

論文の内容の要旨

氏名：洞 口 俊

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：免疫チェックポイント阻害剤で治療された非小細胞肺癌患者における血漿中
Neutrophil Extracellular Traps の臨床的意義

<背景・目的>抗 PD-1 /PD-L1(Programmed death receptor-1/Programmed cell Death ligand 1)抗体などの免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor : ICI) は、非小細胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer : NSCLC) 患者に用いられる治療法の 1 つであるが、その臨床効果は 20~30%程度の患者に対してのみ発揮され、極めて限定的と言える。近年、活性化された好中球から放出される Neutrophil Extracellular Traps (NETs) が、がんの進行に関連すると報告されている。しかし、ICI 適応の NSCLC 患者における NETs と予後との関連性については十分に検討されていない。

<対象と方法>ICI 治療を受ける進行性/再発性 NSCLC 患者 185 名において、治療前および治療開始 6 週間後の血漿中のシトルリン化ヒストン H3 (CitH3) 濃度を NETs の代替マーカーとして測定した。治療前 NETs 濃度と治療開始後の NETs 濃度の変化が予後予測因子として有用であるかを、Cox 比例ハザード回帰モデルによる統計解析により評価した。また、185 名中 98 名においては、治療前 NETs 濃度と可溶性免疫メディエーター濃度、もしくは末梢血単核球 (Peripheral Blood Mononuclear Cells : PBMC) での発現遺伝子との相関関係についても評価した。

<結果>多変量解析により、治療前 NETs が高濃度である場合に全生存期間 (Overall survival : OS) ($p<0.001$) および無増悪生存期間 (Progression-free survival : PFS) ($p<0.001$) が不良であることが示され、統計的に有意な予後予測因子であることが示唆された。また、Kaplan-Meier 曲線分析では、OS ($p=0.002$) と PFS ($p<0.001$) において、NETs 高値群と低値群間で有意差を認めた。一方、治療開始後の NETs 濃度変化に関しては OS、PFS との相関が認められなかった。サブグループ解析では、治療前 NETs 濃度は他の背景因子による影響を受けることなく患者予後に関連する因子であることが示された。また、治療前 NETs 濃度は、IL-6 や IL-8 などの NETs 関連炎症性サイトカインの血中濃度、および好中球脱顆粒を含む免疫関連遺伝子経路と有意な相関関係を示した。

<結論>本研究の解析結果から、ICI 治療前の血漿中 NETs 濃度が、NSCLC 患者に対する ICI 治療の効果を予測する上で有用な因子である可能性が示唆された。また、炎症環境による好中球の活性化が、NETs 放出を促し NSCLC 患者の ICI 治療効果を低下させる可能性も示された。