

論文内容要旨

題目 Anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy suppresses the growth of mesothelioma by reducing myeloid-derived suppressor cells

(抗 PD-1 抗体への化学療法の併用は myeloid-derived suppressor cells を減少させることにより中皮腫の増殖を抑制する)

著者 Kenji Otsuka, Atsushi Mitsuhashi, Hisatsugu Goto, Masaki Hanibuchi, Kazuya Koyama, Hirohisa Ogawa, Hirokazu Ogino, Atsuro Saijo, Hiroyuki Kozai, Hiroto Yoneda, Makoto Tobiume, Masatoshi Kishuku, Keisuke Ishizawa, Yasuhiko Nishioka
令和 2 年 5 月 21 日発行 Lung Cancer 第 146 巻 86 ページから 96 ページに発表済

内容要旨

悪性胸膜中皮腫は、アスベスト暴露に関連して発生する胸膜由来の悪性腫瘍である。集学的治療にもかかわらず 5 年生存率は 5%未満の予後不良であり新規治療法の開発が求められている。近年、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが世界に先駆けて本邦で承認されたものの、治療効果は限定的である。そこで申請者らは、免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法の可能性について、マウスモデルを用いて検討した。実験にはマウス悪性胸膜中皮腫細胞株 AB1-HA および肺癌細胞株 LLC を使用した。

AB1-HA および LLC は、非刺激下では PD-L1 の発現を認めなかったが、IFN- γ 処理にてその発現が誘導された。また、マウス皮下へ移植した両腫瘍細胞には、免疫染色法にて PD-L1 の発現が確認された。抗 PD-1 抗体による治療の結果、両腫瘍株に対して腫瘍増殖抑制効果を示した。腫瘍内の免疫担当細胞の動向を検討したところ、いずれの癌腫においても CD4 陽性 T 細胞や CD8 陽性 T 細胞の増加を認め、それが抗腫瘍効果につながったと考えられた。一方、Foxp3 陽性制御性 T 細胞は増加していた。

次に臨床における肺癌、および悪性胸膜中皮腫の 1 次治療の標準的な薬剤であるシスプラチン、ペメトレキセドを抗 PD-1 抗体に併用した場合の上乗せ効果を検討するため、コントロール群、抗 PD-1 抗体治療群、化学療法群、化学療法

様式(8)

と抗 PD-1 抗体併用群の 4 群で治療実験を行ったところ、併用群で他群と比較し有意に腫瘍増殖が抑制された。そこで、抗腫瘍効果増強に至った免疫学的メカニズムを検討するため腫瘍内の免疫担当細胞の動向を免疫染色法にて検討したところ、併用群において CD8 陽性 T 細胞の増加とともに myeloid derived suppressor cells (MDSC) が減少していることがわかった。MDSC は未熟な骨髄由来細胞で、腫瘍内に浸潤しエフェクター T 細胞の活性を阻害し免疫抑制性に作用する。また MDSC の腫瘍内の浸潤には vascular endothelial growth factor (VEGF) が関与すること、化学療法によって腫瘍内の VEGF が減少することが過去に報告されている。そこで今回用いたシスプラチン、ペメトレキセドの VEGF への影響を検討したところ、これらの薬剤により腫瘍による VEGF の産生が抑制され、同時に腫瘍血管の減少も観察された。このことからシスプラチン、ペメトレキセドにより VEGF の産生が抑制され、血管新生の抑制とともに腫瘍内への MDSC の浸潤が抑えられ、併用群において抗腫瘍効果が増強されたものと考えられた。

最後にマウス生体内の MDSC を除去することが可能な抗 Gr-1 抗体と抗 PD-1 抗体の併用療法を行い、抗腫瘍効果を検討した。その結果、併用療法により抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果が増強されたことから、MDSC の除去が抗 PD-1 抗体の作用増強に働くことが示唆された。

以上の結果から、悪性胸膜中皮腫に対するシスプラチンとペメトレキセドによる化学療法と抗 PD-1 抗体の併用は、化学療法の殺細胞効果および血管新生阻害作用に加え、腫瘍内 MDSC の減少作用による抗腫瘍免疫増強作用により、抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を増強することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1464 号	氏名	大塚 憲司
審査委員	主査 高山 哲治 副査 金山 博臣 副査 安友 康二		

題目 Anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy suppresses the growth of mesothelioma by reducing myeloid-derived suppressor cells

(抗 PD-1 抗体への化学療法との併用は myeloid-derived suppressor cells を減少させることにより中皮腫の増殖を抑制する)

著者 Kenji Otsuka, Atsushi Mitsuhashi, Hisatsugu Goto, Masaki Hanibuchi, Kazuya Koyama, Hirohisa Ogawa, Hirokazu Ogino, Atsuro Saijo, Hiroyuki Kozai, Hiroto Yoneda, Makoto Tobiume, Masatoshi Kishuku, Keisuke Ishizawa, Yasuhiko Nishioka
 令和 2 年 5 月 21 日発行 Lung Cancer 第 146 巻 86 ページから 96 ページに発表済
 (主任教授 西岡 安彦)

要旨 悪性胸膜中皮腫は、アスベスト暴露に関連して発生する胸膜由来の悪性腫瘍である。集学的治療にもかかわらず 5 年生存率は 5% 未満と予後不良であり、新規治療法の開発が求められている。近年、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが世界に先駆けて本邦で承認されたものの、治療効果は限定的である。そこで申請者らは、免疫チェックポイント阻害薬と化学療法との併用療法の可能性とその作用機序について、マウスモデルを用いて検討した。実験にはマウス悪性胸膜中皮腫細胞株 AB1-HA および肺癌細胞株 LLC を使用した。得られた結果は以下のとおりである。

1. AB1-HA および LLC は、非刺激下では PD-L1 の発現を認めなかったが、IFN- γ 処理およびマウス皮下接種組織では PD-L1 を発現した。
2. AB1-HA を用いたマウス腫瘍モデルの検討では、抗 PD-1 抗体投与は腫瘍増殖抑制効果を示し、化学療法（シスプラチン＋ペメトレキセド）の併用は、その効果を増強した。
3. 腫瘍組織の免疫染色の結果、化学療法は腫瘍増殖抑制、腫瘍アポトーシス誘導作用に加え、腫瘍内の myeloid-derived suppressor cells (MDSC) 数を減少させ、同時に腫瘍血管新生を抑制した。
4. シスプラチンおよびペメトレキセドは AB1-HA の vascular endothelial growth factor (VEGF) 産生を抑制した。
5. MDSC を除去する抗 Gr-1 抗体の投与は、抗 PD-1 抗体による抗腫瘍効果を増強した。

以上より、抗 PD-1 抗体と化学療法の併用は、化学療法による殺細胞効果および血管新生抑制効果に加え、VEGF 産生抑制を介した腫瘍内 MDSC 減少効果により、悪性胸膜中皮腫に対する抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を増強することが示唆された。

本研究は、悪性胸膜中皮腫に対する抗 PD-1 抗体と化学療法による併用療法の有効性とその理論的根拠を示しており、新規治療法開発における臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。