

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09820

研究課題名（和文）進行口腔癌に対する動注養子免疫療法と免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel intraarterial chemotherapy combined with immune checkpoint inhibitor

研究代表者

光永 幸代（MITSUNAGA, sachiyo）

横浜市立大学・医学研究科・共同研究員

研究者番号：20567606

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：進行口腔癌において超選択的動注化学放射線療法を用いることで根治性の向上、機能温存による患者のQOL維持が期待されるが、殺細胞性抗癌剤による口内炎や疼痛などが問題となる。最近免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が臨床応用され、生存期間の延長など目覚ましい効果が見られているが、奏効率の低さが問題となっており、その要因としてがん組織中のT細胞数の低さが考えられる。本研究ではがん組織内に特異的に還流できる超選択的動注法を応用し、活性化T細胞の組織内濃度を高め、さらにICIを投与することで、より副作用が少なく高い抗腫瘍効果が期待できる養子免疫療法とICI療法を複合させた新しい治療法の確立を目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

逆行性超選択的動注化学療法は本邦で共同開発したもので、画期的な方法である。全身の免疫活性化状態を引き起こすことで生じるICIによるirAEは局所での投与によってその危険性を改善し、かつ組織への傷害性は低いことからICIを腫瘍に直接投与できる超選択的動注療法はより安全性を高める治療となり得る。さらに活性化T細胞の局在を高めることにより局所での腫瘍免疫を高めた上でのICI投与が確立できれば、腫瘍の微小環境に影響されず、かつ口内炎や疼痛の口腔有害事象、さらには全身のirAEを最小限に抑える事が可能となりうる。

研究成果の概要（英文）：Retrograde super selective intraarterial chemo-infusion combined with radiation is expected to improve curability and maintain the function preservation leading to the patients' quality of life. However, adverse event such as severe oral mucositis and pain needs to be improved. In recent years, immune check point inhibitor is clinically developed and improve the overall survival in recurrence and metastatic head and neck cancer patients. In this study, we tried to develop the novel combination therapy using retrograde intraarterial chemotherapy and immune check point inhibitor.

研究分野：口腔癌

キーワード：動注治療 免疫チェックポイント阻害薬

## 1. 研究開始当初の背景

進行口腔癌の切除可能症例においては、拡大切除による術後の摂食嚥下障害、構音障害など多くの機能障害が生じるため、著しいQOLの低下を引き起こす事がしばしば見受けられる。また口腔顎顔面領域に手術創や顔面非対称が生じる等の審美障害が起こる事が他領域の癌と大きく異なる点である。したがって口腔癌治療においては進行癌に対して手術回避が可能となる治療法の開発が強く求められている。そのための新たな治療法として浅側頭動脈よりの新しい超選択的動注法(図1)がわが国で開発され、**原発巣の手術回避を可能と**

**てきた**(Mitsudo K, et al, Int J Rad Onc 2012.)。しかしその反面、殺細胞性抗癌剤は正常細胞にも作用するため、副作用としての口内炎や骨髄抑制により入院期間は長期化し、治療期間中のQOLを低下させる場合もある。そこでより侵襲の少ない超選択的動注化学療法を実現するために、殺細胞性抗癌剤のかわりに、癌細胞に対してより選択性の高く正常細胞に為害性の低い分子標的治療薬応用の検討が必要と考えられる。

これまで口腔癌に対する分子標的薬の開発は他の領域に比べ遅れてきたが、2017年には免疫チェックポイント阻害剤(ICI)である nivolumab が承認された。Nivolumab は抗 PD-1 抗体で免疫抑制シグナルである PD-L1/PD-1 の結合を阻害することで主に T 細胞の腫瘍免疫を高めて抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。個体が本来持っている腫瘍に対する免疫能を上げることから特に生存率に対して持続的な効果が認められており、がん薬物療法の主役になりつつある。しかしその高い期待の反面奏効率は 20% 程度であり、その改善が急務の課題となっている。

奏効率が低い主な理由として、がん組織中に浸潤するリンパ球(TIL)が少ないことが挙げられている。細胞傷害性 T 細胞は腫瘍組織中にも TIL として存在し、これらは腫瘍抗原を提示する樹状細胞等の APCs の存在下で活性化される。腫瘍を攻撃する能力を有するが、腫瘍中の微小環境が極度に免疫抑制的であるので、攻撃による腫瘍細胞死が防御されている。その中で申請者は ex vivo として TILs を体外で活性化させ、再び体内に戻す養子免疫療法に着目した。

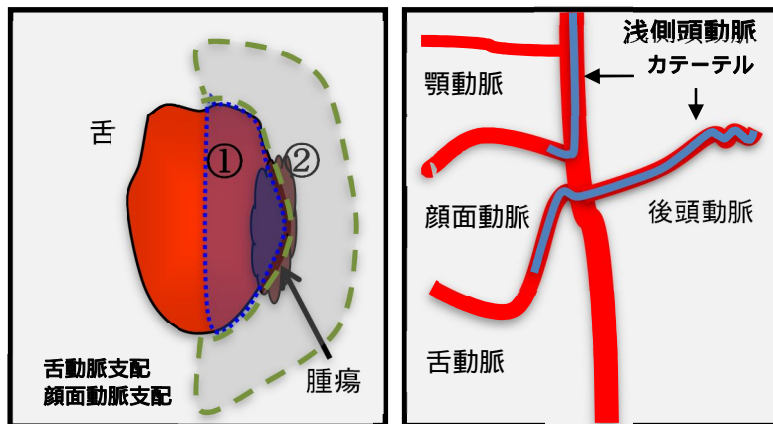


図1 超選択的動注カテーテル(右)と薬剤流入範囲(左)

## 2. 研究の目的

本研究では、がん組織内に特異的に還流できる超選択的動注法を応用し、TIL の組織内濃度を高め、さらに ICI を投与することで、より副作用が少なく高い抗腫瘍効果が期待できる養子免疫療法と ICI 療法を複合させた全く新しい治療法の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

まず最初に舌癌マウスモデルにおける顎動脈からの薬剤投与を行うため、舌癌マウスモデルの作成を行った。SCC-VII(マウス口腔扁平上皮癌)を C3H マウスの舌に移植し、その定着と増大を計測した。

その後、顎動脈を露出させ実体顕微鏡を用いて顎動脈からの薬剤投与を行った。

さらに SCC-VII(マウス口腔扁平上皮癌)を C3H マウスに移植し、増殖した腫瘍から TIL の単離を行った。単離した TILs に IL-2 を作用させ、大量培養を試みた。

また SCC-VII/luc 細胞をマウス舌に移植し、抗マウス PD-1 中和抗体を 1.尾静脈 2.顎動脈から投与し、腫瘍増殖を IVIS にて測定した。

#### 4 . 研究成果

舌癌マウスモデルは C3H マウスを用いて SCC-VII( $1 \times 10^5$  細胞)で行ったところ、腫瘍の定着と増殖は順調であったが、約 1 週間を経過した後急速な増大を認め、2 週間程度で体重減少を認めた。そのため 2 回目以降の実験では細胞数を調整して適度な増大速度になるように調整しモデルを完成させた。

次に頸動脈に対する薬剤投与に関しては、1ml シリンジの先端を加工して頸動脈のサイズにフィットするように調整したところ薬剤の投与自体は可能となったが、当初用意したサージカルルーペと頸動脈のサイズが合致せず、成功率や手技の安定に難渋した。様々な試行錯誤を繰り返しながら最終的に実体顕微鏡使用下での投与が可能となったが、投与後の脳梗塞と思われる症状が見られるなど、未だ手技的な部分での改善が必要で、最終的な結果を得られるまでには至らなかった。

また TILs の単離に関しても、ある程度の purity は確保できたものの最終的な収量が少なく、大量培養には至らなかった。経験値や手技的な問題があったと思われるが、今後の改善が必要と思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	來生 知  (Kioi Mitomu)  (30545059)	横浜市立大学・附属病院・准教授    (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関