

Title	The tissue-resident marker CD103 on peripheral blood T cells predicts responses to anti-PD-1 therapy in gastric cancer
Author(s)	野瀬, 陽平
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/92066">https://hdl.handle.net/11094/92066</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	野瀬 陽平
論文題名 Title	The tissue-resident marker CD103 on peripheral blood T cells predicts responses to anti-PD-1 therapy in gastric cancer (血中におけるレジデントメモリーマーカーCD103の発現は胃癌に対する抗PD-1抗体療法の治療効果予測因子となる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は劇的な治療効果を示す患者がいる一方、胃癌に対する治療効果は限定的で、治療効果を予測するバイオマーカー探索が急務である。腫瘍局所の解析では、PD-L1発現や遺伝子変異量が治療効果予測に有用とされるが、胃癌での確立した治療効果予測マーカーは存在しない。そのため、簡便に採取でき、連続的な解析が可能な末梢血のバイオマーカー探索を試みた。抗PD-1抗体であるニボルマブは、T細胞上に発現するPD-1に結合し治療効果を発揮するとされる。そこで、胃癌患者のニボルマブ治療前後の末梢血でニボルマブが結合するT細胞を検出し、治療効果予測バイオマーカーを同定することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>進行再発胃癌に対しニボルマブ治療を行った29症例の治療前、治療開始2週後、6週後の末梢血を採取し、フローサイトメトリーを用いてニボルマブが結合するPD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞の細胞表面・細胞内マーカーの発現頻度を解析し、治療効果・予後との関係を検討した。ニボルマブ結合PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞の検出にはビオチン化抗IgG4抗体によるビオチン・ストレプトアビジン法を用いた。また、ニボルマブ治療後に外科的切除した胃癌患者の腫瘍、リンパ節、末梢血を採取し、各組織でのニボルマブ結合T細胞の特徴を解析した。</p>	
<p>無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間の中央値は1.8ヶ月、6.7ヶ月であり、最良治療効果はCR/PR/SD/PD/NEが0/3/2/21/3例であった。PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞におけるCD103、Tim-3、ICOS、Ki-67の発現頻度は、治療開始2週後に増加し、6週後まで高値が持続したが、PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞の各マーカー発現頻度の変化は小さかった。最良効果判定CR/PR/SDをResponder群 (n=5)、PD/NEをnon-Responder群 (n=24) とし、治療前と治療開始2週後の各マーカー発現頻度の増加率を比較すると、Responder群でCD103増加率が有意に高く (p=0.038)、さらに治療開始2週後のPD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞のCD103の発現割合を中央値で高値、低値群に分けると、CD103高値群でPFSが有意に良好であった (p=0.032)。CD103<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>、CD103<sup>+</sup>PD-1<sup>-</sup>、PD-1<sup>-</sup>の3つのCD8<sup>+</sup> T細胞群を比較すると、CD103<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>群で治療開始2週後のKi-67発現が高く、Perforin/Granzyme B発現は低く、INF-<math>\gamma</math>/TNF-<math>\alpha</math>/IL-2のサイトカイン産生能は高かった。T細胞の分化状態の評価では、CD103<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>群はセントラルメモリー分画 (CD45RA<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>) が多く、この割合は治療開始後に有意に増加した。また、ニボルマブ治療後の外科的切除症例の検討では、腫瘍のニボルマブ結合CD8<sup>+</sup> T細胞の大半がCD103を発現する一方、リンパ節内は約30%、末梢血は約10%のみがCD103を発現していた。CD103<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞の分化状態はリンパ節・末梢血ではセントラルメモリー分画が多く、腫瘍ではエフェクターメモリー分画 (CD45RA<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>) が多かった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>CD103はE-カドヘリンに結合する分子で、リンパ球の接着・遊走・ホーミングに関連するとされる。また、メモリー機能を局所で保持し、再活性化により免疫能を発揮するレジデントメモリーT細胞のマーカーで、腫瘍でのCD103<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞の過剰は良好な予後と関連し、ICI治療における腫瘍局所の同細胞群の増加は高い治療効果と関連するとされる。今回、ニボルマブ投与後の末梢血におけるPD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞のCD103発現増加が良好な治療効果や予後と関連することを示した。ICI治療における既報でも、PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞より腫瘍抗原特異的T細胞が検出されており、末梢血のCD103<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞に腫瘍抗原特異的T細胞が存在し、腫瘍局所で抗腫瘍免疫を発揮する機序が考えられる。また、セントラルメモリーT細胞は抗原再刺激によりエフェクターメモリーT細胞に分化し、最終的に局所でエフェクターT細胞となり免疫能を発揮する。ICI治療後のリンパ節ではCD103<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞にセントラルメモリーT細胞が検出され、これらが再活性化によりエフェクターメモリーT細胞に分化し、末梢血を経由して腫瘍に移動し、腫瘍局所で抗腫瘍効果を発揮することが推測される。以上より、胃癌におけるニボルマブ投与開始2週後のPD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T細胞におけるCD103高発現は、抗PD-1療法の治療効果予測バイオマーカーとな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) 野瀬 陽平

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査	大阪大学教授 猪俣 勇典
	副 査	大阪大学教授 野々村 祝夫

## 論文審査の結果の要旨

【論文内容】

胃癌の免疫チェックポイント阻害薬治療の効果は限定的で、効果予測のバイオマーカー探索が急務であるが、現時点で腫瘍局所での確固たるマーカーは存在しない。一方、末梢血は収集が簡便で、治療前後の経時的な評価が可能であるため、本研究は治療前後の末梢血中T細胞の変化と、治療効果・予後との関連に着目した。中でも、抗PD-1治療抗体の「ニボルマブ」がPD-1発現CD8<sup>+</sup>T細胞に結合し作用する特徴に着目し、ニボルマブ結合CD8<sup>+</sup>T細胞の同定法を確立し、治療後のCD103というレジデントメモリーマーカーの発現の増加が良好な治療や予後と関連することを見出したことは非常に意義深い。さらに同手法をニボルマブ治療後の腫瘍やリンパ節中のT細胞にも応用し、投与した治療抗体が全身の組織中のT細胞と結合していることを示し、それらの細胞の特徴を解析した研究は他に類を見ない。本研究は、バイオマーカー探索のみならず、今後の免疫治療の作用メカニズムの解明にも繋がると予想されるため、学位の授与に値すると思われる。