

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 杉原 崇生

2 論文題目

光線力学療法 (PDT) は治療標的外腫瘍の増殖を抑制できるか: 従来型 PDT とメトロノミック PDT との相違

3 論文の内容の要旨 (博士: 2,000 字程度)

近年免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が臨床応用され、がん治療に対する腫瘍免疫が注目されるようになった。ICI は腫瘍細胞等により不活化された T 細胞を再活性化することで腫瘍免疫を賦活化し腫瘍細胞の免疫逃避を阻害すると考えられており、ICI による効率的ながん治療には、適切な腫瘍特異抗原の提示が重要な鍵を握る可能性がある。

腫瘍に対して放射線治療を行うと照射部位のみならず非照射病変の縮小が得られる現象は **Abscopal** 効果として知られている。臨床的には稀な現象ではあるが、放射線治療により放出される抗原特異的な免疫応答による抗腫瘍免疫の活性化に由来すると考えられている。したがって放射線治療による抗原放出と ICI を併用することにより **Abscopal** 効果が増強できる可能性があるが、未だ結論は得ていない。

光線力学療法 (PDT) は腫瘍親和性のある光増感剤を投与した後に腫瘍組織に特定波長の光を照射することで光化学反応により組織障害を引き起こす局所治療である。PDT には高強度光短時間照射による従来型 PDT (cPDT) と 2000 年代から報告され始めた低強度光長時間照射によるメトロノミック PDT (mPDT) の方法論があるが、mPDT では光源出力を抑えられることで光源装置の小型化、無線給電によるワイヤレス化が可能であり、ワイヤレス化した光源デバイスを体内へ埋め込むことで深部臓器への治療が可能となる。この mPDT で **Abscopal** 効果を誘導することができれば画期的ながん治療法となると考えられた。

そこで本研究では、cPDT と mPDT という二つの異なる照射方法での腫瘍縮小効果の検討に加え、両治療法における **Abscopal** 効果の検証、ICI の併用が PDT による **Abscopal** 効果に与える影響について検討した。

7~13 週齢の雌性 BALB/c マウスの左右背側皮下に Colon-26 細胞株をそれぞれ移植し癌腫用動物モデルを作成した。光増感剤として mTHPC 0.3mg/kg を投与し、ICI として抗 PD-L1 抗体薬である Atezolizumab を用いて、左側の腫瘍を PDT 標的病変、右側の腫瘍を標的外病変として検討を行った。

まず cPDT 及び mPDT での至適照射条件の検討を行い、十分な局所治療効果が得られる条件を確認した。その条件での cPDT 及び mPDT 単独治療における

標的外病変には腫瘍増殖抑制効果は認められなかった。

次いで ICI 併用 PDT による検討を行った。ICI 併用 cPDT では標的病変をより効果的に治療することが可能であるとともに、標的外病変に対しては ICI 単独による増殖抑制効果よりも、さらに効果的に腫瘍増殖を抑制することが可能であった。

一方で ICI 併用 mPDT では、ICI 単独と比較して、腫瘍増殖抑制効果は寧ろ減弱する結果となった。mPDT の出力を変えて ICI 併用 mPDT の効果を改めて検証したが、出力に寄らず mPDT では腫瘍増殖抑制効果は認められなかった。

この時の腫瘍浸潤免疫細胞の変化を検討するため Flowcytometry を行った。ICI 投与により CD3+細胞、CD8+細胞の腫瘍内への浸潤増加を認めたが、ICI 併用 cPDT では CD3+細胞、CD8+細胞ともに腫瘍内への浸潤が増加していた。一方で ICI 併用 mPDT では、CD3+細胞、CD8+細胞ともに、ICI 単独投与群と比較し減少する傾向が見られた。

他方、ICI 単独投与と比較し、ICI 併用 cPDT、ICI 併用 mPDT ともに Treg/CD3+比はわずかに減少する傾向を認めた。

今回 cPDT、mPDT いずれも、PDT 単独では Abscopal 効果を確認できなかった。ICI 併用 cPDT では Abscopal 効果が確認されたが、ICI 併用 mPDT では同効果は確認できなかった。Flowcytometry の結果から Abscopal 効果には CD3+細胞、CD8+細胞が関連していることが考えられた。

mPDT で Abscopal 効果が確認されなかった要因としては、cPDT と mPDT における腫瘍抗原の放出のされ方の差異や、持続的光照射に伴う免疫提示細胞への影響による免疫賦活化の相違等が考えられた。

本研究の limitation として、点光源による mPDT と面として均一な照射が可能な cPDT との相違がある点、給電システムのアンテナボード上での出力にムラができてしまう点などが考えられた。

今後、mPDT による Abscopal 効果を利用した標的外病変に対する治療の開発には、デバイスの改良、mPDT の方法論や腫瘍免疫学的見地からの検討が必要であると思われた。

4 キーワード（5 個程度）

「光線力学療法」、「メトロノミック PDT」、「Abscopal 効果」、「免疫チェックポイント阻害薬」