

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10003

研究課題名(和文) 免疫放射線療法の確立に向けた基礎・トランスレーショナル研究

研究課題名(英文) Basic and translational study for the establishment of the immuno-radiotherapy

研究代表者

鈴木 義行 (Suzuki, Yoshiyuki)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60334116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療と免疫療法(免疫チェックポイント阻害剤など)の併用療法(免疫放射線療法)により、局所および全身性の抗腫瘍免疫の活性化による遠隔転移巣に対する治療と放射線治療の局所効果の増強を目指した新たな治療法の開発を目的に、特にT細胞性免疫の活性化に重点を置き、細胞障害性Tリンパ球とその腫瘍内浸潤をターゲットとした。神経膠芽腫と食道癌患者を対象に、生検腫瘍組織を免疫組織化学染色にて解析した。本研究について院内IRBは承認され、パラフィンブロックから解析用切片の作成は終了し、HLA class I発現、腫瘍浸潤Tリンパ球、PD-L1発現などについて、最適染色条件を確認し、現在、解析施行中。

研究成果の概要(英文)：By the combination therapy (immunoradiometric therapy) of radiation therapy and the therapy (immune checkpoint repressors) of immunity, I put an important point for the activation of the particularly T cell-related immunity for the purpose of the development of the new cure that aimed at the reinforcement of the local site effect of treatment and the radiation therapy for the remote metastatic focus by the activation for local and systemic antitumor immunity and targeted cytotoxic T lymphocyte and the intratumoral permeation. For a glioblastoma and cancer of the esophagus patients, I analyzed a biopsy tumor tissue by immunohistochemistry dyeing. While the in-hospital IRB is approved about this study, and the making of the graft for analysis is finished from a paraffin block and, about onset of HLA class I, T-TIL, onset of PD-L1, confirms the most suitable dyeing condition and enforces analysis now.

研究分野：放射線科学

キーワード：腫瘍免疫 放射線治療 神経膠芽腫

1. 研究開始当初の背景

近年の研究により、がんの進行・再発・治療に宿主の免疫が積極的に関与していることが示されている。Galonらは、大腸・直腸癌の手術患者において、腫瘍に浸潤するT細胞(CD3+細胞、CD8+細胞など)の数がバイオマーカーとして有用であることを報告している(1)。同様な報告は、乳癌、肺癌、卵巣癌、悪性黒色腫などでもなされている(2)。またT細胞の腫瘍内への浸潤数は、TNM分類よりも予後への寄与が大きいことより、宿主の適応免疫が、がんの予後に決定的に関与していることが示された。従来、「がんは免疫を逃避・凌駕して成立するものであるから、成立したがんへの免疫はなりたない」との考えがあったが、がんの成立後も宿主の免疫による防御が働くこと、予後への寄与が大きいことが証明された。一方で、化学療法や放射線治療により宿主の免疫が活性化することや、薬剤や放射線の治療効果にはこれらの免疫反応が大きく貢献している可能性も指摘されている(3)。

我々はこれまで、放射線治療による腫瘍特異的免疫の活性化を証明するための研究を行ってきた。食道癌患者において、化学放射線治療前後の末梢血単核球の、食道扁平上皮癌特異的ペプチドへの反応を検討し、放射線治療により腫瘍特異的免疫が活性化(細胞障害性Tリンパ球(CTL)が増加すること)を世界に先駆けて報告した(4)。この活性化には、化学放射線治療により誘導される、腫瘍細胞からのストレスタンパク質・HMGB1が関与していると考えられた。またさらに、マウスモデルを用いた研究で、放射線照射による腫瘍縮小効果・延命効果には宿主の免疫(CD8+細胞)が必須であること、さらに免疫チェックポイント阻害抗体抗CTLA-4抗体の投与によりその効果が増強されることを見出した(5)。

X線などの放射線は、そのDNA障害作用により抗腫瘍効果を発揮すること、故に照射された局所に“のみ”効果を及ぼすと考えられてきた。しかし我々の研究結果(4、5)、及び最近の報告(6)は、放射線治療効果(の少なくとも一部)は、治療により活性化される腫瘍特異的抗腫瘍免疫によるものであることを示している。そこで、放射線により誘導される抗腫瘍免疫を増強するような、あるいは、その抑制メカニズムを解除するような免疫療法を併用することで、放射線治療効果を局所的にも高めることが出来ると考えられる。我々が示した、マウスモデルにおける抗CTLA-4抗体投与による免疫チェックポイント解除(5)はこの実例である。またさらに、放射線治療が腫瘍局所の治療から、“抗腫瘍免疫を介した全身治療”として大きく発展する可能性が考えられる。

(1) Galon J, et al. Science 2006;313:1960-4.

(2) Pages J, et al. Oncogene 2010;29:1093-102.

(3) Zitvogel L, et al. Immunity 2013;39:74-88.

(4) Suzuki Y, et al. Cancer Res 2012;72:3967-76.

(5) Yoshimoto Y, et al. PloS One 2014;9:e92572.

(6) Takeshima T, et al. Cancer Res 2010;70:2697-706.

2. 研究の目的

抗腫瘍免疫は、がんの進展を制御する重要な因子である。我々はこれまで、放射線治療により腫瘍特異的免疫が誘導されること、誘導された抗腫瘍免疫が治療効果に寄与すること、免疫の増強により局所の治療効果も増強すること、等を報告してきた。これらの知見は、放射線がDNA障害による細胞死をメカニズムとした局所治療であるという従来の考えを覆すものであり、新しい治療戦略の可能性を示している。今回我々は、放射線により誘導される免疫を増強する方法を探索する。免疫チェックポイント分子阻害の重要性が、我々や他のグループにより示されており、臨床におけるそれらの分子の意義を検討するとともに、マウスモデルを用いた治療実験を行い、放射線治療に免疫療法を併用した“免疫放射線療法”の確立を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、放射線治療と免疫療法の併用(免疫放射線療法)により、全身性の抗腫瘍免疫の活性化と放射線治療の局所効果の増強を得ることを目指す。そのためにまず、放射線治療における抗腫瘍免疫の予後への寄与と、その免疫を増強する方法を検討する。抗腫瘍免疫の予後への寄与を検討するために、治療前後の腫瘍組織におけるHLA Class I発現、リンパ球浸潤、などを免疫染色により評価する(Immune Scoring)。また、腫瘍組織におけるPD-L1や浸潤リンパ球におけるCTLA-4など免疫チェックポイント分子の発現を検討する。これらより免疫放射線治療の良い対象となる疾患・病態を確認する。また、同系担がんマウスを用いた治療実験を併せて行い、放射線照射と免疫チェックポイント阻害抗体(や免疫細胞療法)との併用について、効果的な組み合わせ、タイミングなどについて検討する。

4. 研究成果

本研究では、放射線治療と免疫療法(免疫チェックポイント阻害剤、樹状細胞ワクチン療法、など)の併用療法(免疫放射線療法: Immuno-Radiotherapy)により、局所および全身性の抗腫瘍免疫の活性化による遠隔転移に対する治療と放射線治療の局所効果の増強を目指した新たな治療法の開発を目的とし、その基礎・トランスレーショナル研究を行った。特にT細胞性免疫の活性化に重点を置き、細胞障害性Tリンパ球とその腫瘍内浸潤をターゲットとした。今年度が最終年度であり、予定した研究を完遂すべく、収集した腫瘍生検組織を免疫組織化学染色にて、HLA class I発現、腫瘍浸潤Tリンパ球・樹状細胞、PD-L1/pStat、などについて解析

予定であった。本研究について院内 IRB は承認され、パラフィンブロックから解析用切片の作成は終了し、HLA class I 発現、腫瘍浸潤 T リンパ球・樹状細胞、PD-L1/pStat、などについて、最適染色条件を確認した。最適条件の確認に時間がかかってしまい、本染色は 3 月までに終了しなかった。現在 (2018.05) 解析施行中であり、早急に研究完了させる予定である。なお、これまで収集していた神経膠芽腫に加え、今年度新たに食道癌についても生検組織の収集を行った。今後、神経膠芽腫と同様に解析予定である。

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 11 件)

1. Sato H, Suzuki Y, Yoshimoto Y, Noda SE, Murata K, Takakusagi Y, Okazaki A, Sekihara T, Nakano T. An abscopal effect in a case of concomitant treatment of locally and peritoneally recurrent gastric cancer using adoptive T-cell immunotherapy and radiotherapy, *Clinical Case Reports*, Feb 15;5(4):380-384, 2017.
2. Sato H, Niimi A, Yasuhara T, Permata TBM, Hagiwara Y, Isono M, Nuryadi E, Sekine R, Oike T, Kakoti S, Yoshimoto Y, Held KD, Suzuki Y, Kono K, Miyagawa K, Nakano T, Shibata A. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nature Communications*, 8(1), 1751, 2017.
3. Mimura K, TEH J, Okayama H, Shiraishi K, Kua LF, Koh V, Smoot Duane T, Ashktorab H, Oike T, Suzuki Y, Fazreen Z, Asuncion B, Shabbir A, Yong Wei P, So J, Soong R, Kono Koji, PD-L1 expression is mainly regulated by IFN- γ associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer. *Cancer Sci*. 109, 43-53, 2018.
4. Ushijima H, Suzuki Y, Oike T, Komachi M, Yoshimoto Y, Ando K, Okonogi N, Sato H, Noda SE, Saito J, Nakano T. Radio-sensitization effect of an mTOR inhibitor, temsirolimus, on lung adenocarcinoma A549 cells under normoxic and hypoxic conditions. *J Radiat Res*, 56, 663-668, 2015.
5. Yoshimoto Y, Oike T, Okonogi N, Suzuki Y, Ando K, Sato H, Noda SE, Isono M, Mimura K, Kono K, Nakano T. Carbon-ion beams induce production of an immune mediator protein, high mobility group box 1, at levels comparable with X-ray irradiation. *J Radiat Res*, 56, 509-514, 2015.
6. Yoshimoto Y, Kono K, Suzuki Y. ANTI-TUMOR IMMUNE RESPONSES INDUCED BY RADIOTHERAPY: A REVIEW. *Fukushima J Med Sci*, 61, 13-22, 2015.
7. 佐藤浩央, 吉本由哉, 鈴木義行, 腫瘍に対する放射線治療 放射線治療による抗腫瘍免疫誘導機序, 日本臨床, 75 (8), 1289-1293, 2017.
8. 吉本由哉, 佐藤浩央, 鈴木義行, 放射線治療により誘導される抗腫瘍免疫と"免疫放射線療法", 臨床放射線, 62 (12), 1663-1671, 2017.
9. 吉本由哉, 鈴木義行, 「がん分子標的治療」免疫療法を含む併用療法免疫療法と放射線療法の併用療法, がん分子標的治療, 15(2), 164-168, 2017
10. 吉本由哉, 鈴木義行, がん免疫放射線療法, 臨床泌尿器科, 70 (9), p692-696, 2016.
11. 吉本由哉, 鈴木義行, 放射線治療により誘導される抗腫瘍免疫と"免疫放射線療法", 医学のあゆみ, 257, p5-11, 2016.

[学会発表](計 26 件)

1. Suzuki Y, Radiation induced anti-tumor immunity and the possibility of Immuno-Radiotherapy, The 3rd Meeting of the Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology, Bali, INDONESIA, 2018
2. Suzuki Y, Radiation induced anti-tumor immunity and the possibility of Immuno-Radiotherapy, Seoul National University Cancer Hospital Symposium 2017, Seoul, KOREA, 2017
3. Suzuki Y, Sato H, Okonogi Y, Yoshimoto Y, Ando K, Onishi M, Murata H, Nakano T, Changes in high mobility group box 1 levels and T cell activity after carbon-ion radiotherapy in vivo. American Society of Therapeutic Radiology and Oncology's (ASTRO) 58th Annual Meeting, Boston, USA, 2016.
4. Suzuki Y, "Cutting Edge Radiotherapy" including combination therapy with immunotherapy, The 2nd International Conference on the Source, Effect & Risk of Ionizing Radiation, Bali, INDONESIA, 2016.
5. Suzuki Y, Radiation-induced anti-tumor immunity and its role in radiation therapy, 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, JAPAN, 2015.
6. Sato H, Niimi A, Yasuhara T, Isono M, Oike T, Nuryadi E, Kakoti S, Yoshimoto Y, Held KD, Suzuki Y, Kono K, Miyagawa K, Nakano T, Shibata A. Molecular mechanism of PD-L1 upregulation in cancer cells after X-ray irradiation. American Society of

- Therapeutic Radiology and Oncology's (ASTRO) 59th Annual Meeting, San Diego, USA, 2017.
7. Sato H, Inoue H, Nakajima A, Suzuki Y, Saitoh J, Noda SE, Kato S, Iwanaga M, Shimizu T, Nakano T. CyberKnife radiosurgery or hypofractionated conformal radiotherapy for neck lymph node recurrences after conventional radiotherapy. 12th ISRS2015, Yokohama, 2015.
 8. 鈴木義行, 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と"免疫放射線療法 (Immuno-Radiotherapy)"の可能性、第9回日本放射線外科学会、川越、2018
 9. 鈴木義行, 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と"免疫放射線療法 (Immuno-Radiotherapy)"の可能性、第2回日本臨床免疫腫瘍再生細胞療法 (IOC) 研究会、横浜、2017.
 10. 鈴木義行, 最新の放射線治療と免疫放射線療法の可能性、第28回福島県小児外科研究会、福島、2017.
 11. 鈴木義行, 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と"免疫放射線療法 (Immuno-Radiotherapy)"の可能性、第418回放射線治療談話会、東京、2017.
 12. 鈴木義行, 放射線治療の役割向上に向けて、第29回日本放射線腫瘍学会学術大会、京都、2016.
 13. 鈴木義行, 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と"免疫放射線療法 (Immuno-Radiotherapy)"の可能性、第13回中部放射線治療研究会学術講演会、名古屋、2016.
 14. 鈴木義行, 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と"免疫放射線療法 (Immuno-Radiotherapy)"の可能性、福島医学会第459回学術研究集会、福島、2016.
 15. 鈴木義行, 放射線による抗腫瘍免疫の増強、がん撲滅サミット2016、横浜、2016.
 16. 鈴木義行, 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と"免疫放射線療法 (Immuno-Radiotherapy)"の可能性、第134回日本医学放射線学会北日本地方会、札幌、2016.
 17. 鈴木義行, 子宮頸がんに対する放射線治療と最新の放射線治療、平成28年福島県産科婦人科学会春季学術集会、福島、2016.
 18. 鈴木義行, 牛島弘毅、尾池貴洋、斎藤淳一、中野隆史、通常酸素・低酸素条件下における mTOR 阻害剤(Temsirolimus)の放射線増感効果、第49回制癌剤適応研究会、会津、2016.
 19. 鈴木義行, "切らずに治す": 最新の放射線治療、福島小児血液・腫瘍研究会第10回講演会、福島、2015.
 20. 鈴木義行, "切らずに治す": 最新の放射

線治療、第10回がん患者大集会、東京、2015.

21. 鈴木義行, 放射線治療の現在と新たな集学的放射線治療 (免疫療法併用放射線治療)の試み、第34回福島市肺癌臨床治療研究会、福島、2015.
22. 鈴木義行, 「集学的放射線治療」~放射線治療における"がん免疫"の役割~、第24回福島がん治療研究会、郡山、2015.
23. 鈴木義行, 放射線治療の現在と未来、第24回名古屋放射線夏季セミナー、名古屋、2015.
24. 鈴木義行, 放射線/放射能の正しい理解と最新がん高精度放射線治療、第1回がん撲滅サミット、横浜、2015.
25. 鈴木義行, 免疫療法併用放射線治療の可能性、第20回国際個別化医療学術集会、東京、2015.

〔図書〕(計2件)

1. 鈴木義行, がん・放射線療 2017: 分子生物学的アプローチ 大西洋/唐澤久美子/唐澤克之(編)、学研メディカル秀潤社、2017.
2. 吉本由哉、鈴木義行, がん・放射線療 2017: 免疫放射線療法 大西洋/唐澤久美子/唐澤克之(編)、学研メディカル秀潤社、2017.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 義行 (SUZUKI YOSHIYUKI)
 福島県立医科大学・医学部・教授
 研究者番号: 60334116

(2) 研究分担者

野田 真永 (NODA SHIN-EI)
 埼玉医科大学・医学部・教授
 研究者番号: 60396645

佐藤 浩央 (SATO HIRO)
 群馬大学・医学部・助教
 研究者番号: 90750571

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者