



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: 渡邊, 弘充 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000063">http://hdl.handle.net/10271/0002000063</a>

## 論文審査の結果の要旨

近年、進行腎細胞がん患者に対して、アキシチニブなどの血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）と免疫チェックポイント阻害薬（ICI）との併用療法の有用性が確立しつつある。しかし、これら2つの薬剤の最適な投与スケジュールに関しては十分な検証が行われていない。そこで申請者は、マウス腎がんモデルを用いて、VEGFR TKI と ICI の投与時期による治療効果の違いを検討し、この2つの薬剤の最適な投与スケジュールを探索することを目的に本研究を行った。以下の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、同委員会指針および ARRIVE ガイドラインに従って行われた。

申請者は、BALB/c マウスに、マウス腎がん細胞株 RenCa 細胞を皮下移植あるいは静脈内注入するマウス腎がんモデルを作成し、腫瘍増殖は皮下移植モデルを用いて、また生存期間は静脈内注入モデルを用いてそれぞれ評価した。これらのマウス腎癌モデルを用いて、アキシチニブ単独投与群、アキシチニブ+抗 PD-1 抗体同時併用投与群、アキシチニブ+抗 PD-L1 抗体同時併用投与群の3群において治療効果を検討した。その結果、両併用投与群において、対照群（アキシチニブ、ICI 非投与群）とアキシチニブ単独群と比較し、有意な腫瘍増殖の抑制効果と生存期間の延長を認めた。次に、併用療法のそれぞれの薬剤の投与タイミングについて検討するために、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と比較した。同時投与群と ICI 先行投与群では、対照群と比較し、有意な腫瘍増殖の抑制と生存期間の延長を認めたが、アキシチニブ先行投与群では両者とも有意差はなかった。さらに接種した皮下腫瘍の免疫組織学的検討において、同時投与群と ICI 先行投与群においてのみ、腫瘍浸潤 T 細胞の CD8/CD3 比および CD8/CD11b 比の有意な上昇を認めた。以上より、申請者は、アキシチニブ+ICI 併用療法においては、同時あるいは ICI の先行投与によって、腫瘍微小環境における細胞障害性 T 細胞を増加させ、引いては治療効果を高められる可能性を示した。

本研究は、進行腎細胞がんに対する VEGFR TKI と ICI の併用療法において、両剤の最適な投与スケジュールに関する基礎的な知見をはじめて示した報告であり、今後、臨床への展開につながる意義のある研究として、審査委員会では高く評価した。以上より、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 須田 隆文

副査 本田 哲也

副査 菊池 寛利