

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1612号	氏名	米田 浩人
審査委員	主査 安友 康二 副査 久保 宜明 副査 滝沢 宏光		

題目 Antipodoplanin antibody enhances the antitumor effects of CTLA-4 blockade against malignant mesothelioma by natural killer cells

(抗ポドプラニン抗体はナチュラルキラー細胞による悪性中皮腫に対する抗 CTLA-4 抗体の抗腫瘍効果を増強する)

著者 Hiroto Yoneda, Atsushi Mitsuhashi, Aito Yoshida, Hirokazu Ogino, Satoshi Itakura, Na Thi Nguyen, Hiroshi Nokihara, Seidai Sato, Tsutomu Shinohara, Masaki Hanibuchi, Shinji Abe, Mika K. Kaneko, Yukinari Kato, Yasuhiko Nishioka
 2024年2月発行 Cancer Science 第115巻第2号 357 ページから 368 ページに発表済
 DOI : 10.1111/cas.16046.
 (主任教授 西岡 安彦)

要旨 悪性胸膜中皮腫は予後不良な稀少がんである。近年、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) が標準治療薬として使用されているが、その効果は限定的で新たな複合がん免疫療法の開発が求められている。

申請者らは悪性胸膜中皮腫において高発現するポドプラニン (podoplanin: PDPN) に着目し、抗 PDPN 抗体の開発とマウスモデルを用いた前臨床研究に取り組んできた。本研究では ICI と抗 PDPN 抗体による複合がん免疫療法とそのメカニズムについて検討し

た。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 抗マウス PDPN 抗体による PDPN 発現マウス中皮腫細胞株 AB1-HA に対する抗体依存性細胞傷害活性は、抗マウス PDPN 抗体の脱フコース化により増強した。
- 2) マウス AB1-HA 皮下移植モデルに対する脱フコース化抗 PDPN 抗体 PMab-1-mG_{2a}-f の投与により、腫瘍浸潤 NK 細胞が増加し、腫瘍増殖抑制傾向を示した。一方、腫瘍内の CD4 及び CD8 陽性 T 細胞数には変化を認めなかった。
- 3) AB1-HA 皮下移植モデルにおいて抗 PDPN 抗体は、抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) 抗体の抗腫瘍効果を増強したが、抗 programmed cell death-1 抗体との併用効果を示さなかった。
- 4) 抗 PDPN 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法により、腫瘍浸潤 NK 細胞が相乗的に増加した。
- 5) 抗 PDPN 抗体と抗 CTLA-4 抗体による抗腫瘍効果は、NK 細胞除去により消失したが、T 細胞の除去は治療効果に影響を与えなかった。

以上の結果は、抗 PDPN 抗体が NK 細胞を介して免疫チェックポイント阻害薬である抗 CTLA-4 抗体の治療効果を増強させることを示唆している。本研究は、予後不良の悪性胸膜中皮腫に対する新規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。