

# タラポルフィンを用いた光線力学療法とニボルマブの併用療法 のメカニズムの解明と臨床での有効性の検討

名古屋市立大学大学院医

消化器・代謝内科学・助教

田中 守

名古屋市立大学大学院医

消化器・代謝内科学・准教授

久保田 英嗣

名古屋市立大学大学院医

消化器・代謝内科学・助教

西江 裕忠

## 1. 研究の背景・目的

超高齢化社会を迎えるわが国において低侵襲な癌治療法の開発が望まれるが、この観点から注目を集めているのが光線力学療法(Photodynamic Therapy, PDT)である。PDTとは、腫瘍親和性光感受性物質が癌組織や腫瘍血管に特異的に集積する特性を利用し、光感受性物質の集積した癌組織に特定波長の光線を照射し、一重項酸素などの活性酸素の惹起で癌細胞のみを選択的に破壊する治療法である。1996年にポルフィマーナトリウムとエキシマダイレーザーの組み合わせで承認されたが、この従来PDTは皮膚光過敏反応、遮光期間、機器の費用とメンテナンスなど、いくつかの欠点を抱えていた。タラポルフィンナトリウムに半導体レーザーを組み合わせた新規PDTは、従来のポルフィマーPDTの欠点を克服し、医師主導治験を経て2015年10月に保険承認された。

近年、腫瘍細胞、抗原提示細胞の免疫原性亢進、特異的細胞障害性T細胞(CTL)免疫誘導が殺腫瘍効果に結び付くという成果が注目されている。PDTにおいても、直接的な殺細胞効果のみではなく、腫瘍免疫増強効果が誘導されることが報告されているがそのメカニズムは不明である。

## 2. 研究の対象ならびに方法

### ① PDT と抗 PD-1 抗体製剤の併用療法の殺細胞メカニズムの解析

各種癌細胞株に光感受性物質を投与し、660nm の LED (LEDR-660DL, Optocode Corporation, Tokyo, Japan) を 16 J/cm<sup>2</sup> 照射し PDT を施行し、WST-8 細胞増殖アッセイによる殺細胞効果を測定した。

### ② PDT による ICD の指標となる DAMPs の発現の検討

PDT 処理した細胞の Calreticulin (CRT) と high mobility group box-1 (HMGB1) を、各々の抗体を用いて FACS Calibur にて解析する。Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay 法にて濃度を定量した。

### ③ Syngeneic 皮下移植腫瘍モデルでの PDT と抗 PD-1 抗体製剤の併用療法の抗腫瘍効果の検討

正常免疫マウス (C57BL/6) の側背部皮下にマウスの大腸癌細胞株 (MC38) を移植し、皮下腫瘍移植モデルを作成し、光感受性物質を尾静脈より投与・レーザー照射 (PDL664、メディカル SG 社製) を行い同日より免疫チェックポイント阻害剤を腹腔内投与し腫瘍体積の経時的変化を測定した。また対側にも腫瘍を作成し非照射の腫瘍の縮小効果についても検討した。

## 3. 研究結果

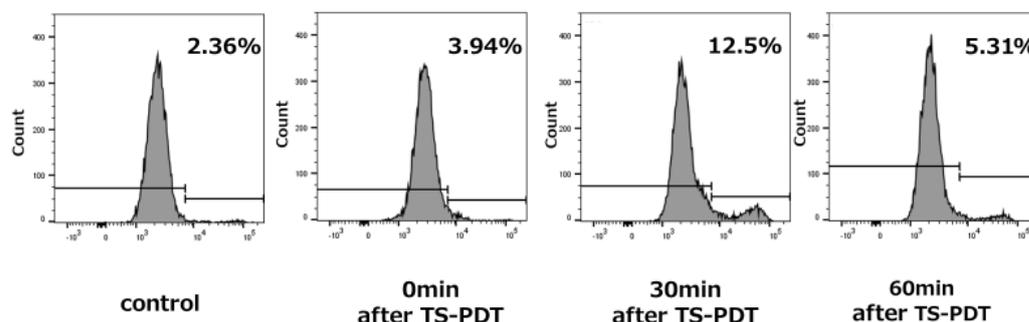
### ① PDT の殺細胞メカニズムの解析

Cancer cell	Colon ca.	Colon ca.	Esophagus ca.
	MC38	HCT116	KYSE30
<b>TS</b>	10.7μM	15.5μM	5.0μM

TS は様々な細胞で同様な殺細胞効果を示した。

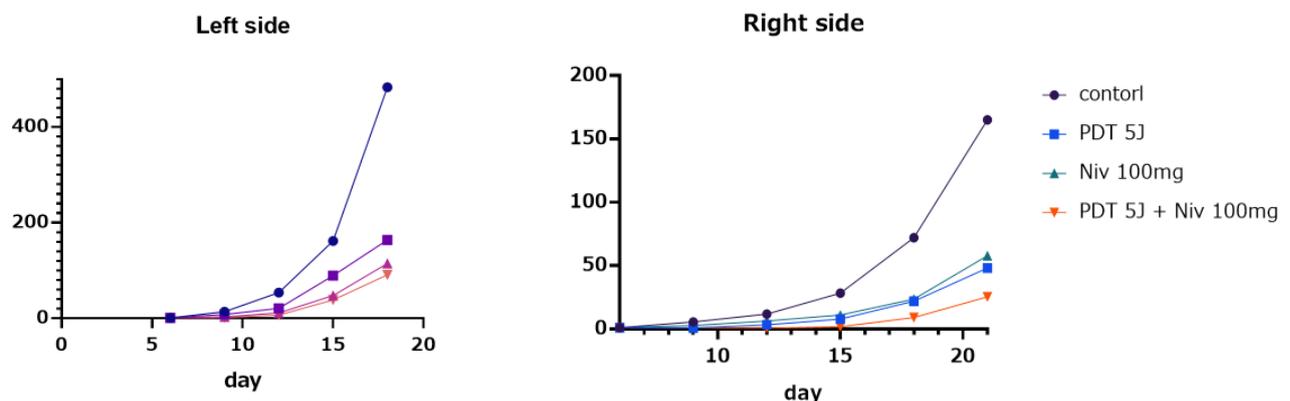
### ② PDT による ICD の指標となる DAMPs の発現の検討

PDT により Calreticulin (CRT) と high mobility group box-1 (HMGB1) が誘導されることを確認した。



③ Syngeneic 皮下移植腫瘍モデルでの PDT と抗 PD-1 抗体製剤の併用療法の抗腫瘍効果の検討

PDT と抗 PD-1 抗体製剤の併用療法は直接治療を施行した左側の腫瘍だけでなく、光線照射をし越していない対側の腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。



#### 4. 考察

TS-PDT により DAMPs の放出が起こり, 直接的な殺細胞効果に加え ICD が誘導されていることが示唆された. TS-PDT は 抗 PD-L1 抗体併用により治療相乗効果を得られることが示唆された。今回の研究は現在論文を作成中であり英文誌への投稿を予定している。また現在がん化学放射線療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道がんを対象とした TS-PDT と Nivolumab の併用療法の安全性と有効性を検討する臨床研究を実施中である。

#### 5. 学会発表

2021/10/2 第80回日本癌学会学術総会

Antitumor immunity enhancement by Photodynamic therapy (PDT) and synergism of PDT and anti PD-1 antibody

Makiko Sasaki, Mamoru Tanaka, Hirotsada Nishie, Hiromi Kataoka

2021/10/22 LASER WEEK IN TOKYO II

タラポルフィン PDT による癌免疫

佐々木 槇子 田中守