

# 論文内容要旨

Peripheral T Cell Subpopulations as a Potential  
Surrogate Biomarker during Atezolizumab plus  
Bevacizumab Treatment for Hepatocellular Carcinoma

(肝細胞癌における Atezolizumab+Bevacizumab

治療経過中の末梢 T 細胞亜集団の解析)

Cancers, 28;16(7):1328, 2024.

主指導教員：岡 志郎 教授

(医系科学研究科 消化器内科学)

副指導教員：岡本 渉 教授

(広島大学病院 がん化学療法科学)

副指導教員：太田 耕司 教授

(医系科学研究科 公衆口腔保健学)

白根 佑樹

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景】

肝細胞癌（HCC）は予後不良の疾患であり、世界的には癌関連の死因の第3位となっている。切除不能な肝細胞癌（uHCC）に対して、Atezolizumab + Bevacizumab（Atez/Bev）の併用療法が一次治療として承認されているが、効果は症例により異なる。血液ベースの非侵襲的バイオマーカーとして IL-6、NLR、CRAFITY スコアなどが候補に挙げられているが、コンセンサスの得られたものはなく、標準化された予後予測バイオマーカーの確立が望まれている。免疫療法は患者の免疫系や腫瘍微小環境（TME）を標的とし、特に T 細胞が主要な役割を果たしている。本研究では Atez/Bev 治療を受ける uHCC 患者の末梢血液中 T 細胞亜集団の動態を解析し、治療効果との関連を調べた。

## 【対象と方法】

本研究では、2020 年 10 月から 2022 年 6 月までに広島大学病院で uHCC に対する Atez/Bev 治療を受けた患者 83 例を対象とした。患者は 3 週間ごとに Atezolizumab 1200mg と Bevacizumab 15mg/kg を静脈内投与した。各患者から治療開始直前および治療開始 3 週間後（2 投目開始前）に末梢血単核細胞（PBMC）を採取し、Ficoll 勾配遠心分離により分離後、凍結保存した。これらの患者をレトロスペクティブに登録し、蛍光活性化細胞選別（FACS）を行った。治療開始直前の PBMC では 70 例の患者が 1 万個を超える CD3 陽性 T 細胞を有し、治療 3 週間後に凍結保存された PBMC では、70 例中 51 例で上記の基準を満たしていた。客観的奏効は治療開始後 6 週間および 2 カ月ごとに奏効評価基準（RECIST）に従って評価した。無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）も評価した。FACS により、CCR7+CD45RA+（Tnaive）、CCR7-CD45RA+（Teff）、CCR7+CD45RA-（TCM）、CCR7-CD45RA-（TEM）、および CD4+CD25+CD127-（Treg）亜集団を解析した。さらに、治療前に腫瘍生検を施行した 10 例の生検組織を用いて、CD8 免疫組織化学染色を行い、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の数を定量化した。統計解析には Mann-Whitney U 検定や Fisher の正確検定、Kaplan-Meier 曲線、Cox 回帰モデルを用いた。

## 【結果】

### 1) 臨床的特徴

研究コホートは男性 55 人、女性 15 人、年齢中央値 73.5 歳で、観察期間は 10.6 カ月であった。44 人が up-to-seven の基準を超えていた。PFS と OS の中央値はそれぞれ 5.25 カ月と 10.7 カ月で、34 人が観察期間中に死亡した。

### 2) 治療開始前の末梢血液中 T 細胞亜集団と PFS の関係

CD8 陽性セントラルメモリー T 細胞（TCM）の割合が高い群では PFS が有意に長かった（ $p = 0.005$ ）。一方、CD8 陽性エフェクター T 細胞（Teff）割合が高い群では PFS が短かった（ $p = 0.04$ ）。CD8 陽性 Tnaive および Treg の割合が高い群でも PFS の延長が観察されたが、統計的有意差は認めなかった。

### 3) 治療 3 週間後の末梢血液中 T 細胞亜集団の変化と PFS の関係

病態が進行しなかった群では治療 3 週間後に CD8 陽性エフェクターメモリー T 細胞 (TEM) の割合が増加し ( $p < 0.001$ )、CD8 陽性 Teff の割合は減少した ( $p = 0.02$ )。さらに CD8 陽性 TEM の割合が増加した群で PFS が有意に延長した ( $p = 0.01$ )。

### 4) 治療開始前の末梢血液中 T 細胞亜集団の割合と治療後の変化組み合わせと PFS

治療開始前の CD8 陽性 TCM の割合が高く治療後に CD8 陽性 TEM の割合が増加した患者は PFS の有意な延長を認めた ( $p < 0.001$ )。

### 5) 治療後の末梢血液中 T 細胞亜集団の変化の組み合わせと OS

治療 3 週間後に CD8 陽性 TEM の割合が増加した患者は OS が有意に延長した ( $p = 0.002$ )。多変量解析では Child-Pugh 分類と CD8 陽性 TEM の割合の増化は OS に影響する有意な因子であった。

### 6) 腫瘍内 CD8 陽性 T 細胞浸潤と末梢血液中 T 細胞亜集団の割合との相関

CD8 陽性 T 細胞が腫瘍内に浸潤している患者は末梢 CD8 陽性 Teff が低く、メモリー系の T 細胞の割合が高い傾向があった。

## 【考察】

Atez/Bev 治療開始前の CD8 陽性 TCM の割合が高いことと治療成績の改善との関連は、TCM が生涯の免疫原性経験の主要な保存場所であるという報告と一致している。IHC で示されるように、CD8 陽性 Teff の循環割合と腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞との間に逆相関があることは、腫瘍に到達できない終末分化 T 細胞の存在を示すとする既報もある。さらに、CD8 陽性 TEM の割合が増加した患者は、治療開始前の CD8+ TCM 割合に関係なく OS が延長する傾向が見られた。腫瘍特異的 TEM 応答は、抗原曝露が持続する環境においても、がんに対する機能性を維持できることを示した研究もあり、OS が免疫療法における CD8 陽性 TEM の機能に影響される可能性を示唆している。免疫療法の効果予測には、治療による免疫動態が重要である。今後は、免疫応答の調節メカニズムを解明し、uHCC の治療戦略に寄与することが期待される。

## 【結論】

本研究では、Atez/Bev 治療前の CD8 陽性 TCM が PFS 延長と相関し、さらに治療 3 週間後の CD8 陽性 TEM が OS と関連することを示した。これらは HCC に対する Atez/Bev 治療の有効性を予測する非侵襲的指標として期待される。