HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Assessments of therapeutic effects according to timings for combined therapy with axitinib and immune check point inhibitor in a mouse renal cell carcinoma model

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-12-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邉, 弘充 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000063

博士（医学）渡邉　弘充

論文題目

Assessments of therapeutic effects according to timings for combined therapy with axitinib and immune check point inhibitor in a mouse renal cell carcinoma model

（マウス腎細胞がんモデルにおけるアキシチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤併用療法の投与タイミングによる治療効果の評価）

論文の内容の要旨

［はじめに］

近年、進行腎細胞がん患者に対して、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）および免疫チェックポイント阻害剤（ICI）を併用した数種類の全身薬物療法が行われている。TKI はその血管新生阻害作用の他に腫瘍免疫抑制因子の抑制効果を有する一方、ICI は投与終了後にも持続的奏効を認めることが知られている。しかしこれらの薬剤の併用療法における投与時期に関する最適な治療戦略は十分に確立されていない。本研究の目的は、マウス腎がん細胞株である RenCa 細胞を用いて、TKI と ICI の導入時期による治療効果の違いを明らかにすることである。

［材料ならびに方法］

マウス腎がん細胞株である RenCa 細胞（JCRB cell bank）を使用した。動物実験では 8 週齢、雄の BALB/c マウス（日本 SLC 社）（n=128、各薬剤群に 8 匹、皮下投与と静脈投与それぞれ 4 コホートずつ）を使用した。TKI、ICI に関してはそれぞれアキシチニブ（Pfizer Japan Inc）、抗マウス programmed death-1 （PD-1）抗体および抗マウス PD-ligand 1（PD- L1）抗体（Bio X Cell、USA）を使用した。RenCa 細胞皮下移植後の腫瘍増殖および静脈内注入後の生存期間に及ぼす影響を、アキシチニブ（25mg/kg）、抗 PD-1 抗体（200 μg/body）および抗 PD- L1 抗体（200 μg/body）を用いて、それぞれ単剤投与およびアキシチニブ+抗 PD-1 抗体あるいはアキシチニブ+抗 PD-L1 抗体併用投与に関して比較した。次に、併用療法の投与タイミングについて検討するため、同時投与、アキシチニブ先行投与、ICI 先行投与の 3 つの異なる治療スケジュールでアキシチニブ+抗 PD-1 抗体あるいはアキシチニブ+抗 PD-L1 抗体併用投与の効果を比較した。併用療法開始後 21 日目の、摘出腫瘍における CD3、CD8、CD11b による腫瘍内リンパ球浸潤（TIL）パターンを免疫組織学的に評価した。すべての動物実験は、浜松医科大学動物実験委員会の承認を受け（承認番号：2020030）、同委員会指針および ARRIVE ガイドラインに従って行われた。

［結果］

まず、RenCa 細胞を皮下注あるいは静注したマウスに対する単剤投与あるいは併用投与の効果を比較した試験において、アキシチニブ+抗 PD-1 抗体およびアキシチニブ+PD-L1 抗体の併用療法群が 40-50％程度の有意な腫瘍増殖抑制な

らびに 25%程度の有意な生存期間延長を認めた。次に併用療法の投与タイミング比較試験において、無投与の対照群と比較して、同時投与群および ICI 先行投与群において 40-75%程度の有意な腫瘍増殖抑制効果が認められたが、アキシチニブ先行投与群では有意差を認めなかった。また、生存期間は対照群と比較して ICI 同時投与群および先行投与群で 25%程度有意に延長したが、アキシチニブ先行投与群では有意差は認めなかった。さらに免疫組織学的評価において、RenCa 細胞皮下腫瘍における CD8/CD3 および CD8/CD11b T リンパ球比は、対照群と比較して ICI 同時投与群および先行投与群で有意に高い（CD8/CD3 比: 3 倍程度、CD8/CD11b 比: 6 倍程度）もののアキシチニブ先行投与群では有意差を認めず、治療効果と相関した。

［考察］

近年様々な作用機序を持つ新規薬剤が進行腎細胞がんに対する治療薬として日常臨床に導入され、治療戦略に顕著な変化が生じている。特に ICI と TKI の併用療法は標準的治療とみなされ、未治療進行腎細胞がん患者に広く適用されている。

しかし、ICI をベースとした併用療法の有効性が治療順序によって影響を受けるか否かは明らかにされていない。本研究ではマウス RenCa 細胞を用いて、TKI と ICI による 3 つの異なる投与タイミングの治療効果を比較した。

抗 PD-1 抗体および抗 PD-L1 抗体いずれにおいても、アキシチニブ先行投与群と比較して、アキシチニブ+ICI の同時投与群あるいは ICI 先行投与群で腫瘍増殖抑制と生存期間延長の両面で良好な結果が得られた。上記の機序としては、ICI の特徴である「持続奏効」による効果が考えられ、実際 ICI 投与を受けた進行腎細胞がん患者では ICI 中止後も奏効が持続することが報告されている。さらに、ICI が投与されていない状況で、標準用量のアキシチニブ単独で先行治療を行うと、血管新生阻害効果により「再低酸素状態」を引き起こし、腫瘍微小環境を悪化させ、免疫抑制細胞の浸潤と PD-L1 の発現上昇を誘導し、腫瘍の再増大に関与する可能性がある。

もう一つの注目点は、アキシチニブと ICI を 3 つの異なるスケジュールで順次併用した後の TIL の浸潤パターンの変化である。ICI をベースとした全身療法後の TIL サブセットの重要性については十分な報告がなされていないが、多くの先行研究で全身療法前の腫瘍組織における複数の TIL の存在が検討され、特定の TIL の割合が予後と関連することが示されている。過去の報告では、大腸がんの肝臓転移において CD8/CD3 比が高いことは、無再発生存率および全生存率の改善と独立して相関することが示されている。本研究では、皮下腫瘍における CD8/CD3 比および CD8/CD11b 比が、併用療法における薬物投与タイミング変更の結果を密接に反映していた。したがって、TIL サブセットの評価は、進行腎細胞がんにおける免疫複合療法の予後予測バイオマーカーとして有用である

可能性が示唆される。

［結論］

併用療法におけるアキシチニブ+ICI 同時投与または ICI 先行投与は、マウス腎細胞がんの腫瘍増殖抑制および生存期間延長に有効であり、これらの治療効果は治療後の腫瘍内 CD8/CD3 および CD8/CD11 比に比例した。したがって、TKI と ICI の同時投与あるいは ICI に続いて TKI を投与することで、腎細胞がんの進行を良好に抑制できる可能性があると考えられる。