

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 権 寧 博

(副査) 教授 櫻 井 裕 幸 教授 多 田 敬一郎

教授 中 村 英 樹

本研究は、非小細胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer: NSCLC）に関するものである。特に、免疫チェックポイント阻害剤の効果を中心に考察している。免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1/PD-L1 抗体は、NSCLC 患者の治療に今日広く利用されているが、その臨床効果は 20~30%の患者にのみ限られる。近年、好中球から放出される Neutrophil Extracellular Traps (NETs)のがんの進行との関連が指摘されているが、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 適応の NSCLC 患者における NETs と治療後の予後との関連性は、まだ十分には明らかにされていない。申請者は、本研究での手法として、進行性/再発性 NSCLC 患者 185 名を対象とし、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、治療前と治療後の NETs 濃度の変化と予後の関連性を統計的に解析した。その結果、治療前の NETs が高濃度であると、全生存期間 (Overall survival: OS) および無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS) が短くなることが示された。これは、NETs の濃度が NSCLC 患者の予後を予測する有力なマーカーとなる可能性を示唆している。また、申請者らは、Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) における網羅的遺伝子変化を NGS 法と用いて検討しており、その結果、治療前の NETs 濃度と炎症関連サイトカインの血中濃度や免疫関連遺伝子経路との相関も確認している。本研究は、ICI 治療前の血漿中の NETs 濃度が NSCLC 患者の予後を予測する有用な指標であることを示され、炎症反応による好中球の活性化が、NETs の放出を促進し、それが NSCLC 患者の ICI 治療効果に影響を与える可能性があることを明らかにしている。本研究の意義は、非小細胞肺癌 (NSCLC) 治療における新たなバイオマーカーとしての Neutrophil Extracellular Traps (NETs)の可能性を探求し、その臨床的応用を促進する点にあり、NSCLC 患者の治療戦略を改善するための新しい視点を提供する。また、個別化医療の進展に貢献し、NSCLC 患者の生存率の向上に繋がる可能性がある。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 6 年 2 月 28 日