HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗PD-1抗体の抗腫瘍効果を高める新規薬剤の同定及びその機能解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	竹田, 和彦
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14667号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83332
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuhiko_Takeda_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文　審　査　の　要　旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）氏　名　　竹　田　和　彦

審査担当者	主　査	教　授	木　原　　章　雄
	副　査	教　授	前　仲　　勝　実
	副　査	准教授	佐　々　　貴　之
	副　査	准教授	黒　木　　喜　美　子

学　位　論　文　題　名

抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を高める新規薬剤の同定及びその機能解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

がん治療において，従来の外科手術，放射線治療，薬物療法に続く第 4 の治療法として，免疫機能によるがんの排除を目指した「がん免疫療法」が期待されている。そのひとつとして，PD-1/PD-1 リガンド経路を阻害する抗 PD-1 抗体及び抗 PD-L1 抗体は免疫チェックポイント阻害薬として悪性黒色腫，腎がん及び非小細胞肺がんなどの複数のがん腫において臨床応用されており，既存の薬物療法に優る有効性を示す。しかし，奏効率は 20～40％程度であり，抗 PD-1/PD-L1 抗体の抗腫瘍効果を増強させる併用薬剤の開発が求められている。これまでに，抗 PD-1/PD-L1 抗体の効果を増強させる標的の探索が行われ，幾つかの標的が報告されている。しかしながら，それらはマウスモデルを用いて見出された標的であり，ヒトへの外挿性の低さや臨床応用へのスピードという点では問題がある。

本学位論文では，生体内での細胞の性質が比較的よく保たれており，ヒトへの外挿性が高いと考えられる評価系として，プライマリーヒト樹状細胞と T 細胞の共培養系である混合リンパ球反応（MLR）を用いて，抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を高める新規薬剤のスクリーニングを行った。評価する化合物としては，主に日本もしくは米国で上市済みの薬剤のうち，炎症・免疫疾患を対象とした化合物に加え，中枢疾患を対象とした化合物や真菌やウイルスを対象とした化合物を含む 142 個を選択した。スクリーニングの結果，抗 PD-1 抗体単独と比較し，抗 PD-1 抗体と併用することにより IFN-γ 産生を 1.5 倍以上増加させる化合物として，抗喘息薬のアンレキサノクスを見出した。用量反応性試験の結果，6 μM のアンレキサノクスと抗 PD-1 抗体の併用は抗 PD-1 抗体単独と比較して IFN-γ の産生を増加させた一方で，アンレキサノクス単独では IFN-γ の産生を増加させなかった。これらのことから，アンレキサノクスは，単独ではなく，抗 PD-1 抗体と併用することにより MLR での IFN-γ 産生を増強させることが示された。さらに，マウス大腸がん細胞株である MC38 を移植したマウス担がんモデルを用いた解析の結果，アンレキサノクスと抗 PD-1 抗体の併用は *in vivo* において高い抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。アンレキサノクスと抗 PD-1 抗体の併用は，樹状細胞において IFN-γ 刺激による PD-L1 の発現誘導を引き起こした。一方，ヒト T 細胞リンパ腫細胞株 Jurkat T 細胞に対しては，アンレキサノクスは抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激依存性の IL-2 産生量の増加に影響を与えなかった。従って，アンレキサノクスは T 細胞ではなく，樹状細胞に作用することが示された。

さらに本学位論文ではアンレキサノクスが抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を増強するメカニズムを調べるため，MC38 マウス担がんモデルに抗 PD-1 抗体単独，アン

レキサノクス単独，あるいは抗 PD-1 抗体とアンレキサノクスの併用投与を行い，腫瘍組織中の遺伝子発現解析を行った。抗 PD-1 抗体単独群及び併用群において，抗 PD-1 抗体の有効性に非常に関連が高いことが報告されている *IFN-γ* 関連遺伝子，*PD-L1*，細胞傷害性 T 細胞関連遺伝子の発現増加が見られた。*IFN-γ* 及び *PD-L1* の発現増加は MLR での結果と一致していた。*IFN-γ* 関連遺伝子には，T 細胞の遊走に重要なケモカインをコードする *CXCL10* 及び *CXCL9* が含まれていた。これらの結果から，アンレキサノクスと抗 PD-1 抗体の併用により，腫瘍免疫の活性化に重要な遺伝子群の発現が増加することが示された。

以上のように，本学位論文ではヒトへの外挿性が高いと考えられる評価系を用いて，抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を増強させる併用薬剤としてアンレキサノクスを見出しただけでなく，その作用機序についても知見を得ることに成功した。これらの知見は，アンレキサノクスと抗 PD-1 抗体の併用療法が IFN-γ 産生が不足することによって免疫チェックポイント阻害薬抵抗性となった患者にも有望な治療手段となる可能性を示唆するものである。以上のことから，著者が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。