

令和 5 年 5 月 11 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08109

研究課題名（和文）がん免疫治療における免疫細胞追跡のためのイメージング技術基盤の確立

研究課題名（英文）Establishment of Imaging Technology Platform for Immunological Cell Tracking in Cancer Immunotherapy

研究代表者

佐々木 崇了（SASAKI, Takanori）

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：10461253

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）：がん免疫治療の細胞追跡評価のプラットフォーム技術を確立するためにイメージングプローブとして使用できる細胞PETプローブを開発した。Zr-89を用いて数種類の免疫細胞を放射性標識し、比放射能と細胞機能の最適化をおこない、大腸がん、乳がん、リンパ腫の動物モデルで、免疫治療の効果と腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の数を評価し、細胞PETプローブの有用性を検討した。放射エネルギーを用いて免疫細胞の腫瘍やその他臓器への分布を定量的に可視化することができた。免疫細胞PETプローブ化技術を開発により、TILの浸潤を可視化し、かつ定量的に評価することで、免疫治療の効果の評価するプラットフォーム技術を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はがん免疫治療において免疫細胞に放射性同位元素を直接標識することでPETプローブとし、治療効果をTILの可視化として検出することができた初めての研究である。また我々が用いた標識方法は細胞種に依存せず汎用な細胞へ応用可能であることも証明できた。これらの学術的意義は高く、今後さまざまな細胞動態の可視化による疾患メカニズムの解明が期待できる。さらにこの技術は臨床に用いられるPETイメージング技術を用いており、治療効果判定などに使用できる可能性も秘めており社会的意義が高い。

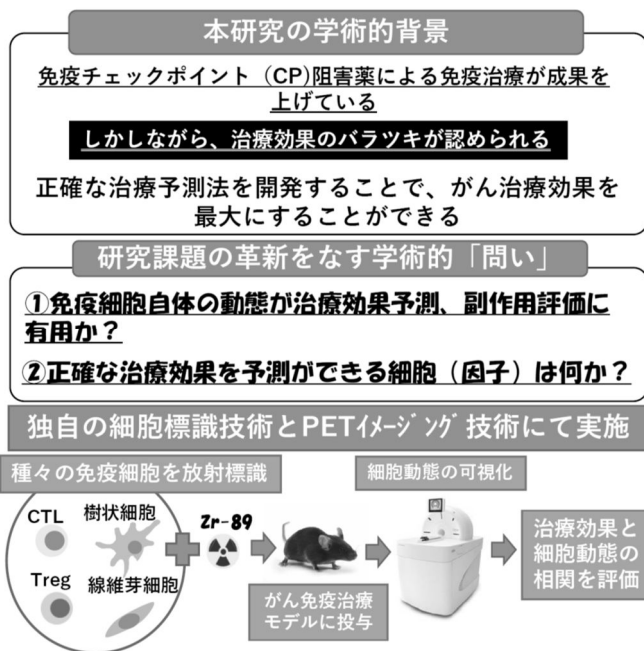
研究成果の概要（英文）：We have developed a cell PET probe that can be used as an imaging probe to establish a platform technology for evaluating the tracking of cancer immunotherapy and cell therapy. We directly labeled several types of immune cells with a radioactive isotope, Zr-89, and optimized the specific radioactivity and cell function. Using these cell probes, we evaluated the effectiveness of immunotherapy and the number of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in animal models of colon cancer, breast cancer, and lymphoma, and examined the usefulness of the cell PET probe. Using the radioactive energy, we were able to quantitatively visualize the distribution of immune cells in tumors and other organs. By visualizing and quantitatively evaluating TIL infiltration with the developed cell PET probe technology, we established a platform technology for evaluating the effectiveness of immunotherapy.

研究分野：放射線医学、獣医学

キーワード：PET Zr-89 がん免疫治療

1. 研究開始当初の背景

近年、がん細胞は、T細胞に発現する免疫チェックポイント (CP) 分子と呼ばれる因子を利用して、免疫システムから逃避していることが明らかにされ、この分子またはそのリガンドに対する阻害抗体を投与することで、免疫細胞が再活性化することが実験で証明された。これにより患者自身の免疫応答によりがん治療が可能であることが示された。それ以来、数多くの免疫 CP 阻害薬が開発されている。臨床での使用が承認された抗体医薬品である抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体は、その臨床応用が進み、長期奏効するなど、従来の化学療法や分子標的療法では見られなかった効果が報告されている。しかしながら、効果が証明され標準治療となっている免疫療法についても、すべての症例に効果があるわけではなく、一定の割合の症例に効果があることが明らかになってきた。さらに、一定の頻度で、間質性肺障害や肝炎などの重篤な副作用が起こることも知られている。近年では治療効果や予後を予測する診断法を開発するために、バイオマーカーとなる遺伝子やタンパク質により、治療効果判定をする研究がすすめられている。より精度の高い治療効果判定を実現させるために、申請者はがん免疫治療の効果の根源である免疫細胞の動態に着目している。がん免疫療法において、キープレイヤーとなる免疫細胞は必ず、治療効果とともに遊走や腫瘍内浸潤を行っていると考えられ、それらの動態を正確にとらえることができれば、精度の高い治療効果および副作用の予測につながるはずである。したがって、本研究における学術的「問い」は「免疫細胞の動態が治療効果および副作用評価に应用可能であるか、どの細胞種がもっとも正確にそれらの判定をできるか?、である。」



2. 研究の目的

本研究の目的は「免疫 CP 阻害薬における治療効果と副作用を正確に予測する画期的な診断技術の開発および、それらを可能にする細胞追跡イメージング技術の基盤整備」である。特に腫瘍体積などの形態学的治療効果判定ではなく、免疫 CP 阻害薬における治療効果の根源である免疫担当細胞自体を診断薬として開発する例は世界初である。もっとも治療効果を反映する因子である免疫細胞そのものを放射線標識し、生体イメージング技術をもちいた細胞の全身動態データをもとに画期的な治療効果判定技術を開発する。

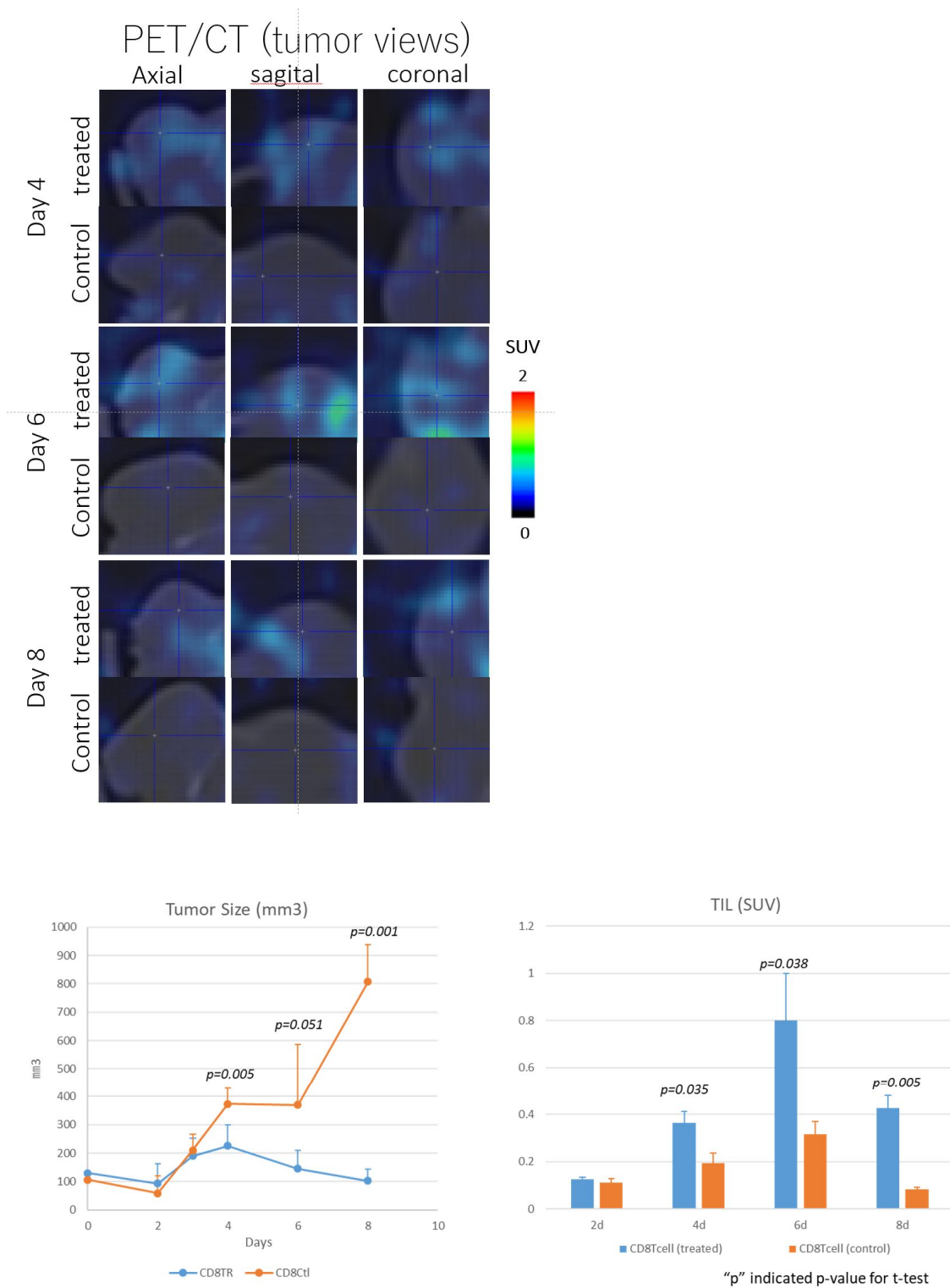
3. 研究の方法

マウスの脾臓細胞より取り出した CD8+T 細胞に対して、Zr-89 による標識方法 2 種を用いて最適化を行った。また、腫瘍モデルとして、マウス大腸がん、マウス乳がん、およびマウスリンパ腫を用いた検討をおこない、MC38 株を用いたモデルでは、抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体の投与によりがん免疫療法の腫瘍退縮効果の判定として CD8+Tcell の動態評価を PET イメージングを用いて行った。

4. 研究成果

Zr-89 標識した CD8+Tcell を投与し、投与後 0-8 日後に PET イメージングを実施し、治療薬

の抗腫瘍効果とともに腫瘍への CD8+Tcell の浸潤を評価した。治療抗体投与による腫瘍退縮効果が認められた群間において、投与後 4, 6, 8 日においてコントロール群と比べ有意な腫瘍内にシグナルを検出した(下 PET/CT 画像)。また摘出した腫瘍における放射線量 (SUV) も治療群は対照群に比べ有意に高値を示した(下グラフ)。



本研究ではがん免疫治療の細胞追跡評価のプラットフォーム技術を確立するためにイメージングプローブとして使用できる細胞 PET プローブを開発した。Zr-89 を用いて数種類の免疫細胞を放射性標識し、比放射能と細胞機能の最適化をおこない、大腸がん、乳がん、リンパ腫の動物モデルで、免疫治療の効果と腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の数を評価し、細胞 PET プローブの有用性を検討した。放射線量を用いて免疫細胞の腫瘍やその他臓器への分布を定量的に可視化することができた。免疫細胞 PET プローブ化技術を開発により、TIL の浸潤を可視化し、かつ定量的に評価することで、免疫治療の効果の評価するプラットフォーム

技術を確立することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------