

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16405

研究課題名（和文）肺癌に対する重粒子線治療の抗腫瘍免疫効果の解析

研究課題名（英文）Analysis of the anti-tumor immune effects of carbon-ion radiotherapy on lung cancer

研究代表者

久保 亘輝（Kubo, Nobuteru）

群馬大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：30727813

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）：I期肺癌に対して重粒子線治療を行った症例の治療前、治療直後、治療後1か月の血液検査を行った。当初の予定では20例の予定をしていたが、研究予算の関係で6例が対象となった。現在、検体は液体窒素にて保管中であり、他サンプルとまとめて解析を行う予定である。治療を行った症例の予後と血液中のリンパ球の状態を調べることにより、重粒子線治療により免疫状態がどのように変化するのか、また予後予測因子としても用いることが可能なのかを調べる予定である。今回の研究は予備的なものであり、今回の研究結果をもとにそれを検証するより大規模な研究を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、多くの癌において免疫との関係が注目されている。免疫を調べるというのは様々な研究所法があるが、今回はリンパ球を用いている。治療前のリンパ球を調べることにより予後予測をすることができれば、個別により最適な治療手段を検討することが可能となる。また予後不良群においても、免疫状態の変化などから併用する免疫療法などを検討することができ、予後改善に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Blood tests were performed before treatment, immediately after treatment, and one month after treatment in cases treated with carbon-ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. The original plan was to examine 20 cases, but due to budget constraints, only 6 cases were included in the study. The samples are currently being stored in liquid nitrogen and will be analyzed together with other samples. Comparing the clinical outcomes and lymphocyte status of the treated patients, the impact of immune status changes with heavy ion therapy on clinical outcomes will be analyzed. This study is preliminary, and validation study will be conducted based on the results of this study.

研究分野：腫瘍放射線学

キーワード：肺癌 重粒子 免疫 リンパ球

## 1. 研究開始当初の背景

現在のがん治療分野においては、抗 PD-1/PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤が注目を集めている。高い有効性が相次いで報告されているが、一方で、その単独治療により十分な効果が得られるのは一部の患者に限られることも分かっている。免疫チェックポイント阻害剤の効果の向上は喫緊の課題であり、現在では、放射線治療や化学療法といった従来のがん治療との併用を目指した研究が進められている。2017 年には、第 III 相臨床試験の結果、進行期非小細胞肺癌に対する根治的放射線治療と抗 PD-L1 抗体の併用による、全生存率および無増悪生存率の有意な改善が報告された。さらに最先端の放射線治療方法である重粒子線治療についても、腫瘍移植マウスモデルにより、免疫チェックポイント阻害剤との併用の有効性が明らかになった。放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤併用の有効性を支えるメカニズムとして、放射線治療による、周囲の免疫活性化を促す免疫原性細胞死 (Immunogenic cell death) の誘導や、腫瘍細胞表面への HLA class I 発現誘導、腫瘍組織中へのリンパ球浸潤、さらに DNA 損傷・修復シグナルを介した細胞膜表面への PD-L1 発現誘導などが挙げられる。しかし、これら前臨床モデルの解析が進む一方、臨床レベルでの放射線治療、中でも重粒子線治療後の免疫反応についての解明は未だ不十分であり、基礎と臨床をつなぐトランスレーショナル研究の重要性が高まっている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、重粒子線治療および X 線治療によって誘導される末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞の変化を継時的に検証・比較すること、さらに、その変化が患者の予後に与える影響を明らかにすることである。先行研究にて、X 線治療により末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数が増加すること、さらに末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数は長期予後と有意に相関することが報告されている。今回の研究では、重粒子線治療後の末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数が増加するかどうか、さらにその増加が予後と相関するかを明らかにする。加えて、重粒子線治療による変化と X 線治療による変化を比較検討し、異なる放射線種による末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数変化の差異も明らかにする。本研究は、今後の重粒子線治療の予後予測バイオマーカーの提案につながる可能性を有し、さらに将来的には、重粒子線治療と免疫療法の併用という新たながん治療戦略の基礎的妥当性を支持するデータとなることも期待される。本研究の独自性・創造性は以下の通りである。すなわち、これまで解明されてこなかった、重粒子線治療後の末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数の変化に着目し、さらにそれを X 線治療の場合と比較する点である。研究協力者による先行研究にて、X 線治療により末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数の増加すること、さらに末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数が生命予後と有意に相関することが報告されている。しかし、放射線照射による免疫反応の理解をさらに深め、重粒子線治療を用いた、より効果的ながん治療戦略を確立するためには、重粒子線治療後の末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数の変化の解明が必要である。このように、これまで十分な解析が行われていなかった重粒子線治療による抗腫瘍免疫反応誘導を、重粒子線治療の予後予測マーカーとして着目し、臨床レベルでの再現を前提とした末梢血を用いた解析を行う点で、高い独自性・創造性を有する。

## 3. 研究の方法

本研究では、末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数が重粒子線治療により変化するか、またその変化が予後と相関するかを、臨床レベルで解明する。具体的には、重粒子線治療の適応となる非小細胞肺癌症例に対して末梢血を採取し、Flow cytometry にて CD62LlowCD4+ T 細胞数を解析する。研究当初としては、重粒子線治療前、治療開始から 1 週間後、治療開始から 2 週間後、治療終了時、治療完遂から 4 週間後に血液検査を行う予定であったが、予算の制約から血中の重粒子線治療前、治療終了時、治療完遂から 4 週間後の 3 時点での検体採取を施行した。末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数の変化と患者予後を解析し、先行研究で得られた、末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数の増加と生存期間の延長が重粒子線治療の場合でも再現されるかを検証する。対象患者は重粒子線治療を予定している I 期非小細胞肺癌患者とした。患者は治療前に文書により説明が行われ、自由意思に基づいて研究に参加した。

## 4. 研究成果

本報告書作成時点では、血液検体は処理後に液体窒素で保管しておりまだ解析は行っていない。試薬の関係で解析は他のサンプルとあわせて行う予定である。また、対象患者は治療後 3 年の再発の有無や生存の状態と比較して、末梢血中 CD62LlowCD4+ T 細胞数の意義を臨床的に検討する予定であるが、治療後 3 年がまだ経過していない状態である。最終的な解析は 2025 年を予定している。研究の成果は論文として報告予定である。また今回の探索的研究でありサンプル数

が少ないため、その後は今回の研究をもとに検証的な研究を行う予定である。

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
---------	---------