

## 久保 陽介 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Serum concentration of HGF are correlated with response to anti-PD-1 antibody therapy in patients with metastatic melanoma  
(血清 HGF 濃度と転移性悪性黒色腫患者における抗 PD-1 抗体の治療反応性との相関)

悪性黒色腫（メラノーマ）はメラノサイト系細胞の癌化によって生じる悪性腫瘍であり、急速進行性であること、きわめて転移を生じやすいことから予後不良であり、悪性度の高い腫瘍として知られる。近年、免疫療法でも特に免疫チェックポイント阻害剤が様々な癌で抗腫瘍効果を示すことが注目を集める中、免疫チェックポイント阻害剤の一つである抗 Programmed cell death protein 1 (PD-1) 抗体が治療効果を認める転移性メラノーマ患者は 30~40%に留まり、薬価が高価であることも問題となっている。本研究では、抗 PD-1 抗体治療に対する感受性を予測する、簡便かつ精度の高い治療効果予測バイオマーカーの検索を行った。

先行研究において、抗 PD-1 抗体治療を行った転移性メラノーマ患者のうち、治療効果を認めた 3 名のレスポonder と効果を認めなかった 3 名のノンレスポonder の血清について抗体アレイを行ったところ、Hepatocyte growth factor (HGF) 濃度がノンレスポonder で有意に高いことが分かった。そこで本研究では、9 名のレスポonder と 20 名のノンレスポonder について、ELISA 法で治療前後の血清 HGF 濃度を測定した。その結果、ノンレスポonder の血清 HGF 濃度はレスポonder と比べて有意に高く、治療前の血清 HGF 濃度が低い患者は、濃度が高い患者と比べて全生存期間が有意に長かった。また、腫瘍組織の免疫染色を行い、HGF の発現量を評価したところ、血清 HGF 濃度と腫瘍組織の HGF 染色性は有意に正の相関を認めた。さらに、健康人の抹消血単核球を抗 CD3 抗体に加え、HGF や HGF の受容体である c-MET に特異的な阻害剤存在下で培養し、HGF の免疫活性に対する作用を比較した。フローサイトメトリーによる解析により、抗 CD3 抗体により増加する CD8 陽性 T 細胞のパーフォリン分泌が HGF 存在下では c-MET シグナル依存性に低下した。

本発表に対して、1) 抗 PD-1 抗体と抗 CTLA4 抗体の治療選択、2) HGF と PD-1/PD-L1 発現の関係性、3) 免疫細胞でなく癌細胞への HGF の影響、4) 癌細胞での c-Met の発現、5) 抗体アレイでのレスポonder で高い発現の見られる蛋白質の有無、6) 癌組織における HGF の発現細胞、7) c-Met 依存性のパーフォリン分泌低下のメカニズム、8) c-Met 阻害剤の治療効果を評価する実験モデルなどについて様々な質疑がなされ、久保氏から概ね的確な回答がなされた。

本研究は免疫療法の治療効果を簡便に予測するバイオマーカーの同定とそのメカニズムの一旦を明らかにし、今後の治療戦略決定の一つのホールマークになる可能性のある有意義な研究であり、学位授与に値する研究と評価された。

審査委員長 国際先端医学 I 分野 担当教授 滝澤 仁

