



Title	切除不能肝細胞癌におけるアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の治療効果予測因子についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	細田, 峻一
Description	配架番号 : 2849
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15915号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92183
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HOSODA_Shunichi_review.pdf, 審査の要旨



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 細田 峻一

主査	教授	平野 聡
審査担当者	副査	教授 谷口 浩二
	副査	准教授 本間 重紀

学 位 論 文 題 名

切除不能肝細胞癌におけるアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の
治療効果予測因子についての検討

(Study of predictors of response to atezolizumab plus bevacizumab treatment on
unresectable hepatocellular carcinoma)

本研究で、申請者は切除不能肝細胞癌（HCC）に対する全身化学療法の 1st line 治療であるアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法において、治療開始後の早期の病勢進行（早期 progressive disease:以下、早期 PD）と関連する因子を検討し、その因子をレンバチニブ治療でも検討を行った。さらに、その因子がレンバチニブ治療に及ぼす影響のについても基礎研究を行い検討した。申請者は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた患者のうち治療開始時の血清 CXCL9 が低値である症例において早期 PD が有意に多く、逆にレンバチニブ治療を受けた患者では血清 CXCL9 が低い症例で奏効率が高いことを明らかにした。基礎的検討ではレンバチニブ治療の主なターゲット分子である FGFR4 が CXCL9 の発現と負の関係性を有する可能性があることを報告した。

審査にあたり、まず副査の本間准教授より本研究で CXCL9 を測定することによりアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用治療とレンバチニブ治療の優先度が変わりうるかとの質問があった。申請者は、現時点では血清 CXCL9 の値により 1st line 治療を変えうるほどのエビデンスはなく、今後のさらなる検討を要すると回答した。また、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用治療の開始後に早期 PD となった症例は治療を受けたことで早期 PD となったのか、治療をしなくても病勢としては変わりなかったのかとの質問があった。申請者は、腫瘍内 CXCL9 の発現が免疫チェックポイント阻害剤（ICI）治療の効果予測因子として複数報告されており、血清 CXCL9 が低い症例は元々予後が不良である可能性があるが、その解析には追加の検証が必要であると回答した。

副査の谷口教授より、本研究の結果から今後、治療アルゴリズムがどのように変更される可能性があるのかとの質問があった。申請者は、現在の治療アルゴリズムとしては 1st line にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療、2nd line にレンバチニブ治療が置かれていることを言及し、今後、さらに研究を進めることで治療前の血清 CXCL9 の測定により早期 PD 例、あるいは将来的に Hyper progressive disease (HPD)を発症するかを予測することが可能と

なり、ICI 治療よりもレンバチニブ治療が優先される可能性がある」と回答した。次に、ICI 治療における HPD のメカニズムについての検討予定について質問があった。申請者は、*in vitro*において ICI 治療を再現する細胞実験には PDL-1 を発現する免疫細胞と腫瘍細胞を同時に培養するなど複雑な過程がある。また、*in vivo*においては免疫応答が機能するマウスを使った実験などが考えられたが、時間の制約等のため困難であったと回答した。

主査の平野教授より、探索研究の症例数を 8 例とした理由について質問があった。申請者は、アテゾリズマブ+ベバシズマブ治療を受けた患者のうち治療開始時の cell free DNA が保存されていた症例は 29 例であり、そのうち早期 PD を示した症例は 5 例であったが、1 例は cell free DNA の品質が基準に達していなかったため、探索研究において PD 群 4 例と non-PD 群 4 例の計 8 例で検討したと回答した。また、本研究を臨床に応用する上で血清中のケモカインの測定や血液中の腫瘍由来 DNA を測定することは、どのような点で優れているのかと質問があった。申請者は、HCC の治療開始前の組織診断のための生検は必須ではなく、血清中のケモカインや血漿中の cell free DNA の解析は患者の負担が少なく簡便に行えるという点で優れていると回答した。また、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用治療における「PD 群と non-PD 群の比較」と「OR 群と non-OR 群の比較」の違いとそれぞれの関係について質問があった。申請者は、本研究において non-PD 群の患者の大部分は SD の患者であり、non-OR 群は PD 症例に加え多数の SD 症例を含んだ群であること、また、この群分けでは血清 CXCL9 の値に差がなかったと回答した。さらに、治療開始 6 週後の画像評価前に死亡した症例の扱いについての質問があった。申請者は、本研究では患者の選択基準として治療開始後 6 週後の画像評価が行われた症例に限定しており、早期死亡など何らかの理由で 6 週後の画像診断が行えなかった症例は除外して検討したと回答した。

この論文は切除不能肝細胞癌治療に対して頻用されている薬物療法に関して新たな治験を示した点において評価され、今後の同疾患の治療成績向上への寄与が期待された。

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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。