

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22836

研究課題名(和文) 難治性神経芽腫に対する¹³¹I-MIBG内照射によるアブスコパル効果の解明研究課題名(英文) Abscopal effect of ¹³¹I-MIBG therapy for refractory neuroblastoma

研究代表者

黒田 梨絵 (Kuroda, Rie)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：90881045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、小児がんの中でも予後不良疾患である高リスク群神経芽腫の予後改善に向けて、MIBG内照射を行うことでアブスコパル効果(抗腫瘍免疫反応増強効果)を認めるかどうかを明らかにするものである。新規にMIBG治療を行った12症例においてMIBG内照射前後での免疫学的解析を行った。フローサイトメトリーを用いた末梢白血球亜群の活性化プロファイル、血清を用いたサイトカインアッセイでは、MIBG内照射により現象として免疫学的賦活化が起こっていることが示唆された。少数例での検討であり今後症例数を重ねるとともに、詳細な機序に関しては神経芽腫マウスモデルを用いて検討予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においてMIBG内照射により現象として免疫学的賦活化および腫瘍による免疫応答が起こっている可能性が示唆された。今後、神経芽腫マウスモデルを用いて詳細な機序検討を行い、アブスコパル効果をさらに増強するにはどうしたらよいか、腫瘍による免疫回避機序により腫瘍再発が起こるのかどうか、MIBG治療と免疫チェックポイント阻害剤をうまく併用することで腫瘍による免疫回避を抑制できるかどうか等を検討することにより、高リスク群神経芽腫症例の予後改善につながるMIBG治療を用いた新規治療法の確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to determine whether I-¹³¹MIBG therapy has an abscopal effect (enhancement of anti-tumor immune response) to improve the prognosis of high-risk neuroblastoma, a poor prognosis disease among childhood cancer patients. We performed immunological analysis before and after MIBG therapy in 12 patients treated with I-¹³¹MIBG. Activation profiles of peripheral blood leukocyte subpopulations using flow cytometry and cytokine assays using serum suggested that I-¹³¹MIBG therapy caused immunological activation. Since this study was conducted in a small number of cases, analysis of a large number of cases is needed in the future. We plan to investigate the detailed mechanism using a mouse model of neuroblastoma.

研究分野：小児がん

キーワード：MIBG アブスコパル効果 神経芽腫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経芽腫は脳腫瘍を除いた小児期発症の固形腫瘍で最も頻度が多い。標準治療を行っても、3年無増悪生存率は36.5%と非常に予後不良であり新規治療法の開発が喫緊の課題である。I-131 MIBG は特異的に神経芽腫細胞に集積しβ線を内照射する薬剤である。この薬剤を用いた大量I-131 MIBG 内照射(以下、MIBG 内照射)は神経芽腫に対して特異的な治療として注目されているものの、報告によって治療効果は様々であり、MIBG 内照射による神経芽腫の治療効果、そのエビデンスはまだ世界的に模索状態である。申請者は日本で唯一小児神経芽腫に対するMIBG 内照射を行っている施設で診療を行い、神経芽腫に対して標準治療にMIBG 内照射を追加することで有意に治療成績の向上を認めたことを報告した。申請者はこれまでの経験からMIBG 内照射の治療効果は残存腫瘍量に相関する傾向がある一方で、残存腫瘍量が多い症例でもMIBG 内照射後長期間無増悪生存することも報告した。申請者はその背景に直接的効果だけではなく、放射線外照射で認められる抗腫瘍免疫反応増強による照射野外の遠隔腫瘍縮小効果、いわゆるアブスコパル効果がMIBG 内照射においても存在するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、MIBG 内照射を行った神経芽腫患者の免疫動態、腫瘍細胞の抗原発現を網羅的に解析することで、腫瘍抗原のクロスプレゼンテーションの強化、抗腫瘍免疫反応の活性化の有無を明らかにし、MIBG 内照射によるアブスコパル効果、すなわち抗腫瘍免疫反応増強効果の有無を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

神経芽腫症例におけるMIBG 内照射前後の免疫動態の解析を行う。具体的には申請者の施設で新規にMIBG 内照射を行う神経芽腫症例において下記の検討を行う。

- 1) MIBG 内照射前後で末梢血中の白血球亜群の変化についてフローサイトメトリーを用いて行う。具体的にはT細胞、B細胞、NK細胞、単球において各亜群の活性化プロファイル解析を行う。
- 2) 治療効果と1)の活性化との相関を検討する。
- 3) MIBG 内照射前後の血清を用いて抗体アレイを用いた網羅的サイトカイン/ケモカイン/接着因子174種類の発現解析を行う。

4. 研究成果

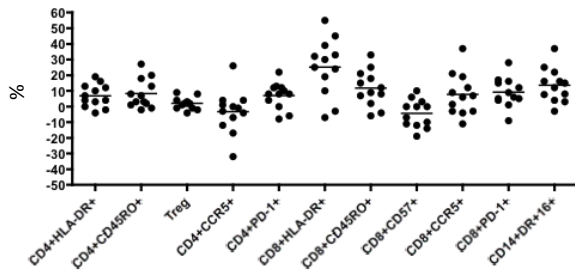
本研究期間中に新規にMIBG 治療を行った12例の神経芽腫症例において解析を行った。治療前とMIBG 治療11日後(day12)の値を比較した。

- 1) MIBG 内照射前後での末梢血白血球亜群解析
フローサイトメトリー法を用いて行った末梢血白血球亜群解析および亜群の活性化プロファイル解析では、MIBG 内照射前と比べ内照射後にリンパ球および単球の活性化を認めた(図1)。具体的には症例によりばらつきを認めるものの炎症性単球(CD14+HLA-DR+CD16+)の割合増加およびT細胞、特にCD8において活性化マーカーであるHLA-DR、メモリーT細胞のマーカーであるCD45RO、炎症性マーカーであるCCR5の発現増強を認めた。一方で経時的な免疫チェックポイント受容体であるPD-1発現の増強、細胞傷害性T細胞の減少傾向を認め腫瘍による免疫応答が起こっている可能性が示唆された。
- 2) 短期的な治療効果判定では1)の解析で細胞活性化を顕著に認めた2症例において画像上で評価可能な腫瘍縮小を認めた。長期的な治療効果との関連については今後の無増悪生存期間や全生存期間と今回の解析結果を用いて検討予定である。
- 3) 1)の解析で最も免疫学的変化を認めた1症例においてMIBG 内照射前後の血清を用いてサイトカインアレイアッセイにより174種類のサイトカインのスクリーニングを行ったところ、MIBG 治療後に種々のサイトカインの上昇を認めた(図2)。また治療前には検出感度以下であったTNF α 、IFN γ 、IL-1 α が治療後では検出された。

以上より、現象として MIBG 治療後に免疫賦活化が起こっていること、その後腫瘍による免疫応答が起こっている可能性が示唆されたが、少数例の解析であり今後多数例での解析が必要と考える。また、詳細な機序等に関しては神経芽腫マウスモデルを用いて今後検討予定である。

図 1

MIBG治療前後における各マーカー発現割合の変化量



MIBG治療前後における各マーカー発現割合の変化率

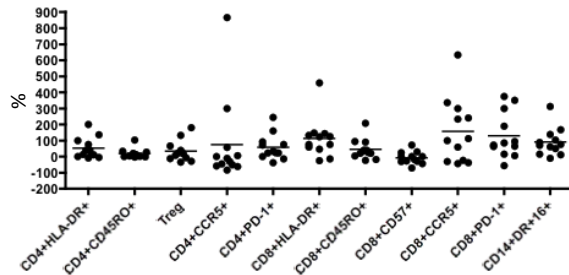
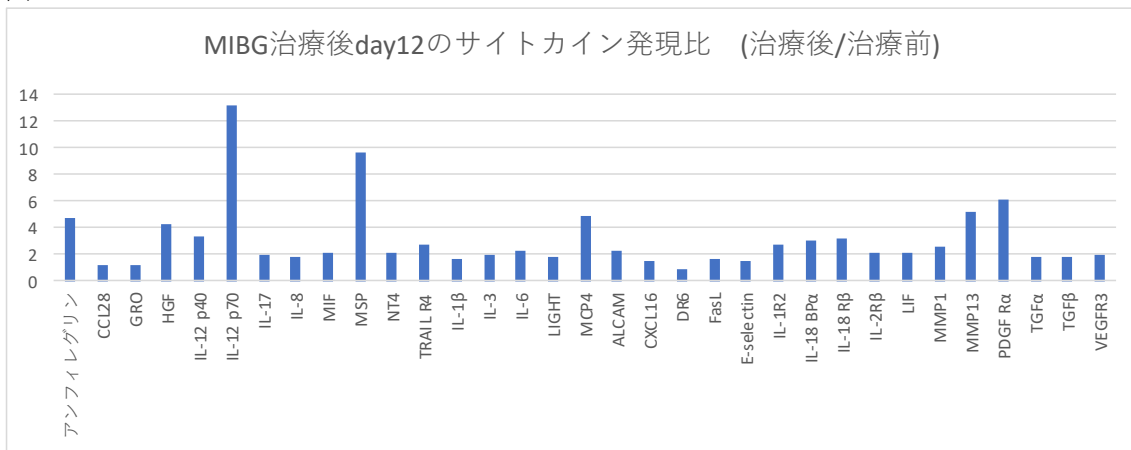


図 2

MIBG治療後day12のサイトカイン発現比 (治療後/治療前)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kuroda Rie, Wakabayashi Hiroshi, Araki Raita, Inaki Anri, Nishimura Ryosei, Ikawa Yasuhiro, Yoshimura Kenichi, Murayama Toshinori, Imai Yasuhiro, Funasaka Tatsuyoshi, Wada Taizo, Kinuya Seigo	4. 巻 49
2. 論文標題 Phase I/II clinical trial of high-dose [131I] meta-iodobenzylguanidine therapy for high-risk neuroblastoma preceding single myeloablative chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 1574 ~ 1583
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00259-021-05630-7	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 -

〔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
---------	---------