

## 血管新生阻害剤の先行投与は抗腫瘍効果を増強する

～腫瘍血管正常化を活かした新たな治療スケジュールを提案～

### ポイント

- ・血管新生阻害剤の先行投与が抗癌剤や免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を高めることを証明。
- ・血管新生阻害剤を先行させた治療スケジュールの開発に貢献。
- ・肺癌患者の予後改善への寄与に期待。

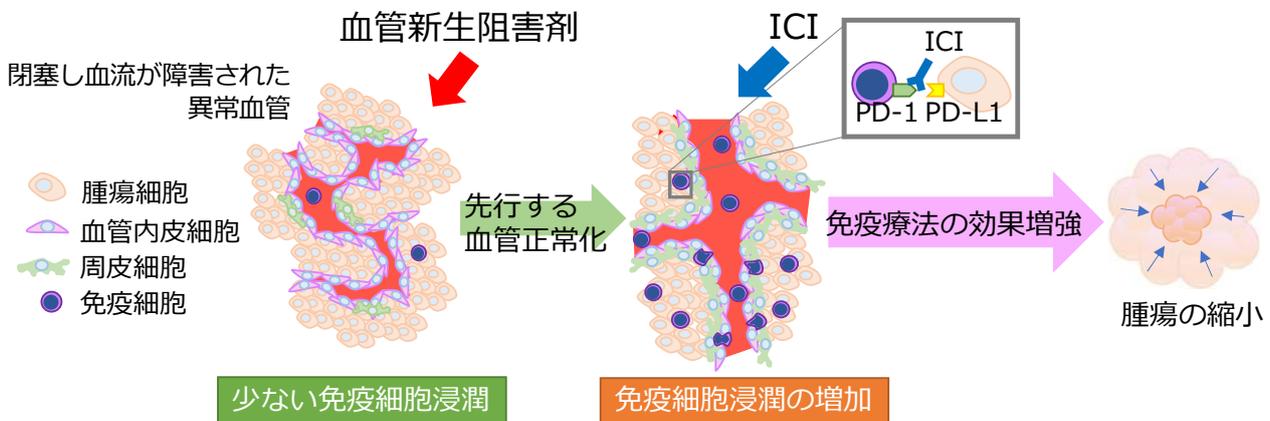
### 概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、間石奈湖助教、同大学院医学研究院の今野 哲教授、榊原 純講師、同大学院医学院博士課程の佐藤峰嘉氏、藤田医科大学医学部（前北海道大学病院）の樋田泰浩教授らの研究グループは、血管新生阻害剤<sup>1</sup>の先行投与が、併用される抗癌剤や免疫チェックポイント阻害剤<sup>2</sup>（以下、ICI）の抗腫瘍効果を増強する可能性を示しました。

肺癌は最も予後不良の癌の一つです。治療には殺細胞性抗癌剤と血管新生阻害剤やICIが併用されます。血管新生阻害剤は、未熟で漏れやすく機能が障害された腫瘍血管を正常化し、腫瘍組織への薬剤や免疫細胞の送達を改善します。ICIは腫瘍組織内に浸潤する免疫細胞の活性を維持する効果があります。しかし、これらの薬剤を併用しても、依然として治療効果は十分ではありません。

研究グループは、血管新生阻害剤による腫瘍血管の正常化には投与後数日かかることを鑑み、血管新生阻害剤を先行投与し、血管が正常化してからICIを投与する方がより大きな治療効果が得られるのではないかと考えました。まず、マウス肺癌モデルを用いて血管新生阻害剤を投与し、血管の正常化に伴う腫瘍組織低酸素と免疫細胞浸潤の改善には3日間かかることを見出しました。そこで血管新生阻害剤投与3日後に抗癌剤パクリタキセルとICIを投与したところ、同時投与よりも抗腫瘍効果が大きくなることが分かりました。本研究により、血管正常化後に免疫チェックポイント阻害剤や抗癌剤による治療を行うことがより効果的であることが示唆されました。

なお、本研究結果は2023年2月19日（日）、*Cancer Medicine* 誌にオンライン公開されました。



本研究の成果の概要図

## 【背景】

肺癌は最も予後不良で罹患者数の多い悪性疾患です。近年、進行期肺癌の治療には殺細胞性抗癌剤、免疫チェックポイント阻害剤（以下、ICI）や血管新生阻害剤が併用されていますが、患者予後の十分な改善には至っていません。

腫瘍血管は血管新生因子 VEGF<sup>\*3</sup> の影響を受けるため、漏れやすく、強く屈曲しているなど異常な構造を取ります。そのため、薬剤や免疫細胞の癌組織内への送達が不十分となることが知られています。血管新生阻害剤はこのような血管を機能的なものに正常化し、抗癌剤や免疫療法の効果を増強しますが、血管新生阻害剤による血管正常化には数日を要し、しかも一過性であることが動物モデルなどから明らかになっています。しかし、実際の臨床では抗癌剤や ICI との併用療法において血管新生阻害剤は同日に投与されています。研究グループは血管新生阻害剤を併用薬剤に先んじて数日前に投与し、血管を正常化させてから併用薬剤を投与する方が抗癌剤や ICI の効果が高くなるのではないかと考えました。

そこで研究グループは、マウス肺癌モデルを用いて、血管新生阻害剤の先行投与により血管正常化を先に誘導することが免疫療法の効果増強に繋がるのかどうかについて検討しました。

## 【研究手法】

肺癌担がんマウスに、血管新生阻害剤としてマウス抗 VEGFR2（血管内皮成長因子受容体 2）抗体を腹腔内投与し、血管正常化が起こるタイミングを組織学的に検討しました。次に、マウス抗 PD-1 抗体（ICI の一種）と抗癌剤パクリタキセルを用いた治療時に血管新生阻害剤を同日投与あるいは先行投与し、抗腫瘍効果を比較検討しました。

## 【研究成果】

血管新生阻害剤投与 3 日後の腫瘍において、周皮細胞による被覆が見られる血管が増加し（図 1）、組織内低酸素領域が縮小し、血管の正常化により血流が改善したことが示唆されました（図 2）。また、腫瘍細胞を殺傷する細胞障害性 T 細胞も投与 3 日後に増加する傾向がありました（図 3）。ICI とパクリタキセルとの併用治療実験において、血管新生阻害剤同日投与よりも、3 日前に先行投与されたグループで、より大きな腫瘍増殖抑制効果が得られました（図 4）。

## 【今後への期待】

今回、血管新生阻害剤の先行投与が肺癌免疫療法の治療効果を増強することが明らかになりました。これらのことより、同じ治療薬、投与量であっても血管正常化効果を十分に活かした投与スケジュールを考慮することで、より大きな治療効果を得られる可能性が示されました。今後、免疫療法に対する血管新生阻害剤の先行投与の有用性が臨床試験により検証され、実用化されることで、肺癌患者の予後改善に寄与するものと考えられます。

## 論文情報

論文名 Angiogenic inhibitor pre-administration improves therapeutic effects of immunotherapy (血管新生阻害剤先行投与が免疫療法の治療効果を改善する)

著者名 佐藤峰嘉<sup>1</sup>、間石奈湖<sup>2</sup>、樋田泰浩<sup>4,6</sup>、松田 彩<sup>2</sup>、Mohammad Towfik Alam<sup>2</sup>、榊原 純<sup>3</sup>、Jin-Min Nam<sup>5</sup>、小野寺康仁<sup>5</sup>、今野 哲<sup>3</sup>、樋田京子<sup>2</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院医学院、<sup>2</sup>北海道大学大学院歯学研究院、<sup>3</sup>北海道大学大学院医学研究院、<sup>4</sup>藤田医科大学医学部、<sup>5</sup>北海道大学大学院医学研究院 医理工学グローバルセンター、<sup>6</sup>北海道大学病院)

雑誌名 Cancer Medicine (腫瘍学の専門誌)

DOI 10.1002/cam4.5696

公表日 2023年2月19日(日)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子(ひだきょうこ)

TEL 011-706-4236 FAX 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

URL <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

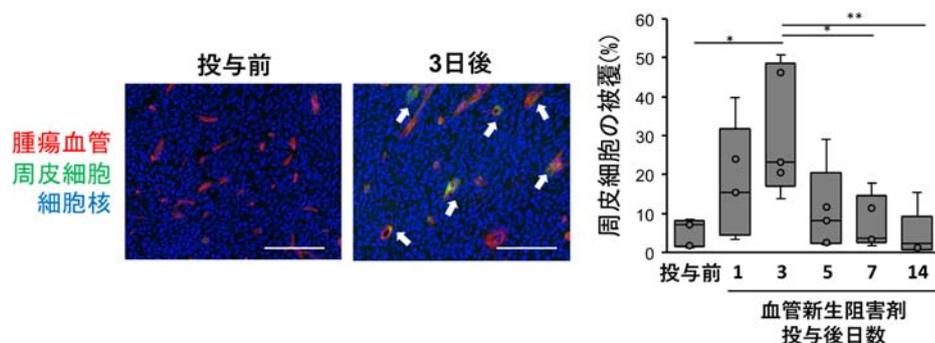


図1. 血管新生阻害剤投与3日後に周皮細胞による血管の被覆が最大となることを示す。

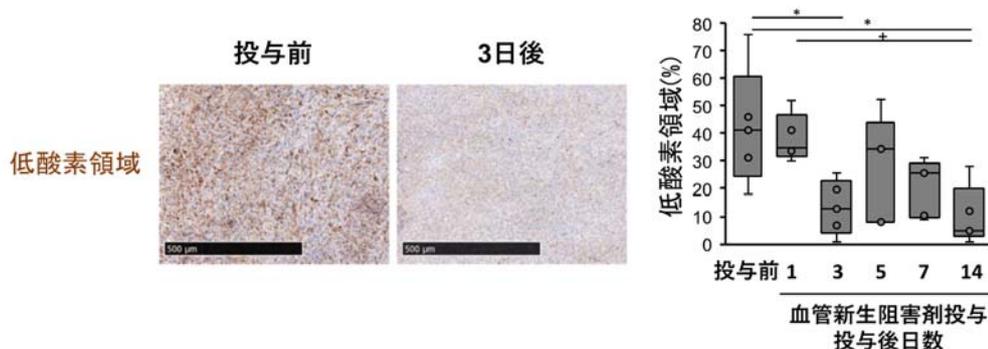


図2. 血管新生阻害剤投与3日後に低酸素領域が縮小することを示す。

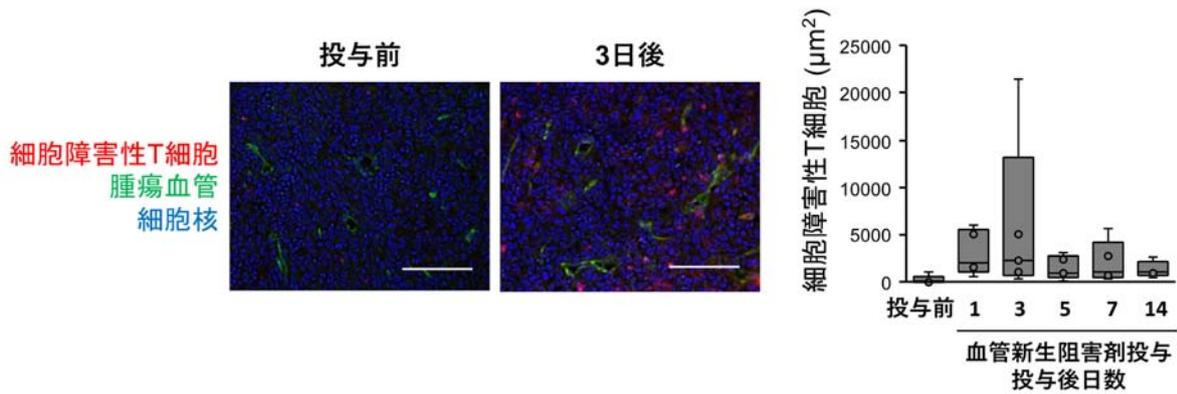


図 3. 血管新生阻害剤投与 3 日後に免疫細胞（細胞障害性 T 細胞）が増加することを示す。

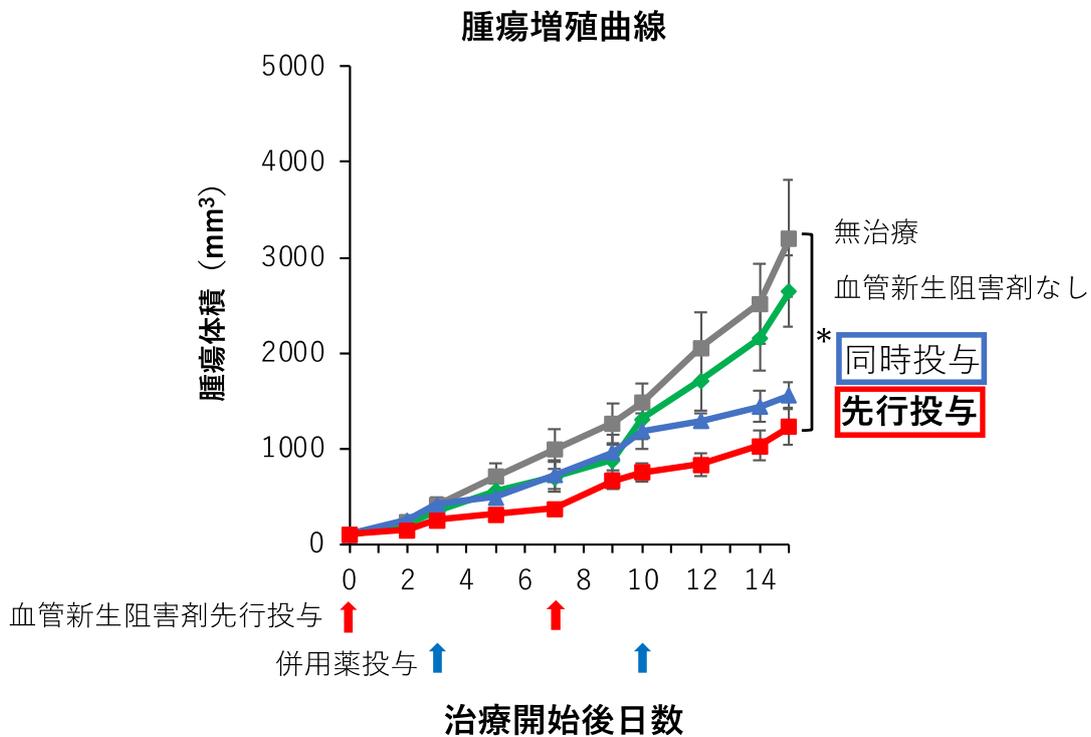


図 4. 血管新生阻害剤の先行投与が腫瘍増殖抑制効果を増強させることを示す。

#### 【用語解説】

- \*1 血管新生阻害剤 … がん栄養や酸素を運ぶ新生血管を標的とする治療薬。VEGF シグナル阻害剤ががん治療に用いられている。
- \*2 免疫チェックポイント阻害剤 … がん細胞を攻撃する免疫細胞の働きが抑制されずに増強される作用をもつ治療薬。
- \*3 血管新生因子 VEGF … 血管内皮細胞増殖因子。がん細胞などから産生され、血管を新しく形成するように血管内皮細胞に作用する。また、血管が漏れやすくなるような作用も併せ持つ。