

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17216

研究課題名（和文）胸膜中皮腫に対する抗PD-1抗体と細胞傷害性抗体を用いた複合がん免疫療法の開発

研究課題名（英文）Combination Immunotherapy using anti-PD-1 and cytotoxic antibodies for pleural mesothelioma

研究代表者

米田 浩人（YONEDA, Hiroto）

徳島大学・病院・助教

研究者番号：10776876

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：ポドプランンの細胞表面発現を確認したところ、悪性胸膜中皮腫細胞株において発現が認められた。脱フコース化抗マウスポドプランン抗体は悪性胸膜中皮腫細胞株に対して高い抗体依存性細胞傷害活性を有することを確認した。悪性胸膜中皮腫細胞株担癌マウスに対して、抗CTLA-4抗体と抗ポドプランン抗体を併用したところ、単剤投与と比較して腫瘍抑制効果の増強を認めた。併用治療群における腫瘍組織では、CD4やCD8陽性T細胞の変化は認めなかったが、NK細胞の著しい増加を認めた。抗CTLA-4抗体と抗ポドプランン抗体併用療法が悪性胸膜中皮腫に対する新規複合がん免疫療法として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体および抗CTLA-4抗体が悪性胸膜中皮腫に対して本邦で承認され、優れた治療成績を認めるものの、その効果を増強する新たな複合がん免疫療法の開発が求められている。ポドプランンは悪性胸膜中皮腫などの様々な悪性腫瘍において特異的に高発現し、腫瘍進展に深く関与する。今回の研究で抗CTLA-4抗体が抗ポドプランン抗体と併用することで抗腫瘍効果の増強を認めた。今後で抗CTLA-4抗体と抗ポドプランン抗体の併用治療が悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略となる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：Cell surface expression of podoplanin was confirmed in malignant pleural mesothelioma cell lines. We confirmed that Afucosylated anti-mouse podoplanin antibody has high antibody-dependent cytotoxic activity against malignant pleural mesothelioma cell lines. Combination of anti-CTLA-4 and anti-podoplanin antibodies in mice bearing malignant pleural mesothelioma cell line showed enhanced tumor suppression compared to single agent administration. Tumor tissues in the combination treatment group showed no changes in CD4 or CD8 positive T cells, but a marked increase in NK cells. The results suggest that combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-podoplanin antibodies may be useful as a novel Combination Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma.

研究分野：がん研究

キーワード：悪性胸膜中皮腫 ポドプランン

1. 研究開始当初の背景

悪性胸膜中皮腫に対する治療は、化学療法、外科的切除、放射線療法を用いた集学的治療が行われてきたが、十分な治療効果を上げるには至っていない。一方、本邦における免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブの悪性胸膜中皮腫に対する2次治療薬としての第II相臨床試験(MERIT試験)の結果、有効率30%、全生存期間の中央値17.3ヵ月と有効性を認め(Clin Cancer Res. 25:5485-5492, 2019)、2018年にMPMに対する2次治療として承認された。しかしながら、その臨床効果は依然として十分とは言えない。先行して免疫チェックポイント阻害薬が使用されてきた肺癌に対しては、1次治療として化学療法や血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用による複合がん免疫療法の有用性が報告され(N Engl J Med 378:2078-2092, 2018; N Engl J Med 379:2040-2051, 2018; Lancet Respir Med 7:387-401, 2019)、既に臨床応用されている。悪性胸膜中皮腫に対しても免疫チェックポイント阻害薬を中心とした複合がん免疫療法の検討が必要となっている。ポドプラニンは血小板凝集に関係する型膜貫通糖蛋白質で、悪性胸膜中皮腫や神経膠芽腫などの様々な悪性腫瘍において特異的に高発現し、腫瘍の転移・浸潤に深く関与している。これまでに我々の研究グループはポドプラニンに対する特異的抗体を開発し、その抗体がNK細胞を介した抗体依存性細胞障害活性により強い抗腫瘍効果を誘導することを明らかにしている(*J Immunol.* 190:6239-6249, 2013; *Cancer Sci.* 107:1198-205, 2016)。

2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害薬抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体の抗腫瘍効果は、CD8陽性の細胞傷害性Tリンパ球によって発揮される。本件研究では、自然免疫による主な細胞傷害リンパ球であるNK細胞活性と、獲得免疫の主な担い手であるCTLsによる細胞傷害活性を融合し、相乗的な抗腫瘍効果を目指した複合がん免疫療法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

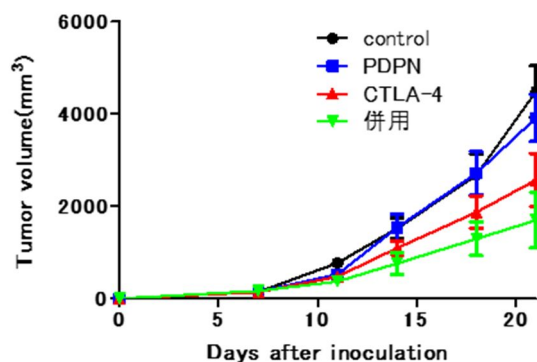
BALB/cマウス皮下にMPM腫瘍株AB1-HAを移植し、抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体と抗マウス・ポドプラニン抗体を併用投与し、経時的に腫瘍径を計測することにより抗腫瘍効果を検討する。採取した腫瘍内に浸潤する免疫担当細胞について免疫染色およびフローサイトメトリー法により検討する。エフェクター細胞としてCD8陽性T細胞、CD4陽性T細胞、NK細胞の増減について検討し、免疫抑制細胞としては、制御性T細胞(Foxp3染色)、骨髄由来抑制細胞(Gr-1染色)について検討する。

4. 研究成果

担がんマウスにおいて抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体と抗マウス・ポドプラニン抗体を併用したところ、抗腫瘍効果の増強などはみられず、以降は抗CTLA-4抗体と抗マウス・ポドプラニン抗体の併用にて研究を進めていった。

(1) 担がんマウスに抗CTLA-4抗体と抗マウス・ポドプラニン抗体を併用したところ、併用投与にて腫瘍抑制効果の増強が見られた。(図1)

図 1. 抗 CTLA-4 抗体と抗マウス・ポドプラニン抗体の併用効果



(2)上記実験での day21 時点での腫瘍検体の CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、NK 細胞を免疫染色で評価を行ったところ、CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞の変化は各群見られなかった。(図 2)しかし、NK 細胞に関しては併用治療群において有意に増加を認めた。(図 3)以上より、抗 CTLA-4 抗体と抗ポドプラニン抗体を併用すると抗腫瘍効果の増強が得られ、その要因に NK 細胞が寄与している可能性が示唆された。

図 2. 抗 CTLA-4 抗体と抗マウス・ポドプラニン抗体併用の腫瘍検体での CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞の評価

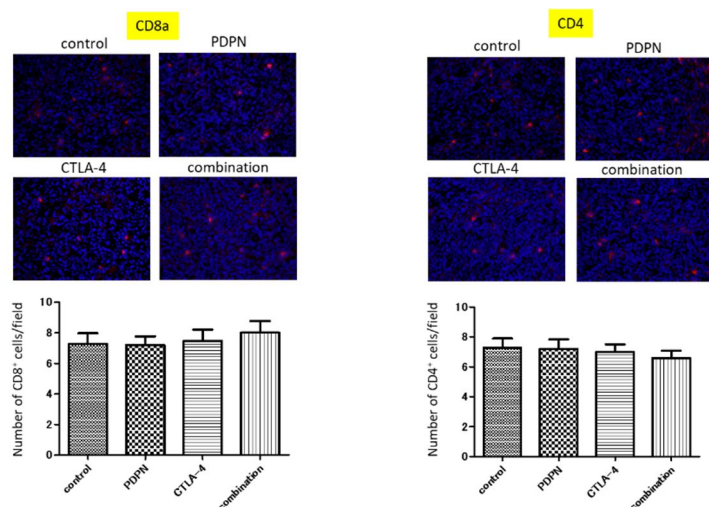
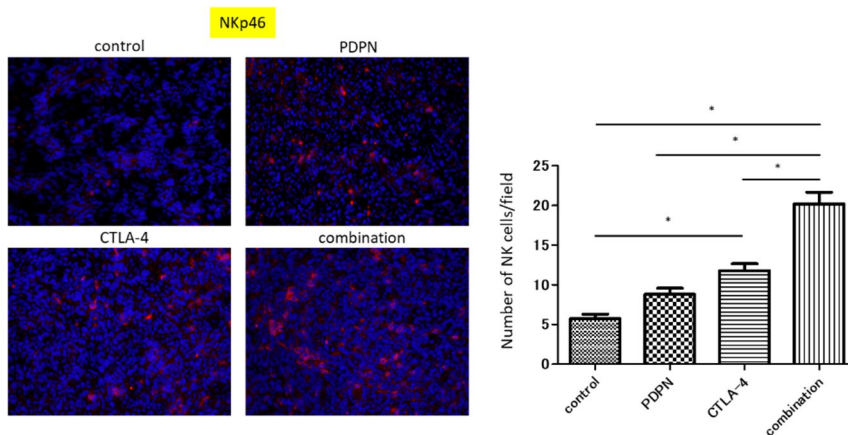


図 3. 抗 CTLA-4 抗体と抗マウス・ポドプラニン抗体併用の腫瘍検体での NK 細胞の評価



5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 米田浩人、三橋惇志、荻野広和、尾崎領彦、矢暮洋平、軒原浩、阿部真治、加藤幸成、西岡安彦
2．発表標題 悪性胸膜中皮腫に対する抗ポドプラニン抗体および抗CTLA-4抗体による複合がん免疫療法の検討
3．学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4．発表年 2022年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------