

論文内容の要旨

報告番号		氏名	宇田 里司
Simultaneous blockade of PD-1 and VEGFR2 induces synergistic antitumour effect in vivo PD-1とVEGFR2の同時阻害による相乗的抗腫瘍効果			

論文内容の要旨

[目的] T細胞の negative regulatory pathway のひとつである PD-1/ PD-L1 経路を阻害することで、抗腫瘍効果がみられることが知られている。現在いくつかの臨床研究によって種々の悪性腫瘍に対しての良好な結果が報告されている。しかし単独では効果が不十分であり、何らかの併用治療が望まれる。今回我々は血管新生の阻害に注目し、腫瘍の血管新生に主要な役割をもつ VEGFR2 を阻害することによる相乗効果について検討した。

[方法・結果] BALB/c マウスに同系マウスの大腸癌株である CT26 を 1×10^6 個皮下に植え込み、皮下腫瘍モデルを作成した。腫瘍径が約 5mm になった Day3 から PD-1, VEGFR2 の阻害抗体を同時に腹腔内に投与し、その後は隔日投与とし Day11 まで計 5 回投与した。腫瘍サイズは、Day9 から併用投与群が単独投与群に比べて有意に小さくなり、併用投与群が 7.15mm、抗 PD-1 群が 8.31mm、抗 VEGFR2 群が 8.9mm、コントロール群が 11.8mm であった。その有意差は Day17 まで継続した(併用投与群 7.90mm、抗 PD-1 群 10.7mm、抗 VEGFR2 群 10.7mm、コントロール群 15.7mm)。その後は併用投与群が小さい傾向にあるが、有意差は認めなくなった。腫瘍組織を病理学的に検討すると、腫瘍血管が抗 VEGFR2 群と併用投与群で著明に減少しており、腫瘍の血流を減少させることにより発育が抑制されたことが示唆された。また抗 PD-1 群と併用投与群で腫瘍浸潤リンパ球が増加していた。興味深いことに、腫瘍血管が著明に減少していた抗 VEGFR2 および併用投与群では、腫瘍浸潤リンパ球の減少は見られなかった。さらに、リアルタイム PCR による解析の結果、炎症性サイトカインである IFN- γ 、TNF- α および活性化した細胞傷害性 T リンパ球の指標となる Granzyme B が抗 PD-1 群と併用投与群で有意に増加しており、局所における腫瘍免疫の活性化が認められた。

[結語] 抗 PD-1 および抗 VEGFR2 阻害抗体の単独投与で抗腫瘍効果を認め、両者の同時阻害によって、より高い効果が得られた。腫瘍免疫の活性化と腫瘍血管の阻害という、異なる機序によって相乗的な抗腫瘍効果が得られたものと考えられる。今回のモデルにおいて、腫瘍血管の阻害は腫瘍へのリンパ球浸潤を阻害しなかった。そのメカニズムとしては、腫瘍血管の正常化が起こることにより、リンパ球が効率的に腫瘍へ動員されたことが考えられた。新たな治療戦略として、今後の臨床応用が期待できる。