

# 博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

令和6年9月

近畿大学大学院

医学研究科

## 目 次

博 士 (医 学)

大学院医学研究科博士課程修了者

学位記番号

氏 名

論 文 題 目

医 第 1428 号

くろさき  
黒崎 たかし  
隆

The combination of soluble forms of PD-1 and PD-L1 as a predictive marker of PD-1 blockade in patients with advanced cancers: a multicenter retrospective study  
(進行固形癌における可溶性 PD-1, PD-L1 を用いた PD-1 阻害薬の効果予測—多施設共同後向視研究—)

大学院医学研究科博士課程修了者

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 黒崎 隆

---

生 年 月 日 平成 4年 12月 1日

本 籍 ( 国 籍 ) 長野県

---

学 位 の 種 類 博 士 ( 医 学 )

学 位 記 番 号 医 第1428号

学位授与の条件  
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目

The combination of soluble forms of PD-1 and PD-L1 as a predictive marker of PD-1 blockade in patients with advanced cancers: a multicenter retrospective study

---

(進行固形癌における可溶性PD-1, PD-L1 を用いた PD-1 阻害薬の効果予測 -多施設共同後向視研究-)

---

学位論文受理日 2024年 5月 8日

学位論文審査終了日 2024年 7月 11日

審 査 委 員 (主 査) 垣 見 和 宏

---

(副主査) 津 谷 厚 大

---

(副主査) 西 尾 和 人

---

指 導 教 員 林 秀 敏

---

## 論文内容の要旨

【目的】免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) である PD-1 阻害薬は様々ながん種でその有効性が認められ、実地臨床で広く用いられているが、がん種を問わず効果が乏しい集団が一定数認められ、効果予測が現在も残る課題である。免疫チェックポイント分子には可溶性フォームが存在することが知られている。血液循環中の可溶性 PD-1 (sPD-1)、PD-L1 (sPD-L1) 濃度は肺癌、悪性黒色腫などを対象とした先行研究において ICI の治療効果と関連することが示唆されているが、特定のがん種を対象とした報告が多く、進行固形癌全般において有用なバイオマーカーとなり得るかは不明である。本研究の目的は、治療前の sPD-1、sPD-L1 濃度と PD-1 阻害薬の効果の関連についてがん種横断的に評価することである。

【方法】PD-1 阻害薬であるニボルマブまたはペムブロリズマブの単剤療法を受けた進行固形癌患者を後方視的に収集した。治療ラインは問わず適格とした。非小細胞肺癌と悪性黒色腫の症例は除外した。sPD-1、sPD-L1 濃度は全自動免疫測定装置 (HISCL system) を用いて測定した。sPD-1、sPD-L1 の高値及び低値はがん種毎の中央値によって定義した。

【結果】171 名の進行固形癌患者が解析対象となった。がん種の内訳は頭頸部癌 (n = 50)、尿路上皮癌 (n = 42)、腎細胞癌 (n = 37)、胃癌 (n = 20)、食道癌 (n = 10)、悪性胸膜中皮腫 (n = 6)、マイクロサテライト不安定性を有する固形癌 (n = 6) であった。sPD-1、sPD-L1 濃度はがん種間で明らかな差は認めなかった。高値群と低値群で比較した場合、sPD-1、sPD-L1 とも単独では PD-1 阻害薬の PFS 及び OS と有意な関連は認めなかった。sPD-1 と sPD-L1 を組み合わせて 4 群に分類すると、sPD-1 低値かつ sPD-L1 高値の群 (sPD-1<sup>low</sup>/sPD-L1<sup>high</sup>) はその他の患者と比較して PFS が有意に短く (HR 1.79 [95% CI, 1.13-2.83],  $P = 0.01$  log-rank 検定)、OS も短い傾向にあった (HR 1.70 [95% CI, 0.99-2.91],  $P = 0.05$  log-rank 検定)。性別、ECOG PS、肝転移の有無、好中球/リンパ球比 ( $5 \leq$  vs.  $<5$ )、および sPD-1<sup>low</sup>/sPD-L1<sup>high</sup> (vs. その他) を共変量とした多変量解析において、sPD-1<sup>low</sup>/sPD-L1<sup>high</sup> は PFS の短縮と有意に関連した ( $P = 0.04$  Cox 回帰分析)。sPD-1<sup>low</sup>/sPD-L1<sup>high</sup> 群はその他の患者と比較して客観的奏効率も低い傾向が認められた (16.7% vs. 34.7%,  $P = 0.08$  カイ二乗検定)。患者数が多かった上位 3 がん種についてサブグループ解析を行ったところ、sPD-1<sup>low</sup>/sPD-L1<sup>high</sup> 群において PFS が短い傾向が一貫して認められた。

【考察】我々はがん種横断的な解析において、治療前の sPD-1 濃度が低くかつ sPD-L1 濃度が高いことが PD-1 阻害薬の不良な効果と関連することを発見した。先行研究において sPD-L1 は T 細胞上の PD-1 に結合することで T 細胞の不活性化を誘導する可能性が示されている。一方 sPD-1 は T 細胞の抗腫瘍免疫応答を活性化させる働きが示唆されており、sPD-L1 濃度が高くかつ sPD-1 濃度が低い環境は相加的あるいは相乗的に PD-1 阻害薬の作用に悪影響を及ぼす可能性が考えられた。

【結論】治療前の sPD-1 と sPD-L1 の血中濃度を組み合わせた解析は、PD-1 阻害薬の効果予測において有用である可能性が示唆された。

	公表年月日	出版物の種類および名称
博士論文の印刷公表	2023年12月11日 online掲載 (DOI: 10.3389/fimmu.2023.1325462)	博士学位論文 Frontiers in Immunology 第14巻 1325462頁
	全文	The combination of soluble forms of PD-1 and PD-L1 as a predictive marker of PD-1 blockade in patients with advanced cancers: a multicenter retrospective study

## 論文審査結果の要旨

### 1) 論文内容の要旨

【目的】免疫チェックポイント阻害薬（ICI）であるPD-1阻害薬は様々ながん種でその有効性が認められ実地臨床で広く用いられているが、がん種を問わず効果が乏しい集団が一定数認められ、効果予測が現在も残る課題である。免疫チェックポイント分子には可溶性フォームが存在することが知られている。血液循環中の可溶性PD-1（sPD-1）、PD-L1（sPD-L1）濃度は肺癌、悪性黒色腫などを対象とした先行研究においてICIの治療効果と関連することが示唆されているが、特定のがん種を対象とした報告が多く、進行固形癌全般において有用なバイオマーカーとなり得るかは不明である。本研究の目的は、治療前のsPD-1、sPD-L1濃度とPD-1阻害薬の効果の関連についてがん種横断的に評価することである。

【方法】PD-1阻害薬であるニボルマブまたはペムブロリズマブの単剤療法を受けた進行固形癌患者を後方視的に収集した。治療ラインは問わず適格とした。非小細胞肺癌と悪性黒色腫の症例は除外した。sPD-1、sPD-L1濃度は全自動免疫測定装置（HISCL system）を用いて測定した。sPD-1、sPD-L1の高値及び低値はがん種毎の中央値によって定義した。

【結果】171名の進行固形癌患者が解析対象となった。がん種の内訳は頭頸部癌（n = 50）、尿路上皮癌（n = 42）、腎細胞癌（n = 37）、胃癌（n = 20）、食道癌（n = 10）、悪性胸膜中皮腫（n = 6）、マイクロサテライト不安定性を有する固形癌（n = 6）であった。sPD-1、sPD-L1濃度はがん種間で明らかな差は認めなかった。高値群と低値群で比較した場合、sPD-1、sPD-L1とも単独ではPD-1阻害薬のPFS及びOSと有意な関連は認めなかった。sPD-1とsPD-L1を組み合わせると4群に分類すると、sPD-1低値かつsPD-L1高値の群（sPD-1low/sPD-L1high）はその他の患者と比較してPFSが有意に短く（HR 1.79 [95% CI, 1.13-2.83],

P = 0.01 log-rank検定）、OSも短い傾向にあった（HR 1.70 [95% CI, 0.99-2.91], P = 0.05 log-rank検定）。性別、ECOG PS、肝転移の有無、好中球/リンパ球比（ $5 \leq$  vs.  $<5$ ）、およびsPD-1low/sPD-L1high（vs. その他）を共変量とした多変量解析において、sPD-1low/sPD-L1highはPFSの短縮と有意に関連した（P = 0.04 Cox回帰分析）。sPD-1low/sPD-L1high群はその他の患者と比較して客観的奏効率も低い傾向が認められた（16.7% vs. 34.7%, P = 0.08 カイ二乗検定）。患者数が多かった上位3がん種についてサブグループ解析を行ったところ、sPD-1low/sPD-L1high群においてPFSが短い傾向が一貫して認められた。

【考察】我々はがん種横断的な解析において、治療前のsPD-1濃度が低くかつsPD-L1濃度が高いことがPD-1阻害療法の良い効果と関連することを発見した。先行研究においてsPD-L1はT細胞上のPD-1に結合することでT細胞の不活性化を誘導する可能性が示されている。一方sPD-1はT細胞の抗腫瘍免疫応答を活性化させる働きが示唆されており、sPD-L1濃度が高くかつsPD-1濃度が低い環境は相加的あるいは相乗的にPD-1阻害薬の作用に悪影響を及ぼす可能性が考えられた。

【結論】治療前のsPD-1とsPD-L1の血中濃度を組み合わせた解析は、PD-1阻害薬の効果予測において有用である可能性が示唆された。

本研究は、本学/本院を中心として実施された多施設共同研究である。黒崎氏は、研究事務局として本研究の進捗管理、検体や測定の品質管理、データ解析などに主体的に関わり、得られた結果を論文に取りまとめたことは高く評価される。

### 2) 審査結果の要旨

黒崎隆氏の学位論文最終試験は、令和6年7月1日午後5時30分より第6講義室にて実施された。

試験は、黒崎氏が本研究の背景、対象と方法、結果および考察を口頭で発表する形で始まった。これに対して、主査である垣見和宏、副主査の津谷康大教授、西尾和人教授がいくつかの疑問点を提示した。西尾教授からは、測定に用いた手法の最小検出感度、既存のELISAとの比較、sPD-1とsPD-L1のsoluble form間での結合アフィニティ、多変量解析における変数の設定、今後の研究計画など、主に基礎的な側面から質問があった。津谷教授からは、バンキングされた血清の採血タイミングの影響、がん種ごとの比較、今回研究対象から除外された肺がんや悪性黒色腫も含めた横断的な解析、効果予測因子と予後予測因子に関する検討、予後の悪い患者におけるhyperprogressionの有無、好中球リンパ球比との相関について等、主に臨床面からの質問が行われた。垣見からは、がん種ごとのスコアの違いや特徴との関係、バイオマーカーとして実臨床で容易に入手できる好中球リンパ球比を超えてsPD-1/sPD-L1を測定する意義について質問があった。

このように、基礎から臨床に至るまで、また具体的な今後の研究計画に関連する多方面にわたる質問がなされた。

黒崎氏はこれらの質問に対し、これまでの研究成果を踏まえ、適切な引用論文を参照しながら、自身の研究に基づく具体例を挙げてきわめて的確に応答した。腫瘍が発現するPD-L1がT細胞に発現するPD-1に結合することで生じる免疫抑制作用において、sPD-1とsPD-L1がそれぞれ作用するメカニズムを示し、sPD-1(high/low)×sPD-L1(high/low)の4つのパターンにおける免疫応答を考察し、得られた結果をわかりやすく図示してまとめた。

論文の内容からも、黒崎氏がこの分野で卓越した知識と技量を持つことが確認された。主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに黒崎隆氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい学識と技量や研究指導能力を有することを確認し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：

審査基準に基づく評価点

A項目 46/50点 44/50点 50/50点

B項目 5/5点 5/5点 5/5点

合

4) 学位授与の可否：可