

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15285

研究課題名(和文) 新しいIPGE2受容体拮抗薬AAT-008を用いた免疫賦活化放射線増感治療の開発

研究課題名(英文) Biological effects of prostaglandin E2-EP4 antagonist (AAT-008) in murine colon cancer in vivo: enhancement of immune response to radiotherapy and potential as a radiosensitizer

研究代表者

眞鍋 良彦 (Manabe, Yoshihiko)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：00769838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：AAT-008という薬剤は痛み止めとして使用できる薬物であるが、がん細胞に対する免疫効果を活性化させることがわかってきた。放射線治療にも免疫を活性化させることが知られていることから、このAAT-008と放射線治療と共に使用することで腫瘍(マウス大腸がん細胞)に対する免疫効果を高め、放射線治療効果を増強するという仮説を立て実験したところ実際に放射線増感作用があった。その作用機序として、腫瘍を攻撃する細胞の活性化や免疫を抑制する細胞を抑制することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療には放射線そのものによる腫瘍へのダメージと、抗腫瘍免疫活性化による効果が期待される。AAT-008は放射線治療と併用することで抗腫瘍免疫をさらに活性化させることが示唆された。この薬剤は人体への投与を前提に作成されているため実臨床応用しやすい利点がある。現在臨床で使用されている化学療法・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬に加えて、新たな選択肢となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：AAT-008 potentially enhances the radiosensitivity of colon cancer cells, apparently by stimulating the immune system against the cancer cells.

研究分野：放射線治療

キーワード：免疫賦活化放射線治療 放射線増感剤 抗腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療はがんに対する主要な治療法の一つであるが、未だに治療抵抗性のがんや進行がん、再発がんに対しては十分な効果がだせない場合もある。殺細胞性の化学療法、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬に加え、放射線治療の効果を高める新たな方法が求められている。

Cyclooxygenase (Cox)-2 の産物である Prostaglandin E2 (PGE2) は、その受容体グループ EP1-4 に結合し G タンパクを介して腫瘍増殖や転移促進に関わることが知られている。近年、実臨床用としてこのうちの EP4 受容体の拮抗薬 AAT-008 が開発された。AAT-008 は CD8+T 細胞の腫瘍への浸潤促進や免疫抑制系の細胞機能を抑制する効果があり、放射線治療 (RT) と組み合わせることでさらなる効果が期待される。

私たちはこれまでに、AAT-008 には放射線増感効果があることを発見した。

2. 研究の目的

本研究ではこれまでの成果をふまえ、放射線治療と AAT-008 投与による免疫担当細胞数への賦活効果を調べ、AAT-008 の放射線治療効果増強の作用機序を解明することが目的である。

3. 研究の方法

AAT-008 のもつ放射線増感効果の作用機序をみるための実験として、大阪大学放射線治療学講座と連携しフローサイトメトリーを施行した。Balb/c マウス 7 週齢の両下肢にマウス大腸がん細胞 CT26WT を 5×10^5 個移植し、長径 5-7 mm まで成長した時点 (day 0) で AAT-008 を 1 日 2 回経口投与開始、day 3 で X 線 9 Gy を右下肢のみに照射する。照射あり/なし + AAT-008 あり/なしの 4 群。day13-19 に腫瘍を摘出しフローサイトメトリーにて細胞傷害性 T 細胞、制御性 T 細胞を

中心に免疫担当細胞の増減を検証した。

4 . 研究成果

AAT008(10mg/kg/day)と放射線 9Gy 照射を組み合わせた群では、放射線照射のみ群と比較して腫瘍中における細胞障害性 T 細胞の増加の傾向がみられた。これの再現性をみるために n を増加させて同様の実験を行うも、残念ながら有意な結果は得られなかった。AAT-008 のもつ免疫賦活化効果を高めるために、投与量を 30mg/kg/day にするとともに、薬剤投与終了後からフローサイトメトリーまでの期間を短く設定した。まずは傾向をつかむため n を少なめに設定(1 群あたり 5 匹)し、実施したところ照射のみ群に比して AAT-008+照射群では制御性 T 細胞の有意な低下をみとめた。また細胞障害性 T 細胞/制御性 T 細胞の比をとると、やはり AAT-008+照射群では高値を示しており、AAT-008 が抗腫瘍免疫を賦活化していることが示唆された。

これらの成果を 2021 年米国放射線腫瘍学会で発表した。国内学会でも発表するとともに、英文論文にまとめ publish された。

(Manabe Y, et al. Biological effects of prostaglandin E2-EP4 antagonist (AAT-008) in murine colon cancer in vivo:enhancement of immune response to radiotherapy and potential as a radiosensitizer. Transl Cancer Res 2023;12(2):351-358)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Manabe Yoshihiko, Takahashi Yutaka, Sugie Chikao, Wang Zhen, Katsuki Shohei, Kondo Takuhito, Murai Taro, Nakashima Masahiro, Takaoka Taiki, Ogawa Kazuhiko, Shibamoto Yuta	4. 巻 12
2. 論文標題 Biological effects of prostaglandin E2-EP4 antagonist (AAT-008) in murine colon cancer in vivo: enhancement of immune response to radiotherapy and potential as a radiosensitizer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 351 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr-22-1857	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 Manabe Yoshihiko, Hashimoto Seiji, Mukouyama Hideki, Shibamoto Yuta	4. 巻 22
2. 論文標題 Stereotactic body radiotherapy using a hydrogel spacer for localized prostate cancer: A dosimetric comparison between tomotherapy with the newly developed tumor tracking system and cyberknife	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13395	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 Manabe Y, Miyakawa A, Kondo T, Yamada Y, Hashimoto S, Ishikura S, Shibamoto Y.	4. 巻 61
2. 論文標題 Stereotactic body radiotherapy using the forward-planned static-port tomotherapy for lung cancer: a novel planning technique with the newly-developed mode	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 993-998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa092.	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 Manabe Yoshihiko, Shibamoto Yuta, Murai Taro, Torii Akira, Niwa Masanari, Kondo Takuhito, Okazaki Dai, Sugie Chikao	4. 巻 -
2. 論文標題 Intensity-modulated radiation therapy for multiple targets with tomotherapy using multiple sets of static ports from different angles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 accepted 3/12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12874	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 Tomita Natsuo, Uchiyama Kaoru, Mizuno Tomoki, Imai Mikiko, Sugie Chikao, Ayakawa Shiho, Niwa Masanari, Matsui Tooru, Otsuka Shinya, Manabe Yoshihiko, Nomura Kento, Kondo Takuhito, Kosaki Katsura, Miyakawa Akifumi, Miyamoto Akihiko, Takemoto Shinya, Kitagawa Yuto, Yasui Takahiro, Shibamoto Yuta	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of advanced radiotherapy techniques and dose intensification on toxicity of salvage radiotherapy after radical prostatectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 e-pub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57056-9	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 Murai Taro, Matsuo Masayuki, Tanaka Hidekazu, Manabe Yoshihiko, Takaoka Taiki, Hachiya Kae, Yamaguchi Takahiro, Otsuka Shinya, Shibamoto Yuta	4. 巻 61
2. 論文標題 Efficacy of herbal medicine TJ-14 for acute radiation-induced enteritis: a multi-institutional prospective Phase II trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 140 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz025	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 MURAI TARO, TAMURA TAKESHI, NAKABAYASHI TADASHI, ITO HIROYA, MANABE YOSHIHIKO, MURATA RUMI, NIWA MASANARI, SHIBAMOTO YUTA	4. 巻 65
2. 論文標題 Clinical Evaluation of Onrad, A New Low-cost Version of TomoTherapy that Uses Only Static Beams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Kurume Medical Journal	6. 最初と最後の頁 129 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2739/kurumemedj.MS654004	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 Takaoka Taiki, Shibamoto Yuta, Murai Taro, Kobayashi Masanori, Sugie Chikao, Manabe Yoshihiko, Kondo Takuhito, Okazaki Dai, Yamada Yuki, Torii Akira	4. 巻 8
2. 論文標題 Helical tomotherapy for chemo refractory multiple liver metastases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 7594 ~ 7602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2651	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 Yamamoto Takaya, Niibe Yuzuru, Yamada Kazunari, Aoki Masahiko, Onishi Hiroshi, Katsui Kuniaki, Dekura Yasuhiro, Nishikawa Atsushi, Manabe Yoshihiko, Yamashita Hideomi, Jingu Keiichi	4. 巻 147
2. 論文標題 Significant reduction of oncologic pulmonary death by local control for pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 86 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2020.03.019	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 NIIBE YUZURU, MANABE YOSHIHIKO(13番目)、他21名.	4. 巻 40
2. 論文標題 Pulmonary Oligometastases Treated by Stereotactic Body Radiation Therapy: A Nationwide Survey of 1,378 Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 393 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13965	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 Manabe Y, Shibamoto Y, Baba F, Yanagi T, Iwata H, Miyakawa A, Murai T, Okuda K	4. 巻 36
2. 論文標題 Definitive radiotherapy for hilar and/or mediastinal lymph node metastases after stereotactic body radiotherapy or surgery for stage I non-small cell lung cancer: 5-year results.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol.	6. 最初と最後の頁 719-725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-0776-6	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 Nakashima M, Sugie C, Wang Z, Kondo T, Manabe Y, Murai T, Shibamoto Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Biological Effects of Continuous Low-Dose-Rate Irradiation in Silkworms and Mice: Growth Promotion and Tumor Transplantability.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dose Response	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1559325818811753	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 Takemoto S, Shibamoto Y, Sugie C, Manabe Y, Yanagi T, Iwata H, Murai T, Ishikura S	4. 巻 60
2. 論文標題 Long-term results of intensity-modulated radiotherapy with three dose-fractionation regimens for localized prostate cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 221-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry089	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 Ogawa M, Kan H, Arai N, Murai T, Manabe Y, Sawada Y, Shibamoto Y.	4. 巻 48
2. 論文標題 Differentiation between malignant and benign musculoskeletal tumors using diffusion kurtosis imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Skeletal Radiol.	6. 最初と最後の頁 285-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00256-018-2946-0	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 Maemoto H, Ariga T, Kusada T, Heianna J, Manabe Y, Miyakawa A, Nakachi S, Morishima S, Iraha S, Ganaha F, Masuzaki H, Murayama S	4. 巻 49
2. 論文標題 Radiation-induced dermatitis after administration of mogamulizumab for adult T-cell leukaemia/lymphoma: a multi-institutional retrospective study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 153-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy172	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 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 眞鍋良彦、高橋 豊、杉江愛生、王 禎、勝木翔平、近藤拓人、村井太郎、中島雅大、高岡大樹、小川和彦、芝本雄太
2. 発表標題 PGE2-EP4受容体拮抗薬AAT-008による放射線増感効果
3. 学会等名 第196回 日本医学放射線学会九州地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 眞鍋良彦、高橋 豊、杉江愛生、王 禎、勝木翔平、近藤拓人、村井太郎、中島雅大、高岡大樹、小川和彦、芝本雄太
2. 発表標題 PGE2-EP4受容体拮抗薬AAT-008による放射線増感効果
3. 学会等名 第17回中部放射線治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshihiko Manabe, Yutaka Takahashi, Chikao Sugie, Zhen Wang, Taro Murai, Masahiro Nakashima, Kazuhiko Ogawa, Yuta Shibamoto
2. 発表標題 Biological effects of prostagrandin E2-EP4 antagonist (AAT-008): enhancement of immunoresponse to radiotherapy and a potential as a radiosensitizer
3. 学会等名 ASTRO 2021 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihiko Manabe, Akifumi Miyakawa, Takuhito Kondo, Yuki Yamada, Seiji Hashimoto, Yuta Shibamoto
2. 発表標題 Stereotactic body radiotherapy using the newly-developed forward-planned static-port tomotherapy for lung cancer
3. 学会等名 ASTRO 61th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabe Y, Takahashi T, Sugie C, Wang Z, Murai T, Nakashima M, Okumura T, Ogawa K, Shibamoto Y
2. 発表標題 Biological effects of prostagrandin E2-EP4 antagonist (AAT-008) : enhancement of immunoresponse to radiotherapy and a potential as a radiosensitizer
3. 学会等名 International Society of Radiation Neurobiology 9th meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabe Y, Shibamoto S, Torii A, Niwa M, Kondo T, Okazaki D, Murai T, Sugie C
2. 発表標題 Intensity modulated radiation therapy for multiple targets with a static-port tomotherapy using a pseudo dynamic-jaw and dynamic-couch technique
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology 2018 Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------