

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1603号	氏名	香西 博之
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 高山 哲治 副査 安友 康二		

題目 Potential of fluoropyrimidine to be an immunologically optimal partner of immune checkpoint inhibitors through inducing immunogenic cell death for thoracic malignancies

(フッ化ピリミジンは、胸部悪性腫瘍の免疫原性細胞死を誘導することで、免疫チェックポイント阻害薬の免疫学的な至適パートナーとなり得る)

著者 Hiroyuki Kozai, Hirokazu Ogino, Atsushi Mitsunashi, Na Thi Nguyen, Yuki Tsukazaki, Yohei Yabuki, Ryohiko Ozaki, Hiroto Yoneda, Seidai Sato, Masaki Hanibuchi, Tsutomu Shinohara, Hiroshi Nokihara, Yasuhiko Nishioka  
 2023年12月26日 Thoracic Cancer にオンライン発表済み  
 Thoracic Cancer 2024;15(5):369-378.  
 DOI : 10.1111/1759-7714.15200  
 (主任教授 西岡 安彦)

要旨 近年、進行期胸部悪性腫瘍に対する薬物療法は、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor:ICI)と殺細胞性抗がん剤を併用する複合がん免疫療法が標準治療となっている。しかしながら、ICI と併用する殺細胞性抗がん剤に関する免疫学的観点からの検討は十分ではない。

そこで申請者らは、胸部悪性腫瘍に対して ICI と併用すべき至適抗がん剤を同定することを目的に、免疫原性細胞死(immunogenic cell death:ICD)に焦点をあて検討を行った。実験

には、ヒト非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) 細胞株及びマウス悪性胸膜中皮腫細胞株を使用した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 各種抗がん剤の 50%増殖阻害濃度を基準に NSCLC 細胞株を処理し、ICD マーカーである細胞表面上の calreticulin (CRT) 発現をフローサイトメトリー法で解析した。その結果、腺がん細胞株 (A549、PC9)、扁平上皮がん細胞株 (H226、H2170) いずれにおいても 5-fluorouracil (5-FU) が最も効率よく CRT 発現を誘導した。
- 2) プラチナ系抗がん剤である cisplatin と carboplatin は 5-FU による CRT 発現誘導効果を増強した。
- 3) 5-FU は、PC9、H226 のいずれにおいても他の ICD マーカーである ATP 分泌を用量依存的に増強し、PC9 細胞においてその効果は pemetrexed より優れていた。
- 4) 各種抗がん剤で前処理し ICD を誘導したマウス中皮腫細胞株を BALB/c マウスの皮下にワクチンとして接種し、1 週間後に対側に接種した無処理の AB1-HA の増大速度を評価した結果、5-FU 群において腫瘍の増大が抑制された。
- 5) 得られた腫瘍組織を免疫組織学的に解析したところ、5-FU 群の腫瘍微小環境における CD8<sup>+</sup>T 細胞数が他のマウスと比較して有意に増加していた。

これらの結果より、5-FU は他剤と比較し胸部悪性腫瘍に対して ICD を効果的に誘導し、複合がん免疫療法における ICI の至適パートナーとなり得る可能性が示された。本研究は、胸部悪性腫瘍に対する新規複合がん免疫療法開発において重要な示唆を与えるものであり、臨床的な意義は大きく、学位授与に値すると判定した。