

【医学専攻】

# 論文内容要旨

(学位論文題目届提時添付用)

## 論文題目

Relationship between initial state of myeloid cells and clinical efficacy of cancer immunotherapy: Implications for prognosis of cancer

(骨髄系細胞の初期状態と癌免疫療法の臨床効果との関連性: がんの予後への影響)

責任講座: 免疫学 講座

氏名: Saima Sabrina

## 【内容要旨】

【背景と目的】近年、免疫チェックポイント阻害 (ICI) 治療をはじめとする様々な免疫療法が開発され、癌治療における強力な臨床戦略となっている。しかし、完全奏功に至る症例は少なく、それらの有効率を上げることが望まれる。免疫治療が有効に作用する背景として、治療時の個々の免疫状態が影響すると考えられる。そこで本研究では、がん患者に出現し、抗腫瘍免疫を強力に抑制する骨髄由来の抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) に着目した。MDSCs は、がんや炎症などの環境因子により誘導される好中球や単球といった骨髄系細胞の分化過程から生じる異質な細胞集団で、様々な種類の MDSCs が存在し、活性化した好中球/単球と一見区別がつかない不均一な細胞集団である。本研究では、MDSC を含む骨髄系細胞の状態を推定することで、ICI 治療の臨床結果を予測できるかどうかを進行性腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 患者において検討した。

【方法と結果】ICI 治療前・治療中・治療後の末梢血中の骨髄系細胞をフローサイトメトリーにて測定した。骨髄系細胞を解析する項目として、glycosylphosphatidylinositol anchored protein-80 kD タンパク質 (GPI-80)、CD16、および latency-associated peptide-1 (LAP-1 ; TGF- $\beta$ 1 前駆体) などを用いた。その結果、最初の ICI 点滴後に、MDSCs の指標となる CD16 および LAP-1 の発現の上昇傾向が認められる患者では、ICI 治療への反応が不良であった。一方、完全奏功した患者では、ICI 治療の直前において好中球の GPI-80 発現が上昇していた。この事から、GPI-80 発現上昇を伴う免疫状態が、癌免疫応答を亢進させる可能性が考えられた。これは、ICI 治療開始前における骨髄系細胞の状態と臨床結果の関係を示す最初の報告である。これらの結果をマウス動物モデルで再現しようと考えたが、マウスはヒト GPI-80 (VNN2) の相同遺伝子を持たないことから、その分子機序の検証はできなかった。そこで、完全奏功 RCC 患者と増悪 RCC 患者の末梢血、および BCG 誘導型炎症マウスと致死性腫瘍移植マウスの末梢血を用いて、RNA の網羅解析を行い、ヒトとマウスに共通する抗腫瘍免疫の指標の検出を試みた。その結果、抗腫瘍免疫状態の指標として CD74 と EGR1 が、一方、免疫抑制状態を示す指標として CD177 が見出された。現在、それらの指標候補が RCC 患者の ICI 治療の予後予測に有効であるかどうかについて、臨床検体を用いて更に検証を進めている。

令和5年12月20日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：Saima Sabrina

論文題目：Relationship between initial state of myeloid cells and clinical efficacy of cancer immunotherapy: Implications for prognosis of cancer

審査委員：主審査委員 二口 充



副審査委員 川岸 久太郎



副審査委員 三井 哲夫



審査終了日：令和5年12月20日

### 【論文審査結果要旨】

近年、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）治療をはじめとする様々な免疫療法が開発され、癌治療における強力な臨床戦略となっている。免疫治療が有効に作用する背景として、治療時の個々の免疫状態が影響すると考えられる。そこで本研究では、がん患者に出現し、抗腫瘍免疫を強力に抑制する骨髄由来の抑制細胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）に着目し、MDSCを含む骨髄系細胞の状態を推定することで、ICI治療の臨床結果を予測できるかどうかを進行性腎細胞癌（renal cell carcinoma, RCC）患者において検討した。

ICI治療前・治療中・治療後の末梢血中の骨髄系細胞をフローサイトメトリーにて測定した。骨髄系細胞を解析する項目として、glycosylphosphatidylinositol anchored protein-80kDタンパク質（GPI-80）、CD16、およびlatency-associated peptide-1（LAP-1; TGF- $\beta$ 1前駆体）などを用いた。その結果、最初のICI点滴後に、MDSCsの指標となるCD16およびLAP-1の発現の上昇傾向が認められる患者では、ICI治療への反応が不良であった。一方、完全奏功した患者では、ICI治療の直前において好中球のGPI-80発現が上昇していた。このことから、GPI-80発現上昇を伴う免疫状態が、癌免疫応答を亢進させる可能性が考えられた。そこで、完全奏功RCC患者と増悪RCC患者の末梢血、およびBCG誘導型炎症マウスと致死性腫瘍移植マウスの末梢血を用いて、RNAの網羅解析を行い、ヒトとマウスに共通する抗腫瘍免疫の指標の検出を試みた。その結果、抗腫瘍免疫状態の指標としてCD74とEarly growth response protein-1（EGR1）が、一方、免疫抑制状態を示す指標としてCD177が見出された。

本研究は、進行性腎細胞癌患者に対するICI治療の反応性を予測できるマーカーとして、担癌患者血清中のCD74、EGR1、CD177が候補となり得ることを、適切な手順で検証された研究で新規性を有する。しかし、腎細胞癌には、化学療法の反応性が異なる様々な組織型が混在すること、免疫チェックポイント阻害薬の標的が様々であることを考慮し、症例数を増やした組織毎の詳細な検討が望まれる。同定されたマーカーが今後RCC患者の予後予測が可能となれば、臨床的に大きな意義をもつ研究課題である。また、英語論文としてBiomedicineに掲載済みであり、今後の研究の発展に期待できる。総合的に、本研究論文は十分な学術的意義があり、適切な研究手法を用いて得られた、医学の進歩に貢献する研究成果を含むことから、指摘事項を改善することで、学位論文に値すると判断される。