



Title	CHP-MAGE-A4がんワクチン臨床試験患者における末梢血CD4+CD25+FOXP3+制御性T細胞比率の臨床的意義に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	和田, 雅孝
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13700号
Issue Date	2019-06-28
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/74980
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2491
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Masataka_Wada_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏 名	和田 雅孝
審査担当者	主査	准教授	北村 秀光
	副査	教 授	小林 弘一
	副査	教 授	山下 啓子
	副査	准教授	鬼丸 力也

学 位 論 文 題 名

CHP-MAGE-A4 がんワクチン臨床試験患者における末梢血 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺制御性 T 細胞比率の臨床的意義に関する研究

(Studies on clinical implications of circulating CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺regulatory T cell ratio in CHP-MAGE-A4 cancer vaccine clinical trial patients)

申請者は、がんワクチン療法のバイオマーカー探索を目的として、CHP-MAGE-A4 がんワクチン臨床試験患者の末梢血を用い、CD4⁺T 細胞中の制御性 T 細胞 (Regulatory T cells: Treg) 比率を測定、Treg ratio として扱い、抗原特異的免疫反応・腫瘍縮小効果・予後との関連を解析することで、その臨床的意義を検証した。本研究の結果、がんワクチン治療開始後 7 週時点の Treg ratio で低値・高値群に分けた解析で、低値群が有意に予後良好であり、7 週時点 Treg ratio が予後予測のバイオマーカーとなり得ることを確認した。さらに 7 週時点 Treg ratio 低値はベースライン (BL) での低値と関連があり、バイオマーカーとして治療前後の Treg ratio 測定が有用であることも明らかとした。

審査にあたり、まず副査の小林弘一教授から BL とワクチン投与後 7 週時点の生存曲線について質問があった。申請者は BL で生存率に差がなく 7 週時点で有意差がでた要因は、相互に入れ替わった 2 例のみが影響したためであり、7 週時点での Treg ratio 単独ではなく BL も含めた測定に意義があると考察したと回答した。また末梢血と腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) における Treg 分布に関する質問があり、TIL では、抑制機能が強いエフェクター型 Treg の頻度が高いことは報告されているが、相互の比率を詳細に検討した報告については、検索し得た限りないと回答した。

次に、副査の山下啓子教授より、解析対象とならなかった脱落症例についての質問があった。脱落は 18 例中 2 例で、病勢進行が原因と回答した。臨床試験自体が標準的治療に抵抗性となった患者を対象としたため、治療開始時ですでに想定以上に予後が短かったと考えていると回答した。またワクチン療法の効果が発揮される期間についての質問があり、動物実験レベルで治療開始後 4 週以降に効果が出ると回答した。さらに本研究におけるワクチン投与による予後改善効果に関する質問があった。腫瘍縮小効果は限定的であったこと、患者背景因子が異なること、プラセボによる対照群が設定できないため、ワクチンによる本質的な予後改善効果を明確にすることは困難であると回答した。

続いて鬼丸力也准教授より、臨床試験中の化学療法併用について質問があった。化学療法を希望する場合、併用ではなく臨床試験の同意撤回という形で化学療法に移行する規定であると回答した。また Treg ratio による群分け解析のカットオフ値に関する質問があった。カットオフ値に BL 中央値を採用した理由として、先行研究での幅広い使用に加え、本研究では BL からの変化という点にも着目したためと回答した。さらにワクチンの免疫反応と Treg ratio との関連をどう考えるかに関する質問があった。現時点で Treg ratio はワクチン投与による有効例の検出に有用とは言い難いが、無効例や改悪例の検出には有用である可能性があり、今後の検討課題であると回答した。

最後に主査の北村秀光准教授から、Treg の抑制性機能マーカーの知見との相違点について質問があった。本研究では CD4 と CD25 と FOXP3 を用いて Treg を定義したが、CCR4 や CTLA4 発現を含めた研究でも、Treg 低値が予後良好とされており、本研究と一致していると回答した。また総リンパ球、CD4⁺リンパ球総数での検討に関する質問があった。本研究では Treg の比率に着目したため、絶対数での検討は行ってはいないが、血算でのリンパ球総数と予後の検討は行っており、それらの関連は認められなかったと回答した。免疫療法以外で Treg 比率を減少させる薬剤についての質問には、シクロフォスファミド等の抗癌剤で治療後の Treg が減少するという論文が存在し、治療効果・予後良好の指標として報告されていると回答した。今後の発展性として、実臨床において免疫治療に関わらず一般標準治療でも Treg ratio が有効性や治療選択の指標となり得るかについて質問があった。がんワクチン療法だけでなく、化学療法を含む標準治療においても、免疫状態を反映させた指標が必要であると考えられるため、Treg ratio はそのような指標の一つになり得ると回答した。

この論文は、CHP-MAGE-A4 がんワクチン治療のバイオマーカーとして、末梢循環型 Treg 比率の解析が有用である可能性を示唆した点において高く評価され。今後、がん免疫療法に加え標準的治療の効果・予後予測にも応用されることや、免疫逃避機構を制御する新規がん治療戦略の開発に寄与することが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。