

Local Low -Dose Anti-PD-L1 Antibodies Improve Antitumor Effects in Oral Squamous Cell Carcinoma

町田 東子

論文内容の要旨

近年、がん免疫療法が、頭頸部癌再発・転移性症例に対し高い効果を上げている。しかし、全身投与が必要であり、腫瘍細胞以外を認識して攻撃するT細胞の活性化による免疫関連有害事象が発生し、問題視されている。そのため抗体薬の投与量を減らし、その発生を減少させることが課題となっている。本研究では、担癌マウスの腫瘍に抗 Programmed cell Death ligand 1 (PD-L1) 抗体を全身投与した群と低用量を局所投与した群で、抗腫瘍効果、腫瘍の免疫組織学的環境について比較検討した。マウス口腔扁平上皮癌細胞株 (Sq-1979) を使用し、投与薬剤としてマウス抗 PD-L1 抗体を使用した。Sq-1979 細胞株をマウスの背部へ移植し、抗 PD-L1 抗体 (200 μ g/body) を全身通常量投与群として腹腔内投与し、その 1/10 量 (20 μ g/body) を局所低用量投与群として腫瘍に局所投与した。抗 PD-L1 抗体は 3 日毎に 4 回投与し、投与開始 21 日後に腫瘍縮小率と抗腫瘍効果を検討した。さらに、抗 PD-L1 抗体薬投与終了後に増殖した腫瘍を切除し、PD-L1, PD-1, CD8, Perforin および Granzyme B の発現を免疫組織化学染色ならびに real time PCR 法にて比較検討した。また、蛍光免疫染色にて CD25 と Foxp3 を確認し、腫瘍内の制御性 T 細胞 (Treg) 発現を比較検討した。結果を以下に示す。

1. 局所低用量投与群と全身通常量投与群は、いずれも Control 群と比較して有意に抗腫瘍効果を認めた。局所低用量投与群と全身通常量投与群間の抗腫瘍効果は同程度であった。
2. Control 群、局所低用量投与群、全身通常量投与群間で体重変動に差異は認めなかった。
3. 腫瘍内の Perforin と Granzyme B の発現は、局所低用量群で有意に高く認められた。
4. Treg は、Control 群と比較し、局所低用量投与群と全身通常量投与群で少ない傾向が確認された。

以上から、抗 PD-L1 抗体の局所低用量投与は、全身通常量投与と同程度の抗腫瘍効果を示し、口腔扁平上皮癌における局所低用量投与が有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、マウス口腔扁平上皮癌細胞株に対し、抗 PD-L1 抗体の局所低用量投与と全身通常量投与との抗腫瘍効果について比較検討を行ったものである。その結果、抗 PD-L1 抗体の局所低用量投与は、全身投与の 1/10 量で、全身通常量投与と同等の抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。本研究は、口腔扁平上皮癌のさらなる治療選択肢の確立につながる知見であり、歯学に寄与するところが多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主査 大越 章吾
副査 岡田 康男
副査 小椋 一郎

最終試験の結果の要旨

町田東子に対する最終試験は、主査 大越 章吾教授、副査 岡田 康男教授、副査 小椋 一郎教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。