

論 文 内 容 要 旨

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

内容要旨

免疫チェックポイント阻害薬である抗 programmed death receptor-1 (PD-1) 抗体および抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (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、依然その生命予後は不良であり、その治療効果を向上させる新たな複合がん免疫療法の開発が求められている。ポドプラニン (podoplanin: PDPN) は悪性胸膜中皮腫を含む様々な悪性腫瘍において特異的に発現し、腫瘍進展に深く関与することで知られている。申請者らはこれまでに抗 PDPN 抗体が、NK 細胞を介した抗体依存性細胞障害活性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) により強い抗腫瘍効果を示すことを明らかにしてきたが、腫瘍微小環境への詳細な影響や既存の免疫チェックポイント阻害薬との併用効果については未だ不明な点が多く、マウスモデルにおいてその詳細な作用機序の解明と、新規治療の探索を目的とした。

申請者らは本研究に際して高い ADCC 誘導活性を有する脱フコース化抗マウス PDPN 抗体 (PMab-1-mG<sub>2a</sub>-f) を作製している。本研究では、マウス腫瘍細胞株における PDPN 表面発現をフローサイトメトリー法にて評価し、PDPN 陽性細胞への作製した抗 PDPN 抗体の ADCC を <sup>51</sup>Chromium リリース法にて検討した。また、マウス腫瘍皮下移植モデルにおいて抗 PDPN 抗体、および既存治療である抗

## 様式(8)

CTLA-4 抗体それぞれの腫瘍縮小効果の検討と、腫瘍内免疫細胞への作用を免疫組織学的に評価した。また、抗 PDPN 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用効果をマウスモデルにおいて同様に検討した。

マウス腫瘍細胞株の中でも、中皮腫細胞株 AB1-HA において PDPN の表面発現が認められた。*In vitro* において、作製した脱フコース化抗マウス PDPN 抗体は AB1-HA に対して高い ADCC 誘導活性を有することを確認した。

AB1-HA 皮下移植マウスモデルにおいて抗 PDPN 抗体を投与したところ、単剤投与ではその腫瘍縮小効果は限定的であったが、抗 CTLA-4 抗体との併用により、著しい腫瘍進展抑制と腫瘍内 NK 細胞数の増加が認められた。そこで、抗 IL-2R  $\beta$  鎖抗体 (TM  $\beta$ -1) の投与でマウス生体からの NK 細胞除去を行ったところ、抗 CTLA-4 抗体と抗 PDPN 抗体の併用による腫瘍抑制効果の減弱を認めた。

本研究により、抗 PDPN 抗体は既存治療である抗 CTLA-4 抗体の治療効果を増強し、その相乗効果における NK 細胞の重要性が示された。抗 PDPN 抗体と抗 CTLA-4 抗体による併用療法が、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。