

【背景】胎盤成長因子 (PIGF) は VEGF family に帰属し、主要な悪性腫瘍においてその発現が上昇するため、**potential target** として注目されている。現在では、進行性淡明腎細胞癌に対しては分子標的薬が中心的な役割を果たしている。特にチロシンキナーゼ阻害薬、mTOR 阻害薬が治療アルゴリズムの中心を担っている。その使用法は大規模臨床試験により確率され治療効果も改善傾向にあるが、依然として治療抵抗性腎癌を克服できていない現状がある。今回、我々は淡明腎細胞癌に対する抗胎盤成長因子モノクローナル抗体の抗腫瘍効果とその役割をヌードマウスにヒト腎細胞癌を異種移植し検討を行った。

【方法】淡明腎細胞癌の細胞株 (A498、786O、Caki1、SN12C) を生後 6~8 週のヌードマウスにそれぞれ異種移植し、平均腫瘍径が 200~300mm³ まで腫瘍が成長するのを確認後、3 種類の用量で抗胎盤成長因子モノクローナル抗体 (TB403) または抗ヒト IgE モノクローナル抗体 (コントロール群) を週 1 回、4 週間の腹腔内投与を行った。週に 2 回腫瘍径を、週に 1 回体重測定を行った。5 週後、異種移植片は切除し免疫組織染色による新生血管を評価した。凍結切片から RNA を抽出しマイクロアレイと Angiogenesis PCR array による Gene expression profiling にて遺伝子発現の変化を評価した。マウス血清を用いて血管新生に関与するヒト、マウス VEGF やヒト、マウス PIGF なども ELISA 法を用い測定した。スニチニブ抵抗性淡明腎細胞癌に対して TB403 の抗腫瘍、抗血管新生効果についても同様に検討を行った。

【結果】TB403 の投与による腫瘍縮小率はコントロール群と比較し全ての細胞株において統計学的有意差は認められなかった。スニチニブ抵抗性腫瘍に対しても抗腫瘍効果は認められなかった。血清マウス PIGF に関しては有意差を持って TB403 の投与量と相関し増加傾向を示した。体重減少などの有害事象は認められなかった。CD31 免疫組織染色を行ったが有意な vessel density の減少はなかった。マイクロアレイにおいてはマクロファージなどの免疫応答を誘導する因子の変化が確認された。異種移植をしていないマウスに TB403 を投与すると有意差を持って血清マウス PIGF が濃度依存性に増加を示した。

【総括】今回の実験モデルでは抗 PIGF 抗体は淡明腎細胞癌に対して抗腫瘍効果または抗血管新生効果は認められなかった。包括的な腫瘍効果は示さないと推察されるが、特定の腫瘍、特に治療抵抗性腫瘍は血漿中 PIGF とその受容体の発現が上昇している報告が散見されているのでスニチニブ抵抗性腎細胞癌などに対する検討も必要である。本研究でもマクロファージなどを賦活化させる免疫応答に関与する遺伝子の過剰発現が確認されており腫瘍周囲の間質細胞が PIGF の過剰発現を促すことにより血管新生、腫瘍新生に寄与していることが推察される。