

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：82713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2022

課題番号：16K19867

研究課題名（和文）IL-22BP依存性制御性B細胞がアブスコパル効果に及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Investigation of the effect of IL-22BP-dependent regulatory B cells on abscopal effect

研究代表者

氷室 秀知 (Hidetomo, Himuro)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・がんワクチン・免疫センター・
医長

研究者番号：90772567

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：複数の腫瘍病変を有する場合に、その一部の病変のみへの放射線照射が、非照射部の腫瘍においても効果を発揮するといった、アブスコパル効果は、以前より報告されていたが、その詳細な機序は未だ不明な点も多い。最近では、免疫の関与が示唆されている。また、IL-22は生態防御に寄与するサイトカインの一種であり、放射線により誘導され、アブスコパル効果に関与している可能性がある。しかし、我々の生体にはIL-22シグナルを阻害するIL-22BPが存在する。今回、放射線照射によるIL-22BPの挙動を、マウスモデルおよびヒト臨床サンプルを用いて検討したところ、有意な変化は確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療はがんの標準治療として、多くの患者に施行されており、その治療の増感を図るための研究は意義深いものである。アブスコパル効果は、古くからその現象については認識されてはいるものの、いまだ希な現象であり、その発現を効率的に誘導する方法が望まれている。今回、自然免疫に関与するIL22BPについて、アブスコパル効果との関連性について検討したことも、その一助となる研究であり、今後のさらなる検討において意義深いものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The abscopal effect is a phenomenon observed with radiation therapy for malignant tumors. It refers to the beneficial response that occurs in unirradiated tumors when localized tumors are treated with radiation. The detailed mechanisms behind the abscopal effect have not yet been fully elucidated. Recently, it has been suggested that the mechanism is mediated by immunity. IL-22 is one of the cytokines induced by radiation and may be involved in the abscopal effect. However, IL-22BP, which inhibits IL-22 signaling, exists in our bodies. In this study, the role of IL-22BP associated with irradiation was investigated using mouse models and human clinical samples. As a conclusion, no significant changes could be confirmed. Further studies are planned in the future, such as analyzing the correlation between the clinical course and IL22BP in target patients.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線腫瘍 IL22 IL22BP アブスコパル効果

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

遠隔転移のみ放射線照射が、原発巣に効果を発揮するといった、アブスコパル効果は、以前より報告されていたが、その詳細な機序は未だ不明な点も多い。最近では、免疫チェックポイント阻害剤と放射線療法の併用における、制御性T細胞(Treg)が関与したアブスコパル効果の発現増強も報告されている。一方、近年、制御性B細胞(Breg)が Treg の活性化に関与することが示唆されている。

また、IL-22 は生態防御に寄与するサイトカインの一種であり、放射線により誘導される。しかし、我々の生体には IL-22 の作用部位である IL-22 Receptor1 に共通して作用するインターロイキン-22 結合タンパク質 (IL-22BP) が存在している。IL-22BP は IL-22 に結合することで IL-22 シグナルを阻害する分子である。我々は、IL-22BP 欠失マウスを樹立し、IL-22BP が Breg の誘導を抑制する可能性を見出した。よって、放射線照射により誘導された IL-22 による免疫活性が、IL22BP により阻害され、また Breg 抑制を介し、アブスコパル効果の発現に悪影響をしていると仮説した。

2. 研究の目的

IL-22BP 依存性 Breg とアブスコパル効果の関係性を解明し、新規がん治療戦略への足掛かりを模索する事を本研究の目的とする。

3. 研究の方法

[1] 腫瘍移植マウスモデルを用いた検討

腫瘍移植マウスモデルを用いて検討を行った。マウス (C57BL/6) に、腫瘍細胞株 (Lewis lung carcinoma; LLC) を、右大腿部皮下に移植した 2 日後に、左大腿部皮下にも同様に LLC を移植した。移植後 14 日目から 16 日目にかけて、放射線照射 (8Gy x 3 回 (1 日 1 回)) を、右腫瘍部のみに鉛ブロックを用いて局所的に施行した。

継時的に左右 (右:放射線照射部 左:放射線非照射部) の腫瘍体積 (長径×短径²/2) の推移を計測した。(なお、当初は、IL22BP 欠失マウスを用いた検討を施行予定であったが、マウス飼育室の改修工事、実験者の異動に伴い、それらの検討を施行することが困難であったため C57BL/6 マウスのみを用い、検討を継続した。)

[2] マウス腫瘍 RNA を用いた NGS 解析

照射 1 週間後の腫瘍を採取し、腫瘍組織より RNA を精製し、RNA sequencing による解析を施行した。照射部および非照射部の IL22BP、IL22 の発現の変動について検討した。また、放射線照射施行部の腫瘍の遺伝子変化および、非照射部 (アブスコパル効果) の腫瘍の遺伝子変動について網羅的に解析を行った。

[3] 臨床検体を用いた検討

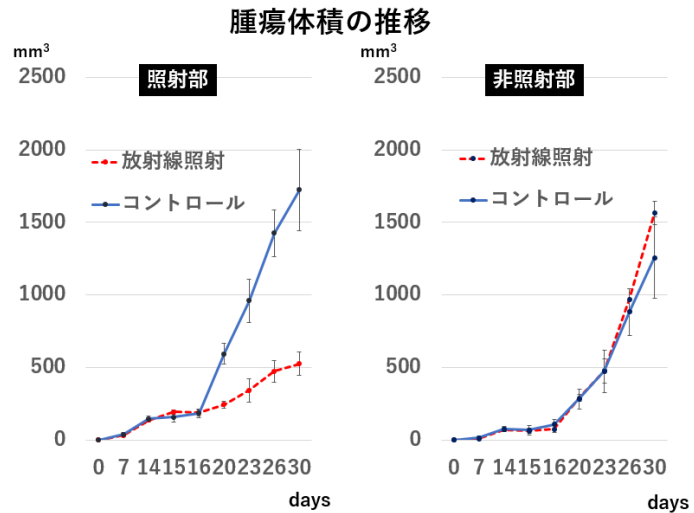
X 線による放射線治療 (n=44)、または重粒子線治療 (n=34) を施行した担癌患者 (肺がん (X 線 n=21 重粒子 n=5)、すい臓がん (X 線 n=23 重粒子 n=18)、肉腫 (重粒子 n=11)) を対象とし、末梢血を継時的に 3 回 (1 回目:照射開始前 2 回目:照射終了時 3 回目:照射終了 1 か月後)

採取した。血漿を分離し、ELISA 法 (enzyme-linked immunosorbent assay) を用い、IL-22BP を測定した。

4. 研究成果

[1] 腫瘍移植マウスモデルを用いた検討

マウスモデルについて 腫瘍体積の推移 放射線照射部においては優位に放射線照射の効果を認めた。しかし、非照射部の腫瘍に関しては有意な変化を認めなかった。腫瘍細胞株や照射のプロトコール (線量、回数、開始時期等) や、併用療法 (免疫チェックポイント阻害剤) 等の検討が必要と推測された。

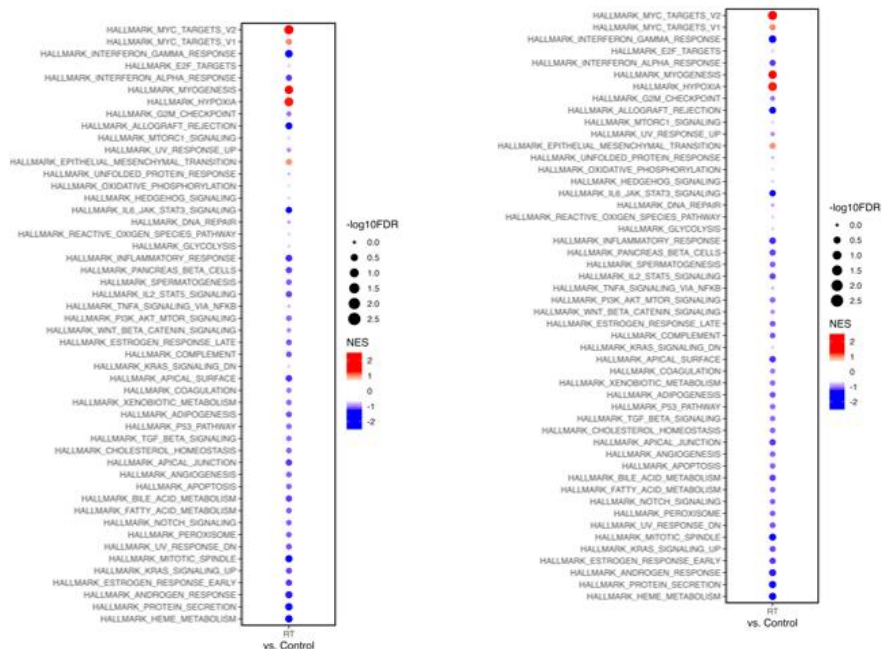


[2] マウス腫瘍 RNA を用いた NGS 解析

マウスの腫瘍組織より精製した RNA を用いた RNA sequencing の結果より、IL22 および IL22BP の発現は、放射線照射部 (右腫瘍) および非照射部 (左腫瘍) とともに変動は認められなかった。

Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) にて、照射部に関してはコントロール群と放射線照射群を比較して、 $FDR \leq 0.05$ を示す gene set が 20 種類が抽出された。(下図参照)

免疫変動をはじめ、既存の報告と相違のない結果となった。一方で、腫瘍非照射部 (左大腿部腫瘍) の遺伝子変動は、コントロール群と放射線照射群で $FDR \leq 0.05$ を示す gene set は明らかなものは認めなかった。腫瘍体積の推移において、アブスコパル効果の発現を認めていないことが一要因であると推測された。

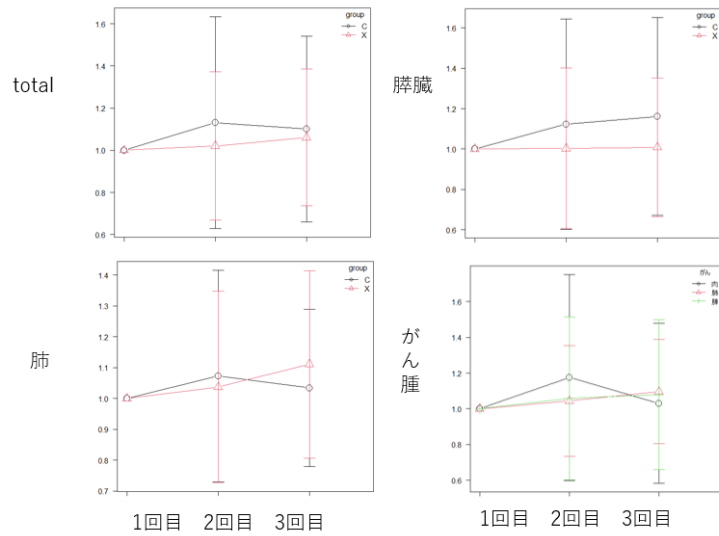


[3]患者血漿を用いた検討

放射線治療および重粒子線治療施行患者の血漿中の IL22BP の継時的な変化としては、有意差を認めなかった。また、疾患や線種による層別化し、比較した場合においても有意差を認めなかった。

大腸がんにおいて、IL22B の発現と予後との関連 (Gastroenterology. 2020 Oct;159(4):1417-1430.) や、IL-22BP が肝転移発症を防 (Front. Oncol., 31 May 2023) ことなどが報告されている。

今後、本検討に用いたサンプルの臨床経過との関連性の検討を継続してすすめていく予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakahara Yoshiro, Matsutani Takaji, Igarashi Yuka, Matsuo Norikazu, Himuro Hidetomo, Saito Haruhiro, Yamada Kouzo, Murotani Kenta, Hoshino Tomoaki, Azuma Koichi, Sasada Tetsuro	4. 巻 なし
2. 論文標題 Clinical significance of peripheral TCR and BCR repertoire diversity in EGFR/ALK wild-type NSCLC treated with anti-PD-1 antibody	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-021-02900-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hidetomo Himuro	4. 巻 未定
2. 論文標題 The Effect of Ozone on Colonic Epithelial Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Kurume Medical Journal	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2739/kurumemedj.MS644002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, Ezaki Y, Sadanaga T, Mizoguchi E.	4. 巻 53(4)
2. 論文標題 Clinical importance of IL-22 cascade in IBD.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 465-474
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-017-1401-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 宮田裕作, 鈴木 弦, 江藤英博, 末藤大明, 村木宏一郎, 氷室秀知, 淡河恵津世, 安陪等思	4. 巻 62(4)
2. 論文標題 食道癌化学放射線療法後に転移性骨腫瘍との鑑別を要した化膿性脊椎炎・脊椎硬膜外膿瘍の1例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 567-570
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 近未智雅, 村木宏一郎, 淡河恵津世, 氷室秀知, 宮田裕作, 服部睦行, 三好寛明, 安陪等思	4. 巻 62(7)
2. 論文標題 放射線単独療法が著効した化学療法抵抗性高齢者メルケル細胞癌の1例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 1001-1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Himuro H. Emiko M. Atsushi M.
2. 発表標題 IL-22 binding protein serves as a regulator to preserve the threshold of beneficial effect played by IL-22 in intestinal inflammation.
3. 学会等名 GI Research Academy 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 氷室秀知, 淡河恵津世, 金子 崇, 宮田裕作, 村木宏一郎, 辻 千代子, 服部睦行, 江藤英博, 安陪等思, 武内正紀, 中島 収, 矢野博久, 鹿毛政義, 有村 健, 菱川良夫
2. 発表標題 血管内浸潤を伴う巨大肝細胞癌に対し陽子線治療を施行した一例
3. 学会等名 第185回日本医学放射線学会九州地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部睦行, 淡河恵津世, 村木宏一郎, 江藤英博, 末藤大明, 金子 崇, 辻 千代子, 宮田裕作, 氷室秀知, 鈴木 弦, 安陪等思, 小野剛治, 梅野博仁
2. 発表標題 久留米大学病院における上咽頭癌に対する化学放射線交替療法の治療成績
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 江藤英博, 村木宏一郎, 服部睦行, 宮田裕作, 氷室秀知, 金子 崇, 未藤大明, 辻 千代子, 淡河恵津世, 安陪等思, 山田一彦, 星野友昭
2. 発表標題 当院における限局期の肺小細胞癌に対する化学放射線療法の治療成績
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口圭輔, 宮田裕作, 淡河恵津世, 氷室秀知, 金子 崇, 村木宏一郎, 服部睦行, 江藤英博, 安陪等思, 清川兼輔
2. 発表標題 前胸部ケロイドに対して放射線単独療法後7年経過した一例
3. 学会等名 第186回日本医学放射線学会九州地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 辻 千代子, 淡河恵津世, 江藤英博, 服部睦行, 村木宏一郎, 宮田裕作, 金子 崇, 氷室秀知, 明田亮輔, 近末智雅, 田中真紀, 安陪等思, 早淵尚文
2. 発表標題 強酸性水使用のため放射線皮膚炎の回復が遅延した一例
3. 学会等名 第15回日本乳癌学会九州地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 明田亮輔, 淡河恵津世, 近末智雅, 氷室秀知, 金子 崇, 宮田裕作, 村木宏一郎, 服部睦行, 江藤英博, 安陪等思, 大塚弘子, 田中真紀, 大畑千佳
2. 発表標題 尋常性乾癬を基礎疾患にもつ乳房温存療法後の皮膚障害
3. 学会等名 第15回日本乳癌学会九州地方会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 氷室秀知 / 笹田哲朗 吉村 清 / 編	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 223
3. 書名 がん免疫ペディア	

1. 著者名 Hidetomo Himuro, Tetsuro Sasada	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ELSEVIER	5. 総ページ数 253
3. 書名 Cancer Vaccines as Immunotherapy of Cancer	

1. 著者名 氷室秀知 / 笹田哲朗	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 114
3. 書名 腫瘍内科 第26巻第1号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------