

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591837

研究課題名(和文) 腫瘍免疫に基づくアブスコパル効果の解明と画期的な放射線治療戦略の開発

研究課題名(英文) Abscopal effect based on tumor immunology and revolutionary strategy of radiation therapy

研究代表者

白石 憲史郎 (Shiraishi, Kenshiro)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40447404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：放射線照射と免疫賦活剤併用により、担癌マウスモデルを用いた基礎的検討を行った。具体的には、CD4+、CD8+、NK/NKT細胞がエフェクター候補として同定された。また再現性の高いabscopal effect誘導のため、C57BL/6系あるいはMHC classの異なるBALB/c系マウスの両側部皮下に異なる腫瘍株移植後、片側の腫瘍のみに6Gy(6MeV電子線)照射しケモカインEC1301を静脈内投与すると種々の組合せで有意なabscopal effectが観察された。

研究成果の概要(英文)：Basic research using tumor-bearing mice via irradiation with immunostimulant agents was conducted. CD4+ cells, CD8+ cells and NK/NKT cells were identified as candidates of effector cells. To consistent induction of abscopal effects, various combinations of irradiation of 6 Gy (6MeV-electron beam) with intravenous infusion of chemokine EC1301 after implantation of different tumor cells into bilateral flanks of BALB/c mice were conducted. We observed significant abscopal effects in several settings.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：腫瘍免疫 アブスコパル 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

当初革新的な放射線治療法の開発を目指し、腫瘍免疫学的観点に着目した。エフェクター細胞として Macrophage inflammatory protein-1 (CCL3)を利用した免疫賦活と放射線の併用は抗腫瘍作用を著しく増強し、照射野外の腫瘍に対しても治療効果が及ぶ、すなわち「アブスコパル効果」が誘導されることより、これを高い再現性をもって誘導してその機序を解明しつつ臨床応用に向けた理論確立が急務であった。

2. 研究の目的

マウス担癌モデルにおける放射線照射による生体の変化を分子レベルで解析し、免疫応答に与える効果を詳細に分析する。in vivoでの再現性の高い"abscopal effect"の人為的誘導と、分子生物学的手法による腫瘍免疫学的背景と機序の完全な解明を目指す。そして得られた知見に基づき、日常臨床への導入を意識した進行再発症例に対する臨床試験実施のための理論を確立する。

3. 研究の方法

側腹部皮下に各種腫瘍細胞を移植したマウスの腫瘍組織に放射線(6MeV 電子線)6Gyを照射する。具体的には、右腹側部に 2×10^5 個、左腹側部に 1×10^5 個の Colon26 をそれぞれ皮下移植した。次いで腫瘍径が約 10mm になった時点で、免疫賦活剤としてケモカイン ECI301 を投与して腫瘍の消長を観察、解剖する。腫瘍および免疫担当臓器あるいは遠隔転移部位の臓器を摘出し effector cell の顕微鏡的解析をするとともに、網羅的バイオマーカー検索を行い abscopal effect の誘導メカニズムを探索・確立する。

4. 研究成果

放射線治療と腫瘍免疫併用における基礎的検討

放射線照射と免疫賦活剤併用により、免疫抑制性の環境を克服して抗腫瘍効果を誘導するために、担癌マウスモデルを用いた基礎的検討を行った。CD4⁺、CD8⁺、NK/ NKT 細胞が同定された。電子線を腫瘍に照射した後 ECI301 を静脈内投与することで、腫瘍増殖抑制効果があらわれる。しかし ECI301 単独ではこの効果はない。

さらに抗腫瘍作用機序の免疫学的な一役を担うと提唱されている High mobility group box-1 (HMGB1) タンパクに着目した。この ligand である DC 上に発現する Toll 様受容体 (TLR) 4 の関与を明らかにすべく、抗 HMGB1 抗体処理下の皮下腫瘍照射実験を行ったところ、抗腫瘍効果が解除された。

ECI301 が腫瘍増殖抑制するには、放射線照射により引き起こされる炎症状態を必要とする可能性がある。腫瘍、脾臓および血しょうを RT-PCR で解析をしたところ、電子線と

ECI301 を併用したサンプルでは HMGB1 が上昇していた。このことより電子線と ECI301 の併用による腫瘍増殖抑制効果には HMGB1 が関与している可能性が考えられる。また、腫瘍内への宿主免疫担当細胞の浸潤が ECI301 で増加しているという preliminary な結果も得られた。

また TLR4 が機能している C3H/HeN マウスでは誘導されたアブスコパル効果が、TLR4 が非機能変異型である C3H/HeJ マウスでは誘導されず、同じ結果がヌードマウスでも確認された。

以上により、本実験系におけるアブスコパル効果の本質として HMGB1 が認識する TLR4 活性化を介した DC の誘導やその他の effector の関与が考えられた。

再現性の高い abscopal effect 誘導を利用した各種照射プロトコルの確立

雌性 7 週齢 C57BL/6 系あるいは MHC class の異なる BALB/c 系マウスの右側部皮下に Lewis lung carcinoma (3LL) あるいは Colon26 細胞を (primary tumor)、左側腹部皮下に 3LL あるいは Colon26/MethA を (secondary tumor) 移植後、右側腹部の腫瘍のみに 6Gy(6MeV 電子線)照射しケモカイン ECI301 を静脈内投与すると有意な abscopal effect が観察された。この abscopal effect は、腫瘍株や MHC class にかかわらず再現性高く誘導され、腫瘍特異性あるいはマウス特異性によらない可能性が示唆された。

共同研究者の新材は abscopal effect を背景に説明が成り立つ oligometastasis/oligo-recurrence の実臨床症例の集積を、特に肺癌症例を中心に続けた。

転移巣の少数個症例においては、とりわけ原発巣が制御されている場合、適切な全身治療と転移巣の局所治療を併用することで顕著な長期生存効果が得られる可能性が示唆され、論文報告を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

Single-Arc Volumetric Modulated Arc Therapy Planning for Left Breast Cancer and Regional Nodes. Sakumi A, Shiraishi K, Onoe T, Yamamoto K, Haga A, Yoda K, Nakagawa K, Ohtomo K. Journal of Radiation Research, 151-3, 2012

Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial and skin markers during 320-multislice computed tomography scanning of breast cancer. Yamashita H,

Okuma K, Tada K, Shiraishi K, Takahashi W, Shibata-Mobayashi S, Sakumi A, Saotome N, Haga A, Onoe T, Ino K, Akahane M, Ohtomo K, Nakagawa K.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 331-5, 2012

Stereotactic Body Radiotherapy for Metastatic Lung Cancer as Oligo-Recurrence: An Analysis of 42 Cases. Takahashi W, Yamashita H, Niibe Y, Shiraishi K, Hayakawa K, Nakagawa K. Pulmonary Medicine, 2012

Correlation among 16 biological factors [p53, p21(waf1), MIB-1 (Ki-67), p16(INK4A), cyclin D1, E-cadherin, Bcl-2, TNF- α , NF- κ B, TGF- β , MMP-7, COX-2, EGFR, HER2/neu, ER, and HIF-1 α] and clinical outcomes following curative chemoradiation therapy in 10 patients with esophageal squamous cell carcinoma. Shibata-Kobayashi S, Yamashita H, Okuma K, Shiraishi K, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K. Oncol Lett. 2013

Dose verification of volumetric modulated arc therapy (VMAT) by use of in-treatment linac parameters. Haga A, Sakumi A, Okano Y, Itoh S, Saotome N, Kida S, Igaki H, Shiraishi K, Yamashita H, Ohtomo K, Nakagawa K. Radiol Phys Technol. 2013

Salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for postoperative locoregional recurrence of esophageal cancer. Kobayashi R, Yamashita H, Okuma K, Shiraishi K, Ohtomo K, Nakagawa K. Dis Esophagus. 2014

Independent absorbed-dose calculation using the Monte Carlo algorithm in volumetric modulated arc therapy. Haga A, Magome T, Takenaka S, Imae T, Sakumi A, Nomoto A, Igaki H, Shiraishi K, Yamashita H, Ohtomo K, Nakagawa K. Radiat Oncol. 2014

Omission of Axillary Lymph Node Dissection for Clinically Node Negative Early-Stage Breast Cancer Patients. Kobayashi R, Shiraishi K, Iwase S, Ohtomo K, Nakagawa K. Breast Cancer. in press

〔学会発表〕(計 6件)

Biological subtype, but not age, adversely affects distant metastasis after breast-conserving therapy. Shiraishi K, Nakagawa K, Kawamori J, Ibukuro K, Fukuuchi A, Nishi T. The European Society for Radiotherapy and Oncology 31th Annual Meeting

限局性前立腺癌に対する IMRT の治療成績と有害事象 白石憲史郎
第 100 回日本泌尿器科学会総会 (招待講演)

低侵襲化が進む乳房温存療法における放射線治療の意義. 白石憲史郎, 中川恵一, 河守次郎, 衣袋健司, 福内 敦, 西 常博.
第 20 回日本乳癌学会学術総会

前立腺癌に対する内分泌療法併用放射線治療の現状と近未来展望 白石憲史郎.
第 77 回日本泌尿器科学会東部総会 (招待講演)

乳房温存療法における照射範囲外の低線量評価と二次発癌. 白石憲史郎, 作美 明, 芳賀昭弘, 白木 尚, 中川恵一.
第 50 回日本癌治療学会総会

Abscopal effect in radiation therapy: Current concepts and future applications. Shiraishi K.
The 31st Sapporo International Cancer Symposium (招待講演)

〔図書〕(計 1件)

Modern Practices in Radiation Therapy Shiraishi K., et al. 2012

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:

取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

白石 憲史郎 (SHIRAIISHI, Kenshiro)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：40447404

(2)研究分担者

新部 譲 (NIIBE, Yuzuru)
北里大学・医学部・講師
研究者番号：00372912

(3)連携研究者

中川恵一 (NAKAGAWA, Keiichi)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：80188896