

**【目的】** 胸膜中皮腫は、稀少ながん種の 1 つであり、薬物療法における治療選択肢が非常に少ない。その中で、PD-1 阻害剤と CTLA-4 阻害剤の併用療法や、化学療法と PD-L1 阻害剤の併用療法の一定の治療効果が報告され、がん免疫療法が他のがん種同様期待されているものの、その治療効果は限定的であり、予後延長にさらに寄与する治療法の開発が望まれる。本研究では、がん免疫療法の効果を増強する薬剤として、DNA 修復機構阻害剤に着目し研究を行った。

**【方法】** ヒト胸膜中皮腫細胞株である H2052、H2452、Meso-1、Meso-4 を使用した。in vitro の実験として、細胞増殖 assay (MTT assay)、Apoptosis assay (Annexin V、DAPI を用いた flowcytometry 法)、Western blotting 法、real time PCR 法を用いて検討を行った。

**【結果】** DNA 修復機構阻害剤である、ATR 阻害剤、ATM 阻害剤、WEE1 阻害剤、CHK1 阻害剤を用いて、MTT assay にて各薬剤の胸膜中皮腫細胞株に対する効果を検討した。その中で、WEE1 阻害剤、CHK1 阻害剤が低濃度で有効性を示すことを発見した。このうち CHK1 阻害剤である Prexasertib は、胸膜中皮腫細胞株に対して、Cisplatin よりも低濃度で強い細胞増殖抑制効果を示し、濃度依存性に Apoptosis を誘導することが確認された。加えて、Prexasertib の投与により STING 経路が活性化され、Type 1 インターフェロンの発現が上昇し、PD-L1 の発現も増加することが示唆された。これらの結果から、Prexasertib ががん免疫賦活を促進し、直接的な抗腫瘍効果だけでなく、がん免疫微小環境にも影響を与えることを示唆された。今後は、in vivo の検討や PD-1 阻害剤との併用効果について検討を進めることとした。

CHK1 阻害剤が胸膜中皮腫細胞のがん免疫微小環境に与える影響

