

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	白根 佑樹
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 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）			
論文審査担当者			
主査	教授	伊藤 公訓	印
審査委員	教授	大段 秀樹	
審査委員	准教授	小林 剛	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>肝細胞癌（HCC）は主要な悪性腫瘍であり、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、統一されたものはなく、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 HCC 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。</p> <p>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肝細胞癌に対する 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+ 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。フローサイトメトリーにより、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、10 例の患者から得た腫瘍生検組織を用いて、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。</p> <p>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。HCC 患者の 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。</p>			

治療開始前の末梢血液中 T 細胞亜集団と PFS の関係に関しては、CD8+セントラルメモリーT 細胞 (TCM) 割合が高い群では PFS が有意に長かった ($p=0.005$)。逆に CD8+エフェクターT 細胞 (Teff) 割合が高い群で PFS が短かった ($p=0.04$)。CD8+ 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、統計的有意差には達しなかった。病態が進行しなかった群では治療 3 週間後に CD8+エフェクターメモリーT 細胞 (TEM) 割合が増加し ($p<0.001$)、CD8 陽性 Teff 割合は減少した ($p=0.02$)。さらに CD8+ TEM 割合が増加した群で PFS が有意に延長した ($p=0.01$)。また、治療開始前の CD8+ TCM 割合が高く治療後に CD8+ TEM 割合が増加した患者は PFS の有意な延長を認めた ($p<0.001$)。治療 3 週間後に CD8+ TEM 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+ TEM 割合の増減は OS に影響する有意な因子であった。腫瘍内 CD8 陽性 T 細胞-患者は末梢 CD8 陽性 Teff 割合が高く、腫瘍内 CD8+ T 細胞陽性患者は末梢 CD+ Teff が低く、メモリー系の T 細胞の割合が高い傾向であった。

肝細胞癌 (HCC) 患者において、ベースライン時の CD8+ TCM 細胞の割合が高いことが、腫瘍の炎症および Atez/Bev 治療の PFS の延長と関連していることを示した。特に治療後 3 週間で CD8+ TEM 細胞の割合が増加した患者でこの関連が見られた。治療後の末梢 T 細胞の動態には、がん抗原による再接種、疲弊した CD8+ T 細胞の救済、および T 細胞プライミングの促進が関与していると考えられる。ベースラインの CD8+ TCM の割合と治療後の CD8+ TEM の動態は腫瘍負担と関連し、これらの動態が治療効果の予測において重要であることが示唆される。

以上の結果から、本論文は Atez/Bev 治療前の CD8+ TCM 細胞が PFS 延長と相関、腫瘍の炎症と関連することを示し、治療 3 週間後の CD8+ TEM 細胞が治療の有効性を示す指標となることを明らかにした新規性が高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。