HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	血管新生阻害剤先行投与がもたらす肺癌免疫療法に与える影響に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	佐藤, 峰嘉
Description	配架番号：2763
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15445号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89952
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SATO_Mineyoshi_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（医　学）　　氏名　佐　藤　峰　嘉

審査担当者
主査　教授　松　野　吉　宏
副査　教授　加　藤　達　哉
副査　教授　田　中　伸　哉

学位論文題名

血管新生阻害剤先行投与がもたらす肺癌免疫療法に与える影響に関する研究

（Studies on the effects of pre-administering an angiogenic inhibitor in immunotherapy for lung cancer）

血管新生阻害剤は未熟で異常な腫瘍血管を正常化し、腫瘍組織の低酸素や薬剤送達、免疫細胞浸潤を改善させるが、この効果は一過性であることが知られている。申請者は血管新生阻害剤がもたらす腫瘍血管正常化には適切なタイミングが存在することに注目し、そのタイムポイントで他薬剤を投与することで治療効果が改善すると仮説を立てた。マウス肺癌移植モデルを用いて、血管新生阻害剤抗 VEGFR2 抗体による血管正常化のタイミングを検討し、血管新生阻害剤投与 3 日後であることを組織学的に明らかにした。得られた結果をもとに血管新生阻害剤を先行投与し、血管正常化のタイミングで免疫チェックポイント阻害剤（ICI）と抗癌剤パクリタキセルを併用することで、三剤の同時投与よりも腫瘍増殖抑制効果が増強することを in vivo 実験で証明した。肺癌免疫療法において血管新生阻害剤先行投与が有用な戦略となる可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の田中教授から本実験では血管新生阻害剤先行投与で腫瘍増殖抑制効果が増強したが、薬剤投与量はどのように検討したのかという質問があり、申請者は、血管新生阻害剤については既報のような腫瘍増殖が抑制される複数回投与は行わず、血管正常化のタイミングの検討に適切であると考えられる単回投与を選択したこと、ICI やパクリタキセルについては、薬剤量の検討はおこなっていないことを回答した。また、腫瘍内の CD133 や CD44 陽性細胞に対する影響について質問があり、本研究では検討できていないが、低酸素が上皮間葉転換および幹細胞性の獲得に関与していることが知られているため、血管正常化により低酸素が改善すると、がん幹細胞が減少すると推測されると回答した。次に副査の加藤教授からは、LLC 細胞株は PD-L1 が低発現だが、なぜ使用したのかとの質問があった。申請者は、この実験系では免疫正常マウスに ICI を投与するためマウス由来の肺癌細胞株を用いる必要があり、最も汎用されている LLC を用いたと回答した。また、正常化のウィンドウが血管新生阻害剤投与から 3〜5 日後と狭いが、少量反復投与等でウィンドウを広げるという戦略もあるかという質問があり、申請者は検討していないがそのような戦略も有用な可能性があると返答した。また、血管新生阻害剤先行投与群では同時投与群と比較して腫瘍体積のばらつきが大きいが、どのように考えるかと質問があっ

た。申請者は、腫瘍移植の手技的な問題やマウスの匹数が限られていることが要因のひとつとして考えられると返答した。また、リンパ球の浸潤に関してリンパ管についてはどう考えるかとの質問があり、申請者は免疫染色で腫瘍組織内の高内皮細静脈を現在解析しているが極めて少数であり、本実験で観察された治療効果の増強への寄与は限定的ではないかと考えていると返答した。次に主査である松野教授からは、ICI 投与後の PD-L1 免疫染色が ICI の効果を示す解析方法として一般的な方法であるか、また対照群との差をみるべきではないかとの質問があった。申請者は一般的とは言えないが対照群とも差があり理論的に矛盾しないと考えたと返答した。また、同時投与群よりも先行投与群で CD8 陽性細胞浸潤のばらつきが大きいが、何らかの意義があるのではないかとの質問があった。申請者は、血管新生阻害効果についても無作為に選出した部分と血管が密に分布していた部分とでは異なっていたことや周皮細胞の被覆も腫瘍全体で一様ではないことを考えると、異常血管の分布や血管新生阻害剤への反応性の違いが関連していることが想定されると返答した。また、腫瘍壊死の分布に傾向があったかと質問があった。申請者はもともと LLC が中心部から壊死しやすい腫瘍である一方で、先行投与群で辺縁を除いて広く中心部が壊死していたものも複数みられたと返答した。また今後臨床応用への課題は何かとの質問があり、申請者はまず血管正常化をモニターする血清マーカーや画像的な指標が確立される必要があると返答した。最後に副査の田中教授から biglycan についてはどうであったかとの質問があり、血管新生阻害剤単剤投与モデルで腫瘍内の biglycan mRNA レベルと血漿中のタンパク量を解析し、概ね血管密度と一致した傾向で、血管内皮が biglycan を産生することが示唆されたが、正常化をモニタリングするには至っていないと返答した。

この論文は，血管新生阻害剤先行投与により肺癌免疫療法の効果が増強することを証明したことが高く評価され，今後の新たな肺癌治療戦略への応用が期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し，大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。