

Immune checkpoint protein and cytokine
expression by T lymphocytes in pleural effusion
of cancer patients receiving anti-PD-1 therapy

池松, 祐樹

<https://doi.org/10.15017/4060029>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : (C) 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

(別紙様式2)

氏名	池松 祐樹
論文名	Immune checkpoint protein and cytokine expression by T lymphocytes in pleural effusion of cancer patients receiving anti-PD-1 therapy
論文調査委員	主査 九州大学 教授 馬場 英司 副査 九州大学 教授 古江 増隆 副査 九州大学 教授 新納 宏昭

論文審査の結果の要旨

担癌患者に Programmed cell death-1 (PD-1) またはそのリガンドである programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) に対する抗体治療 (以降、抗 PD-1 療法) を行うと、胸水の出現を認める症例が存在する。その胸水中には浸潤単核球を認めるが、どのような種類の免疫細胞が存在し、どのような転帰をたどるかについては不明である。

申請者らは多施設観察研究を実施し、抗 PD-1 療法開始後に胸水が増加した患者の臨床結果を調べた。また抗 PD-1 療法中に胸水が増加した 9 人の患者 (α PD-1 群) と他の抗癌剤治療中に胸水が増加した 15 人の患者 (対照群) において、胸水中の免疫細胞の種類を明らかにし、リンパ球の免疫チェックポイント分子やサイトカインの発現を比較した。

結果は、胸水中の単核球細胞のほとんどは α PD-1 群および対照群の両方でリンパ球であった。また CD4⁺T リンパ球及び CD8⁺T リンパ球の免疫チェックポイント分子である TIM-3 または TIGIT 発現、ならびに CD8⁺T リンパ球の PD-L1 発現は、対照群と比較して α PD-1 群で有意に増加していた。 α PD-1 群の 9 人中 6 人が胸水出現後も抗 PD-1 治療を長期間継続可能であり、これらの患者胸水中の CD4⁺T リンパ球に発現する免疫チェックポイント分子 LAG-3 もしくはサイトカイン IL-17 は、治療の恩恵が得られなかった患者よりも低かった。

以上より抗 PD-1 療法中に胸水が増加する患者の中には、その後も抗 PD-1 療法を継続することで臨床的な恩恵が得られる可能性が示唆された。また抗 PD-1 療法中の胸水中 T リンパ球は、他の抗癌剤治療中と比較し、疲弊性の表現型を示しており、特定の免疫チェックポイント分子とサイトカインの発現で特徴づけられる細胞集団が、抗腫瘍免疫応答に寄与する可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。