

主論文の要旨

S-1 facilitates canerpturev (C-REV)-induced antitumor efficacy in a triple-negative breast cancer model

S-1 はトリプルネガティブ乳癌モデルにおいて
canerpturev (C-REV) による抗腫瘍効果を促進する

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 移植・内分泌外科学分野

(指導：小寺 泰弘 教授)

宮嶋 則行

により刺激した。

抗体とフローサイトメトリー

腫瘍から得た細胞懸濁液を、CD45, CD3, CD4, CD8, CD11b, IFN γ , Gr-1 の抗マウス抗体を用いて染色し、フローサイトメトリーで解析した。

統計分析

連続変数は post-hoc Tukey test を使用した ANOVA によって、生存分析は Kaplan-Meier 法によって、曲線の統計的比較はログランク検定によって解析した。p 値が 0.05 未満の場合を統計的に有意とした。

【結果】

S-1 は C-REV の 4T1 腫瘍に対する抗腫瘍効果を増強する

C-REV、5-FU、および、それらの併用に対する 4T1 の殺細胞効果を MTT アッセイで評価した。*in vitro* では S-1 の代わりに 5-FU を用いた。C-REV と 5-FU は濃度依存的に 4T1 細胞の増殖を抑制し、その効果は相乗的であった。*in vivo* では C-REV、S-1、および、併用により腫瘍の増殖を抑制し優位にマウスの生存を延長させた。特に併用効果は非投与側の腫瘍で顕著であった。

C-REV は CD3⁺CD8⁺T 細胞の腫瘍への集積と IFN 産生を促す

OV は直接的な腫瘍溶解に加えて、腫瘍関連抗原 (TAA) を放出し免疫応答を惹起することから、CD3⁺CD4⁺T 細胞と CD3⁺CD8⁺T 細胞の腫瘍への浸潤を調べた。マウスに S-1 (10 mg/kg) を経口投与 (連続 5 日、day0~4) し、day0 と day2 に C-REV (5 \times 10⁵ PFU) を右側腫瘍に投与した。最終投与の 3 日後、腫瘍を摘出し腫瘍浸潤リンパ球を分離した。C-REV は投与側腫瘍と非投与側腫瘍の両方で明らかに CD3⁺CD8⁺T 細胞の腫瘍内への浸潤を増加させたが、CD3⁺CD4⁺T 細胞の浸潤は増加させなかった。CD3⁺CD8⁺T 細胞からの IFN γ 産生を調べたところ、投与側腫瘍および非投与側の腫瘍に浸潤した CD3⁺CD8⁺T 細胞からの IFN γ 産生の増加が認められた。

S-1 は脾臓および腫瘍で MDSC を枯渇させ、C-REV は腫瘍で MDSC を減少させる

4T1 腫瘍の進行は MDSC が関与することが報告されている。そこで S-1 および C-REV 投与により脾臓ならびに腫瘍内の MDSC に変化が起き、抗腫瘍効果が増強するという仮説を立てた。治療後の腫瘍の MDSC を調べると、S-1 は脾臓の MDSC を著明に減少させたが、C-REV はその効果を示さなかった。S-1、C-REV の併用治療では投与側と非投与側の両側の腫瘍内の MDSC を明らかに減少させていた。

C-REV および S-1 と C-REV の併用は、腫瘍所属リンパ節 (TDLN) 内の T 細胞からの IFN 産生を増加させる

C-REV が腫瘍を溶解し、樹状細胞 (DC) が TDLN において TAA を CD3⁺CD8⁺ T 細胞に提示し、T 細胞を活性化する仮説を立てた。C-REV ならびに併用により CD3⁺CD8⁺ T 細胞の IFN γ 産生が増加したが、S-1 処理ではその効果は認められなかった。

以上より、併用効果は C-REV の直接的な腫瘍溶解効果だけでなく、S-1 処理によって脾臓および腫瘍の MDSC が減少することによる抗腫瘍免疫の賦活効果によると示唆される。

【考察】

この研究では、悪性度が高く治療に難渋する TNBC に対して *in vitro* および *in vivo* において単剤と比べて C-REV と S-1 の併用効果の優位性が確認された。S-1 は再発乳癌の 1 次治療において全生存率でタキサンに非劣勢であり、QOL において優れるという報告がある。この研究から、*in vivo* において S-1 は C-REV の TNBC に対する抗腫瘍効果を高めることを明らかにし、この治療法は臨床において TNBC に対する有望なアプローチとなる可能性を示した。また、その機序として、C-REV と S-1 による MDSC 浸潤抑制効果と、C-REV による腫瘍への CD3⁺CD8⁺ T 細胞の誘導、およびそれらの T 細胞からの IFN γ 産生が亢進している点などが寄与している可能性が考えられた。われわれの研究は、OV の抗腫瘍効果がフッ化ピリミジン系抗癌剤によって高められる機序として、MDSC を減少させることを示した点で新規であり、単剤と比較した時の C-REV と S-1 の併用効果の優位性と機序を解析した。

【結語】

C-REV と MDSC を減少させる薬剤の併用は、TNBC に対する新しい治療戦略となることが示唆された。