



## Impacts of cachexia progression in addition to serum IgG and blood lymphocyte on serum nivolumab in advanced cancer patients

|       |                                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2022-01-20<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 阿部, 一樹<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/00003935">http://hdl.handle.net/10271/00003935</a>                        |

## 論文審査の結果の要旨

プログラム細胞死-1 (PD-1) に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であるニボルマブの血清中濃度は標的抗原量やリサイクリング効率の影響を受ける。ニボルマブは免疫グロブリン G (IgG) サブクラス 4 であり、細胞表面への非特異的な結合を介して細胞内へ取り込まれる。胎児性 Fc 受容体 (FcRn) は、内因性の IgG 及びアルブミンを細胞内分解から保護し、循環血中へリサイクルする機能を有する。ニボルマブ及び IgG は FcRn において共通の部位に結合するため、両者は競合的な結合阻害を示す可能性がある。一方、腫瘍関連炎症は内因性タンパク質の異化を亢進するが、血清ニボルマブ濃度に及ぼす影響についてはわかっていない。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け、浜松医科大学医学部附属病院検査部に保存されていたがん患者 38 名の余剰血清を用いて行われた (研究番号: 17-256、17-284)。血清ニボルマブ濃度の測定には申請者らが確立した LC-MS/MS 法を、IgG 及び IL-6 の血清中濃度測定には ELISA 法を使用した。血清ニボルマブ濃度は末梢血リンパ球数及び血清中 IgG 濃度と負の相関を示した。また、高 CRP 血症、低アルブミン血症が進行した Glasgow Prognostic Score (GPS) 2 の患者における血清中ニボルマブ濃度は、GPS 0/1 の患者と比較して低値であった。重回帰分析では、血清中ニボルマブ濃度の説明変数として末梢血リンパ球数、血清 IgG、および GPS が同定された。血清ニボルマブ濃度と末梢血リンパ球数との間に負の相関が確認されたことから、リンパ球数の増加はニボルマブの消失を亢進させると考えられた。また、血清ニボルマブ濃度と IgG との間に見られた負の相関関係は、FcRn に対するニボルマブの結合飽和性とそれに伴う消失の増加を反映している可能性がある。がん患者における悪液質の進行は血清ニボルマブ濃度の低下に関連しており、血清ニボルマブ濃度の個人差は血清 IgG 濃度と末梢血リンパ球数に加え悪液質の進行度によって説明可能であった。

審査委員会では、悪液質の進行によりがん患者血清ニボルマブ濃度が低下することを明らかにし、ニボルマブによる治療の最適化につながる成果を上げた点を高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 山田 康秀

副査 瀬藤 光利

副査 三澤 清