

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1573 号	氏 名	Na Thi Nguyen
審査委員	主査 安友 康二 副査 松本 満 副査 滝沢 宏光		

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

2023年2月発行 Cancer Science 第114巻第2号 384 ページから 398 ページに発表済み

DOI: 10.1111/cas.15620

(主任教授 西岡 安彦)

要旨 肺がんや悪性胸膜中皮腫等の胸部腫瘍において、programmed cell death-1(PD-1)およびそのリガンドである programmed cell death ligand1 を標的とした免疫チェックポイント阻害薬と細胞傷害性抗がん剤を併用した複合がん免疫療法の有効性が期待されている。また、そのメカニズムの一つとして細胞傷害性抗がん剤による腫瘍内の骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) の除去効果が注目されている。そこで申請者ら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の開発と、その作用機序の解明を目的に、マウス中皮腫細胞株 AB1-HA およびマウス肺がん細胞株 3LL の皮下移植モデルを用いて検討を行った。得られた結果は以下の通りである。

1) 本邦で非小細胞肺がんで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たところ、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 を著しく減少させた。

- 2) S-1 投与は腫瘍内の CD8 および CD4 陽性 T 細胞と樹状細胞を増加させた。
- 3) 5-FU で *in vitro* で処理した腫瘍細胞の培養上清では、MDSC に対する遊走活性が低下していた。
- 4) 5-FU あるいは S-1 で処理した腫瘍細胞および皮下移植腫瘍組織では、MDSC に対する遊走因子である Bv8 および S100A8 の発現量が低下していた。
- 5) shRNA により Bv8 および S100A8 分子発現を低下させた AB1-HA 株を用いた検討では、皮下移植腫瘍の増大が抑制され腫瘍内の MDSC 数が減少した。
- 6) 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、皮下移植腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示した。

以上の結果は、S-1 が腫瘍細胞由来の Bv8 および S100A8 発現を低下させることにより腫瘍内の MDSC 数を減少させ、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を増強させることを示している。本研究は、未だ疾患予後が不良である胸部悪性腫瘍に対する新たな複合がん免疫療法開発に寄与するものであり、その社会的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。