

学 位 論 文 要 旨

氏 名 西村 謙一

論 文 名

CD21^{lo} B 細胞は腎癌における免疫学的有害事象の予測因子となりうる

学位論文要旨

がん細胞は、自身の抗原性を低下させるとともに、生体に備わっている多様な免疫抑制機構を応用することで免疫系からの攻撃を回避している。がん免疫療法の発展に伴い、このようながん細胞を再び T 細胞免疫監視下に戻し排除する治療が可能となった。具体的には、がん微小環境下で T 細胞の活性化を抑制している免疫シグナルを阻害することを目的とした抗 PD-1 抗体ならびに抗 CTLA-4 抗体が開発され、様々ながん種に治療応用されている。腎癌に対しては、本邦では抗 PD-1 抗体であるニボルマブが 2016 年 8 月、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブが 2018 年 8 月に承認され、現在がん免疫療法に対する期待が高まっている。このような背景の中、悪性黒色腫の患者において、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法後に末梢血 B 細胞数が減少すること、CD19+CD21- B 細胞や CD19+CD27+CD38+ 形質芽細胞の割合が増加することなどが、重篤な免疫学的副作用の発症を予測する危険因子として指摘されている。そこで本研究では、腎癌に対して免疫チェックポイント阻害薬を使用した患者の治療前後における免疫学的応答の変化を詳細に検討することで、その治療効果と副作用とを予測する新たなバイオマーカーを探索し臨床応用に繋げることを目的とした。

2019 年 4 月から 2021 年 4 月までの間に愛媛大学医学部附属病院、四国がんセンター、県立中央病院、市立宇和島病院、松山赤十字病院で腎癌に対してニボルマブ・イピリムマブ併用療法を選択された患者を対象とした。年齢は 20 歳以上、性別は問わない。他疾患による免疫抑制剤使用中の患者、免疫チェックポイント阻害薬使用既往のある患者、免疫抑制状態にある患者は除外した。ニボルマブ・イピリムマブ併用療法の同意を得た後、本試験の説明同意を得た。ニボルマブ・イピリムマブ療法 1 コース目開始前と 1 コース目開始 3 週後と 6 週後に患者の血液を参加施設で採取した。採取した検体を 24 時間以内に愛媛大学に移送。検体は速やかに末梢血単核球ならびに血清に分離し-80 度で保管した。フローサイトメトリー法を用いて末梢血 T/B 細胞、形質芽細胞の割合、変化を解析した。さらに CD21^{lo} B 細胞などの各免疫細胞サブセットの変化を確認した。そして、調査票を用いて、基礎情報とニボルマブ・イピリムマブ療法後の副作用の有無・程度、発現時期などの臨床情報を採取した検体の免疫学的な特徴と比較し関連を調べた。対照群としては、臨床研究参加について説明し文書に基づく同意を得た健常人の末梢血単核球、血清を保存し使用した。

日本人転移性腎がん患者 23 名が登録された。免疫学的有害事象の発症の有無で irAE 群と no-irAE 群に分けた。両群間において年齢・性別・腎癌の組織型・治療回数・治療効果に統計学

氏名 西村 謙一

的な有意差は認めなかった。CD21^{lo} B 細胞および CD21^{lo} メモリーB 細胞の割合の増加が確認された。さらに治療開始前の CD21^{lo} B 細胞の割合は irAE 群の方が低く、治療 3 週間後に irAE 群で有意に増加した。irAE の発症と治療開始時の CD21^{lo} B 細胞の割合には中程度の相関があることが判明した。(AUC:0.83、カットオフ値：3.13%、感度：92.3、特異度：70.0)。この結果は CD21^{lo} B 細胞が免疫学的有害事象のバイオマーカーになりうることを示唆している。

本研究は、多施設共同前向きコホート研究として、愛媛大学臨床研究倫理審査委員会による審査を通過した(臨床登録番：第 1902011 号)。

| | |
|-------------|---------------------------------|
| キーワード (3~5) | 腎癌 免疫チェックポイント阻害薬 免疫学的有害事象 |
|-------------|---------------------------------|