

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Combination of plasma MMPs and PD-1 binding soluble PD-L1 predicts recurrence of gastric cancer and the efficacy of immune check point inhibitors in non-small cell lung cancer

血漿 MMP および PD-1 結合型可溶性 PD-L1 の組み合わせによる胃癌患者における術後再発予測および非小細胞肺癌患者における免疫チェックポイント阻害剤治療効果予測

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野  
大学院生 安藤 文彦

Frontiers in Pharmacology. 2024 May 7, volume 15 掲載

DOI: 10.3389/fphar.2024.1384731

腫瘍微小環境(tumor microenvironment: TME)は個人差が大きく、免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitor: ICI)の治療効果に重大な影響を及ぼすことが知られているが、TMEの不均一性を評価できるようなリキッドバイオマーカーは知られていない。そこで、血液中に存在するPD-1結合型可溶性PD-L1(PD-1-binding soluble PD-L1: bsPD-L1)に注目し、手術適応となった胃癌患者とICI治療を受けた非小細胞肺癌患者におけるbsPD-L1の臨床的意義について検討した。

手術前の胃癌患者117名とICI治療前および治療2ヶ月後の非小細胞肺癌患者72名から採血し、血漿中のbsPD-L1、matrix metalloproteinase (MMP)-3, -9, -13 およびIFN- $\gamma$ 濃度をELISA法により測定して、胃癌の術後再発および非小細胞肺癌のICI治療効果との関連について検討した。また、胃癌患者25名の手術切除標本を用いて、腫瘍組織における細胞外マトリックス(extracellular matrix: ECM)構造、PD-L1発現およびT細胞浸潤をElastic Masson-Goldner染色およびPD-L1、CD3に対する免疫組織化学染色により評価した。

bsPD-L1は胃癌患者の14.5%(17/117名)、非小細胞肺癌患者の22.2%(16/72名)で検出された。胃癌および非小細胞肺癌患者において、血漿中のbsPD-L1濃度はMMP13濃度と強く相関し、MMP3濃度と中等度の相関を示したが、MMP9濃度とは相関がみられなかった。胃癌では、bsPD-L1発現は、血漿IFN- $\gamma$ 濃度および腫瘍内T細胞浸潤と相関し、MMP13濃度は腫瘍組織におけるECM破壊と相関がみられた。MMP13高値群では、血管周囲のコラーゲンが分解され、腫瘍細胞が血管に近接していた。非小細胞肺癌患者では、ICI治療中にMMP3およびMMP13濃度の変化が観察された。血漿中のbsPD-L1値およびMMP値の組み合わせによって、胃癌患者は(A)bsPD-L1陽性MMP13高値群、(B)bsPD-L1陽性MMP13低値群、(C)bsPD-L1陰性群の3群に、非小細胞肺癌患者は(A)bsPD-L1陽性(MMP3かつMMP13)増加群、(B)bsPD-L1陽性(MMP3かつMMP13)減少群、(C)bsPD-L1陰性群の3群に分けられ、A群は予後不良、B群は予後良好であった。

以上の結果から、血漿bsPD-L1は腫瘍組織におけるT細胞免疫応答を、血漿MMP13は、腫瘍組織におけるECM破壊を示すリキッドバイオマーカーとして有用であることが示唆された。さらにT細胞指標であるbsPD-L1と、組織傷害指標であるMMPを組み合わせることによって、胃癌患者の術後再発や非小細胞肺癌患者のICI治療効果を非侵襲的に予測できることが示唆された。

二次審査においては、bsPD-L1とMMP値の臨床病期との質問、bsPD-L1とMMPの相関と産生機序に関する質問、bsPD-L1のELISA検出率に関する質問等があったが、いずれの質問に対しても簡潔明瞭的確に回答された。今後はbsPD-L1の産生機序やMMPとの相互作用の解明を目指して研究に取り組むとの事であった。

本研究は、悪性腫瘍におけるICIの治療効果、長期予後に重要な影響を及ぼすTMEの不均一性を非侵襲的に評価できることを示した重要な研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。