。また、dysbiosisの状態ではBALF中のCXCL9が低下しており、細菌叢の低下がCXCL9の産生低下につながる可能性が示唆された。一方、CXCL9を過剰発現させた肺癌細胞株を胸腔内投与し、腫瘍環境にCXCL9が豊富にある条件において抗PD-1抗体の効果を確認したところ、抗PD-1抗体の効果は改善した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>非小細胞肺癌の患者でNivolumab初回投与前のBALFと末梢血を解析した。BALFにおいて奏効例で上昇していたCXCL9はT細胞の腫瘍内浸潤に寄与しており、抗PD-1抗体の治療効果を改善させることがマウスモデルで確認された。また、非奏効例ではBALFの気道内細菌叢の多様性が低下しており、マウスモデルで抗生剤投与により細菌叢の多様性を減弱させると抗PD-1抗体の治療効果が減弱したことから、気道細菌叢の多様性低下が抗PD-1抗体の効果減弱と関連する可能性が示された。さらに、気道内細菌叢の多様性低下が肺癌微小環境中のCXCL9の産生低下につながる可能性が示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		益弘 健太朗	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	熊御淳
	副査	大阪大学教授	新谷康
	副査	大阪大学教授	岡田随象

## 論文審査の結果の要旨

肺がん診療で用いられる抗PD-1抗体の治療効果予測因子は未だ不十分であり、臨床で応用される新たなバイオマーカーの確立が求められている。本研究は腫瘍の微小環境を評価する手法として気管支肺胞洗浄液(BALF)に着目し、免疫細胞やサイトカイン・ケモカインなどの液性因子、細菌叢を解析することにより、治療効果予測因子の候補を探索した。抗PD-1抗体の奏効例ではBALF中のCXCL9が上昇しており、非奏効例では下気道細菌叢の多様性が低下していたことに着目し、マウスモデルで腫瘍微小環境におけるCXCL9、下気道細菌叢が抗PD-1抗体に与える結果を検証した。実臨床に応用することが期待される結果であり、本論文は学位の授与に値すると考えられる。