

26F-am02S

免疫チェックポイント阻害剤感受性 / 耐性モデルにおける PD-1/PD-L1 発現量の相関性に関する検討

○照井 亜佑¹, 畠山 浩人¹, 樋坂 章博¹ (¹千葉大院薬)

【目的】免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体ニボルマブは進行がんでも治療効果を示すが、奏効率が 2~3 割程度と低い。標的分子である PD-1 やそのリガンドである PD-L1 を発現する患者でも奏効率は 4 割程度にとどまるのに対し、発現のない患者でも奏効率が報告されており、PD-1/PD-L1 発現量以外の、効果を予測するバイオマーカーの同定や薬効メカニズムの解明が望まれている。しかし担癌モデル動物においても免疫チェックポイント阻害剤の感受性や耐性の分類については明確な情報がなく、詳細な解明は進んでいない。そこで本研究では、免疫チェックポイント阻害剤の薬効メカニズム解明を指向しつつ、PD-1/PD-L1 発現量と治療効果の相関の検討に加え、感受性、耐性モデルの分類を行なった。

【方法】マウスがん細胞 9 種類を用い、*in vitro* 培養細胞あるいはマウスに皮下移植し一定期間後に摘出した *in vivo* 腫瘍組織中の PD-L1、および PD-1 の遺伝子発現を Real-time PCR で測定した。腫瘍組織中の PD-L1 低発現、中発現、高発現の担癌モデルマウスに抗 PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体を投与し、抗腫瘍効果の感受性と PD-1/PD-L1 発現量の相関性を検討した。

【結果・考察】*in vitro* 細胞と *in vivo* 腫瘍組織中の PD-L1 の遺伝子発現量に相関を認めなかった。これは PD-L1 発現が腫瘍環境に依存することを示唆している。一方 *in vivo* における PD-1 と PD-L1 の発現は良好に相関した。PD-1/PD-L1 高発現モデルと低発現モデルでは PD-1/PD-L1 抗体による治療効果が乏しかったのに対し、中発現モデルでは腫瘍増殖抑制効果が認められた。以上より、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果は PD-1/PD-L1 発現量に単純には依存せず、本研究により感受性、耐性モデルを規定する要因が存在する可能性が見出された。