

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	西村 謙一
審査委員	主査 薬師神 芳洋 副査 野上 尚之 副査 石丸 啓 副査 加藤 英政 副査 白石 研

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

審査結果の要旨

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利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、即ち、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。このような背景のもと、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（ICIs）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、本試験の説明同意も得た。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し、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。この検体から、フローサイトメトリー法を用いて末梢血T/B細胞、形質芽細胞の割合や変化を解析した。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。また、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、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(irAEs)の発症の有無でirAE(n=13)とno-irAE群(n=10)に分けた。両群間において年齢(irAE群;68歳,no-irAE群:73歳)・性別(irAE群:男/女=9/4,no-irAE群:男/女=9/1)・腎癌の組織型・治療回数・治療効果に統計学的な有意差は認めなかった。全症例において、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法前後に、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。また、irAE群とno-irAE群に分けてB細胞の変化を解析したところ、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(P<0.05)。irAEs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。

CD21^{lo}B細胞は、B細胞のどの分化段階にも存在する。慢性的な免疫刺激状態でCD21^{lo}B細胞の割合が増加するという報告や、アネルギー細胞であるという報告があるがその詳細は不明である。CD21^{lo}B細胞が制御性B細胞のように自己免疫制御に関わっていると仮定した場合、治療開始前のCD21^{lo}B細胞の割合が低いと、免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫の活性化を制御することが困難となり、irAEsが発症するのではないかと推測する。今後、CD21^{lo}B細胞が自己免疫においてどのような役割を担っているか追加研究が期待される。

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って承認された(1902011号)。

本論文は、ICIsによるirAEsを、治療患者の血液を用いてB細胞の担う免疫学的観点から考察した特筆される研究である。公開審査会は令和5年3月29日に開催され、申請者は研究内容を英語で明確に発表した。更に、#1.この現象が腎がん以外或いは他のICIsでいえる現象であるかどうか、#2.irAEsに対する治療(免疫抑制)によってCD21^{lo}B細胞がいかに変化するか、#3.irAEsと治療効果は統計学的に独立しているか(CD21^{lo}B細胞と治療効果との関係)、#4.CD21^{lo}B細胞がbaselineで低いことの生物学的な意義について、#5.仮に殺細胞薬をICIsと併用した場合CD21^{lo}B細胞の低下が予想されるが、この現象が再現出来るかどうか、などの質問を受け日本語で明確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。