

論 文 内 容 要 旨

題目 Potential of fluoropyrimidine to be an immunologically optimal partner of immune checkpoint inhibitors through inducing immunogenic cell death for thoracic malignancies

(フッ化ピリミジンは、胸部悪性腫瘍の免疫原性細胞死を誘導することで、免疫チェックポイント阻害薬の免疫学的な至適パートナーとなり得る)

著者 Hiroyuki Kozai, Hirokazu Ogino, Atsushi Mitsuhashi, Na Thi Nguyen, Yuki Tsukazaki, Yohei Yabuki, Ryohiko Ozaki, Hiroto Yoneda, Seidai Sato, Masaki Hanibuchi, Tsutomu Shinohara, Hiroshi Nokihara, Yasuhiko Nishioka

2023年12月26日 Thoracic Cancer に発表済み

DOI : <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15200>

内容要旨

近年、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor:ICI)と殺細胞性抗がん剤を併用する複合がん免疫療法は、胸部悪性腫瘍をはじめとした種々のがん種に対する標準治療の一つとなっている。殺細胞性抗がん剤にはがん細胞に対する直接的な細胞傷害活性のみならず、免疫原性細胞死(immunogenic cell death:ICD)の誘導などの免疫調整効果が知られており、ICIと併用する免疫学的な根拠として考えられている。一方で抗がん剤によるICDの誘導効果は、抗がん剤やがん種によって異なることが知られている。また進行期非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer:NSCLC)に関して、非扁平上皮がんに対してはプラチナ+ペメトレキセド(pemetrexed:PEM)が、扁平上皮がんに対してはプラチナ+パクリタキセル(paclitaxel:PTX)が主にICIと併用されるが、これらの抗がん剤が免疫学的にICIと併用すべき至適パートナーであるかの検討は十分にはなされていない。

そこで申請者らは、胸部悪性腫瘍に対してICIと併用すべき至適抗がん剤を同定することを目的に、ICDの誘導効果に焦点をあて以下の検討を行った。ICDの誘導効果は細胞表面上のカルレティキュリン(calreticulin:CRT)発現およびアデノシン三リン酸(adenosine triphosphate:ATP)産生により定量した。

まず *in vitro* において、細胞増殖アッセイにより各種ヒトNSCLC細胞株における各種抗がん剤の50%増殖阻害濃度(50% growth inhibition

様式(8)

concentration:IC₅₀) を評価した。次に IC₅₀ を基点とし定めた各用量の抗がん剤で NSCLC 細胞を処理し、細胞表面上の CRT 発現をフローサイトメトリーにて解析した。その結果、腺がん細胞株である A549 細胞と PC9 細胞、また扁平上皮がんである H226 細胞と H2170 細胞いずれにおいても、フルオロウラシル (5-fluorouracil:5-FU) が PEM、PTX を含む各種抗がん剤の中で最も効率よく細胞表面上の CRT 発現を誘導した。また、プラチナ系抗がん剤であるシスプラチン (cisplatin:CDDP) とカルボプラチン (carboplatin: CBDCA) も NSCLC 細胞表面上の CRT 発現を誘導した。さらに、それぞれ単剤では CRT 発現を誘導しない低用量の 5-FU とプラチナの併用下においても、CRT 発現が効率よく誘導されることが分かった。次に、ルシフェラーゼアッセイにより、各種抗がん剤処理による NSCLC 細胞の ATP 分泌を評価した。5-FU は、PC9 細胞と H226 細胞のいずれにおいても ATP 分泌を用量依存的に増強し、PC9 細胞においてその効果は PEM より優れていた。

最後に、5-FU によって誘導された ICD が、*in vivo* において抗腫瘍免疫応答を増強するかを評価した。この実験では我々が以前に確立したマウス中皮腫細胞株 AB1-HA の皮下移植モデルを用いた。先に AB1-HA 細胞において 5-FU は CRT 発現を誘導するものの、PEM および PTX は誘導しない事を確認した。次に 5-FU、PEM、PTX でそれぞれ処理し ICD を誘導した AB1-HA 細胞、またコントロールとして凍結融解処理により細胞死を誘導した AB1-HA 細胞を BALB/c マウスの皮下にワクチンとして接種した。その 1 週間後、全てのマウスの反対側に通常の AB1-HA 細胞を接種し、その増殖速度を評価した。その結果、5-FU 群においてのみ、腫瘍の増大が抑制された。また得られた腫瘍組織を免疫組織学的に解析したところ、5-FU 群の腫瘍微小環境における CD8⁺T 細胞数が他のマウスを比較して有意に増加していた。

これらの結果より、5-FU は他剤と比較し胸部悪性細胞において ICD を効率的に誘導すると考えられ、複合がん免疫療法において ICI の至適パートナーとなり得る可能性が示された。