

論 文 内 容 要 旨

題目 S-1 eliminates MDSCs and enhances the efficacy of PD-1 blockade via regulation of tumor-derived Bv8 and S100A8 in thoracic tumor

(胸部腫瘍において、S-1 は腫瘍由来 Bv8 および S100A8 の制御を介して MDSC を除去し PD-1 阻害薬の効果を増強する)

著者 Na Thi Nguyen, Atsushi Mitsuhashi, Hirokazu Ogino, Hiroyuki Kozai, Hiroto Yoneda, Tania Afroj, Seidai Sato, Hiroshi Nokihara, Tsutomu Shinohara, Yasuhiko Nishioka
2022年10月26日発行 Cancer science に Online で先行発表済み
DOI: 10.1111/cas.15620

内容要旨

背景:

近年肺がんや悪性胸膜中皮腫をはじめとする胸部腫瘍において、PD-1(Programmed death receptor-1)およびそのリガンドである Programmed death-ligand 1 を標的とした免疫チェックポイント阻害薬が優れた治療成績を収めている。さらに、細胞傷害性抗がん剤を併用することで免疫抑制細胞の除去を介した治療効果の増強が期待されており、複合がん免疫療法として本邦における進行肺がん治療の第一選択の一つにもなっている。複合がん免疫が標的とする代表的な免疫抑制細胞として骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)が知られており、T細胞主体の抗腫瘍免疫の抑制、血管新生の促進など多様な機序を介して腫瘍進展を促進するとされる。一方で、MDSCをより効果的に除去する細胞傷害性抗がん剤の同定には至っておらず、本研究では胸部腫瘍における MDSC を標的とした新規複合がん免疫療法を探索するとともに、その作用機序を解明することを目的とした。

方法:

マウス中皮腫細胞株 AB1-HA 皮下移植モデルにおいて、本邦で進行非小細胞肺がんに対して使用されている細胞傷害性抗がん剤を最大耐容量で投与し、腫瘍径を経時的に評価するとともに、脾臓および腫瘍内の MDSC 数をフローサイトメトリー法にて Gr-1⁺ CD11b⁺ 分画として定量比較した。また、腫瘍細胞にお

様式(8)

ける MDSC の誘引能に細胞傷害性抗がん剤が寄与している可能性を考え、細胞遊走アッセイにて評価するとともに、MDSC 遊走に寄与する腫瘍細胞由来サイトカインの発現変化を real time PCR 法にて評価した。注目したサイトカインについては short hairpin RNA 発現プラスミドをレンチウイルスを用いて AB1-HA に導入し、腫瘍進展や MDSC への影響を *in vivo* で評価した。また、優れた MDSC 除去作用を有した細胞傷害性抗がん剤と抗 PD-1 抗体との併用効果をマウスモデルで検討した。

結果:

AB1-HA 皮下移植モデルにおいて、フッ化ピリミジン系抗がん剤である 5-FU(フルオロウラシル)および、そのプロドラッグを含む合剤である S-1(テガフル、ギメラシル, オテラシルカリウム配合剤)が脾臓および腫瘍内 MDSC を著しく減少させることが明らかとなった。5-FU による治療を受けた AB1-HA 細胞株への MDSC の遊走は *in vitro* で有意に減少し、その機序として腫瘍細胞由来 Bv8 および S100A8 の発現が減少していることを見出した。AB1-HA における Bv8 および S100A8 の発現をそれぞれノックダウンしたところ、*in vivo* にて皮下移植腫瘍組織の腫瘍進展、および MDSC 数は抑制された。抗 PD-1 抗体および S-1 による複合がん免疫療法は、既存のペメトレキセドを含む併用療法に比べ優れた腫瘍抑制作用を有することを *in vivo* で確認した。

結論:

本研究により、S-1 等のフッ化ピリミジン系抗がん剤が腫瘍細胞由来 Bv8 および S100A8 発現低下を介して腫瘍微小環境への MDSC 遊走を抑制し、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を増強させる優れた複合がん免疫療法となる可能性が示唆された。