

腫瘍最前線レポート - 第71回

～筆者から一言～

今回は血管肉腫に関する免疫療法に関してです。血管肉腫は一般的に、皮膚を除いてどこの部位に発生しても悪性度が高く高率で転移をおこします。脾臓摘出と抗がん剤（ドキソルビシンベースのプロトコール）を併用しても平均生存期間は大体6-9ヶ月です。メトロニック療法やチロシンキナーゼ阻害剤であるパラディアなども検討されてきましたが、6ヶ月の生存期間の壁を打ち破ることができていないのが現状です（過去の腫瘍最前線レポート参照）。血管肉腫に対しては、今回や第25回での報告（eBAT）を含め、新薬や免疫療法が試されていますので、今後の研究に期待しています。

転移性血管肉腫に対する自己移植がんワクチンの効果：予備試験

BMC Vet Res. 2020 Nov 18;16(1):447. doi: 10.1186/s12917-020-02675-y.

Evaluation of an autologous cancer vaccine for the treatment of metastatic canine hemangiosarcoma: a preliminary study

Michael D Lucroy, Ryan M Clauson, Mark A Suckow, Ferris El-Tayyeb, Ashley Kalinauskas

背景：犬の血管肉腫（HSA）は多能性の骨髄由来幹細胞に由来するアグレッシブな癌である。外科的切除後の補助療法としてアントラサイクリン系抗がん剤が主に用いられるが、生存期間の延長はわずかであり、また副作用の心配も伴う。MIM-SIS をアジュバントとした自家がんワクチンは抗がん剤と比べ副作用を抑えつつ生存期間を延長することができるかもしれない。

結果：DH82 犬単球様培養細胞を用い、HSA の犬 13 例より採取された自家がんワクチンの MHC-II の細胞表面発現は単一染色細胞で 20.0-60.4%、CD80 の細胞表面発現は単一染色細胞で 23.7-45.9%、MHC-II/CD80 の細胞表面発現は二重染色細胞で 7.2-20.1% 増加した。自家がんワクチンは培地のみと比べ、平均で 48 倍の MHC-II と CD80 発現増加が認められた（MHC-II + CD80 + 細胞：12.19 ± 3.70% vs 0.25 ± 0.06%; $p < 0.001$ ）。自家がんワクチンの治療を受けた症例の全生存期間の中央値は 142 日（61-373 日）であった。自家がんワクチンおよび最大耐量（MTD）の抗がん剤の治療を受けた症例は、外科的手術のみの症例と比べ有意に生存期間が長かった（ $p < 0.001$ ）。自家がんワクチンの治療を受けた症例の 1 年生存率は 12.5% であり、外科的手術のみおよび MTD の抗がん剤治療を受けた症例では 0% であった。自家がんワクチンの治療を受けたいずれの犬でも、副作用は認められなかった。

結論：自家がんワクチンによる補助療法は、単球由来の培養細胞において MHC-II と CD80 の発現を増強した。MHC-II と CD80 は免疫応答の誘発に重要な役割を担う分子であり、外科手術のみの症例とくらべ、転移性 HSA（ステージ III）症例の生存期間延長につながる。自家がんワクチンを受けた症例は、MTD の抗がん剤治療を受けた症例の生存期間と同様であり、副作用は認められなかった。自家がんワクチンは効果的な個別化した免疫療法として、HSA に対し補助的抗がん剤治療を希望しない飼い主にとって魅力的なオプションである。

Background: Canine hemangiosarcoma (HSA) is an aggressive cancer arising from multipotential bone marrow-derived stem cells. Anthracycline chemotherapy drugs have been the mainstay adjuvant chemotherapy following surgery with only modest improvement in survival and an attendant risk for adverse events. Immunotherapy, using a whole cell autologous cancer vaccine adjuvanted with MIM-SIS, may improve outcomes for dogs with HSA with a lower risk for adverse events compared with chemotherapy.

Results: In cultured DH82 canine monocyte-like cells, autologous cancer vaccines prepared from 13 dogs with HSA increased MHC-II surface expression ranging from 20.0-60.4% on single-stained cells, CD80 surface expression ranging from 23.7-45.9% on single-stained cells, and MHC-II/CD80 surface expression ranging from 7.2-20.1% on double-stained cells. Autologous cancer vaccines were able to, on average, stimulate an up-regulation of MHC-II and CD80 by 48-fold as compared to media only (MHC-II + CD80 + cells: 12.19 ± 3.70% vs. 0.25 ± 0.06%; $p < 0.001$). The overall median survival time for dogs treated with the autologous cancer vaccine was 142 days (range, 61 to 373 days). Dogs treated with the autologous cancer vaccine or maximum tolerated dose (MTD) chemotherapy had significantly ($P < 0.001$) longer survival than

dogs treated with surgery alone. The 1-year survival rate was 12.5% for dogs treated with the autologous cancer vaccine, and 0% for dogs treated with surgery alone or MTD chemotherapy. No adverse events were observed in the dogs treated with the autologous cancer vaccine.

Conclusions: The adjuvanted autologous cancer vaccine is capable of up-regulating MHC-II and CD80 in cultured canine monocyte-derived cells, which are important stimulatory molecules in generating an immune response and improves survival time in dogs with metastatic (stage III) HSA when compared to surgical treatment alone. Autologous cancer vaccine-treated dogs had survival similar to those dogs treated with MTD chemotherapy without any observed adverse events. This autologous cancer vaccine represents an effective form of individualized immunotherapy that is an appealing option for dog owners not wanting to pursue adjuvant chemotherapy for HSA.