

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：12102
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17K10467
 研究課題名(和文) 免疫チェックポイント阻害剤による新規膀胱温存療法の確立を目指した基礎的研究
 研究課題名(英文) A research for new bladder preservation therapy by combination of radiation therapy with immune checkpoint inhibitors
 研究代表者
 石川 仁 (Ishikawa, Hitoshi)
 筑波大学・医学医療系・教授
 研究者番号：70344918
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：臨床研究は、免疫チェックポイント阻害剤とX線治療による臨床試験を企画した。文献レビューを施行し、計画したプロトコールはそれぞれ国際誌に投稿中である。試験は、2019年1月から開始し、2020年3月までに14例の登録をした。また、腫瘍組織を用いた効果予測に関する付随研究を企画した。PD-L1が照射で誘導されるB16細胞で、照射後にIFN γ 、GM-CSFが上昇した群で腫瘍制御率が高いこと、PD-L1阻害剤は照射直後に投与することが効果的であることを示した。また、子宮頸癌ではRho-ROCK系が遠隔転移を予測することを示し、これらと他の癌関連蛋白発現、PD-L1発現と治療成績との関係を解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

浸潤性膀胱癌の標準治療は外科治療であるが、その侵襲性だけでなく、尿路変更が必要となるため患者のQOLを大きく損なう。膀胱を温存する根治療法としてTrimodalityが最近注目されてきているが、放射線治療に併用される薬物治療は抗がん剤が中心である。

近年、分子生物学、腫瘍免疫学の著しい進歩によって、放射線治療による腫瘍免疫の賦活化が注目され、遠隔転移を有する症例の姑息療法だけでなく、進行肺癌の根治療法としても免疫チェックポイント阻害剤と放射線治療の併用が標準治療として行われる時代になった。本研究は高齢や腎機能低下のある症例に対しても忍容性の高い新規膀胱温存療法の開発に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：A clinical study, testing the efficacy of immunity checkpoint inhibitor and radiotherapy (RT) for bladder cancer, has been planned, and results of a literature review and a planned protocol were submitted to the international journals. The study has been started since January, 2019, and 14 patients were registered by March, 2020. An additional study to explore molecular markers predicting outcomes was also initiated. The mice B16 cell lines, which induced PD-L1 expression by RT, were analyzed to explore effective combination of RT with immune checkpoint inhibitors. Upregulations of IFN-gamma and GM-CSF by RT were correlated with the local control. When the inhibitors were given just after RT, the enhance ratio was the maximum. A correlation of molecular markers such as p53, STAT3, NF-kB, and PD-L1 expressions in addition to the Rho-ROCK signal pathway with treatment outcomes in the bladder cancer have being examined.

研究分野：放射線医学

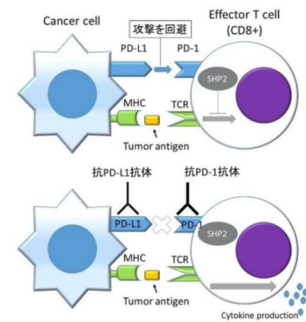
キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 腫瘍免疫 膀胱癌 放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国における人口の高齢化とがん罹患率の上昇の結果、放射線治療の適応となるがん患者数は増加しており、QOL を維持した質の高い放射線治療法の確立は急務である。近年の放射線治療法は画像診断学の発展と革新的な照射技術の向上によって、周辺臓器の有害事象を抑えつつ、高い線量を照射できるようになった。さらに、疾患別に有効な薬剤が同定され、放射線治療との適切な併用条件も明らかになってきたことで、多くの疾患の治療成績は飛躍的に向上した。一方、浸潤性膀胱癌に対する放射線治療については、CDDP 併用による成績の改善が得られて以降、これを凌駕する治療法は長い間開発されていない。浸潤性膀胱癌(II-III 期)に対する標準治療は膀胱全摘であり、尿路変更が必要であるため、術後患者の生活の質(QOL)は著しく低下する。それ故、膀胱温存が可能である放射線治療による有効な根治療法(膀胱温存療法)の開発が期待されている。現行の膀胱温存療法では経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)後にCDDP単剤あるいはCDDPと他の薬剤による多剤と放射線治療を同時併用するが、腎機能の低下している症例や高齢者では十分な薬物投与ができない。

分子生物学の発展による腫瘍免疫学の著しい進歩によって、がんに対する宿主の免疫応答だけでなく、放射線照射や化学療法などの抗がん治療後の免疫反応のメカニズムが解明されるようになり、抗体療法、がんワクチン療法、サイトカイン療法などの様々ながん免疫療法が開発されてきた。なかでも、活性化T細胞の表面に発現するPD-1(Programmed cell death-1)とそのリンドで、癌細胞など抗原提示細胞の表面上に発現するPD-L1による免疫チェックポイントを阻害する抗体療法は最も注目されている免疫療法の1つであり、次々と新規の免疫チェックポイント阻害剤が開発、商品化されるようになった時期であったが、膀胱癌と放射線治療の併用効果や臨床研究に関する知見はほとんどなかった。



2. 研究の目的

1つは、放射線照射による免疫反応、免疫チェックポイント阻害剤と放射線治療の併用効果の検討を行うことである。2つめは腫瘍検体を用いた検討でPD-L1や他の分子が予後決定因子となるかを探索すること、3つめはこれまでのエビデンスに基づいて治療プロトコルを設計し、免疫チェックポイント阻害剤併用による新規治療を開発することを主な目的とした。

3. 研究の方法

照射によってPD-L1発現が増強することが既知のマウスB16細胞を用いて、予め同定したTCD₅₀の線量を照射し、照射後の腫瘍制御とELISA法によって測定した血清、および脾臓摘出培養後のサイトカイン値との相関、および線質の違いによる変化を検討した。抗PD-1抗体を8Gy照射照射後に投与し併用効果を検討した。腫瘍組織を用いた研究では、材料の豊富な子宮頸癌のサンプルを用いて癌関連蛋白を免疫組織化学染色法によって治療成績との検討で候補分子となったRhoAを含むRho-ROCK系をp53、PD-L1とともに膀胱癌の温存療法を行った症例で予後規定因子となるかについて検討した。

臨床研究については、尿路癌に関する放射線成績を検討するために、治療後情報を更新した。また、免疫チェックポイント阻害剤併用の新規膀胱温存療法を開発するために、新規の多施設共同試験を企画した。また、作成したプロトコルおよびレビュー結果はそれぞれ英文化することとした。参加施設の研究者を対象とした意見収集、放射線治療計画の均一化を図る等を目的に面談およびWebでの会議を定期的開催することとした。

4. 研究成果

X線、炭素イオン線のTCD₅₀は40Gy、および20Gyであった。TCD₅₀で照射後のINF-gamma、TNF-alpha、GM-CSF発現量はX線ではすべて0日目で最大値を示し、28日目には低下した。照射前と比べて照射後10日目ではINF-gammaおよびTNF-alpha、照射後28日目ではINF-gammaが有意に上昇した。炭素イオン線ではINF-gamma、TNF-alphaが照射後10日目で最大値を示し、28日目には低下したがGM-CSFは誘導されなかった。局所制御とINF-gamma誘導に相関がみられた。

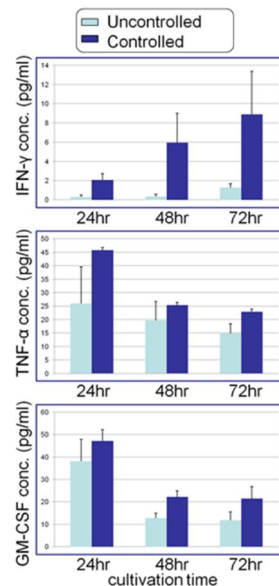
臨床情報が既知であった子宮頸癌の生検材料を用いてp53、Waf-1、HIF-1、VEGF、COX-2、NF-KB、E-cadherin、Rho-A、Rho-C、ROCK-1、ROCK-2、PD-L1の染色条件を決定し、治療成績との関

連を検討した結果、Rho-A、Rho-C、ROCK-1 の蛋白発現に相関を認めた。また、Rho-A 過剰発現を有する症例の 3 年無再発生存率，無遠隔転移生存率は 64%、54% に対し，過剰発現のない症例では 93%、83% ($p < 0.05$) で予後因子となることが分かった。膀胱癌の TURBT 材料についても染色を行い、現在は症例の蓄積とアウトカム情報を収集中である。

尿路上皮癌の治療成績を更新し、組織学的にバリエーションのある膀胱癌でも膀胱温存療法の適応となり得ること、膀胱以外の尿路癌である腎盂・尿管癌でも陽子線治療を用いることで安全な根治療法として提供できる可能性があることを国際誌に報告した。

3 施設による他施設共同研究として免疫チェックポイント阻害剤併用の放射線治療プロトコルを作成し、プロトコル論文を現在、Contemporary clinical trials communications に投稿中である。また、浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法と免疫チェックポイント阻害剤併用の可能性に関するレビュー論文を Jpn J Clin Oncol に投稿した。臨床試験は、2019 年 1 月から登録を開始し、2020 年 3 月までに 14 例の治療を行った。今後は施設数を増やして登録を促進することとなった。

腫瘍組織を用いた癌関連遺伝子の変異解析及および規定時点の血液検体を用いた血中循環腫瘍細胞 (CTC : Circulating Tumor Cells) の測定および cell-free DNA を用いた解析を上記試験の付随研究として立案し、研究中である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Matsumoto Yoshitaka, Ando Koichi, Kato Takamitsu A, Sekino Yuta, Ishikawa Hitoshi, Sakae Takeji, Tsuboi Koji, Sakurai Hideyuki	4. 巻 183
2. 論文標題 DIFFERENCE IN DEGREE OF SUB-LETHAL DAMAGE RECOVERY BETWEEN CLINICAL PROTON BEAMS AND X-RAYS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 93, 97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rpd/ncy270	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 -
1. 著者名 Iizumi Takashi, Ishikawa Hitoshi, Sekino Yuta, Ohnishi Kayoko, Mizumoto Masashi, Nonaka Tetsuo, Sakurai Hideyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Proton beam therapy for renal pelvis and ureter cancer: A report of 5 cases and a literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 24, 30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2019.1861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Keiichi, Matsumoto Yoshitaka, Ishikawa Hitoshi, Fukumitsu Nobuyoshi, Numajiri Haruko, Murofushi Keiko, Oshiro Yoshiko, Okumura Toshiyuki, Satoh Toyomi, Sakurai Hideyuki	4. 巻 61
2. 論文標題 Impact of RhoA overexpression on clinical outcomes in cervical squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 221 ~ 230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrz093	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 大野達也、石川 仁	4. 巻 63
2. 論文標題 粒子線systematic reviewと先進医療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 1161-1169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 石川 仁, 田中圭一, 飯泉天志, 清水翔星, 奥村敏之, 木村友和, 西山博之, 櫻井英幸	4. 巻 2
2. 論文標題 膀胱癌,腎癌に対する放射線治療.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 癌の臨床	6. 最初と最後の頁 173, 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Furusawa Y, Nakano-Aoki M, Matsumoto Y, Hirayama R, Kobayashi A, Konishi T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Equivalency of the quality of sublethal lesions after photons and high-linear energy transfer ion beams.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Radiat Res. 2017 Nov 1;58(6):803-808.	6. 最初と最後の頁 803, 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrx030.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagumo Yoshiyuki, Kojima Takahiro, Shiga Masanobu, Kandori Shuya, Kimura Tomokazu, Takaoka Ei-ichiro, Onozawa Mizuki, Miyazaki Jun, Kawai Koji, Ishikawa Hitoshi, Sakurai Hideyuki, Nishiyama Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 A single-institute experience of trimodal bladder-preserving therapy for histologic variants of urothelial carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 354, 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01553-4	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13件(うち招待講演 12件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hitoshi Ishikawa
2. 発表標題 Combination of radiation therapy and immunotherapy: A new trend for a tumor?
3. 学会等名 The 2nd International Cancer Research Symposium of Training Plan for Oncology Professionals (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 仁、吉田 由香里、高橋 昭久、櫻井英幸
2. 発表標題 アブスコーバル効果は存在するか
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 仁
2. 発表標題 粒子線治療の将来展望
3. 学会等名 第15回中部放射線治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 仁
2. 発表標題 膀胱癌に対する放射線治療
3. 学会等名 Southern TOHOKU Research medical conference 2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 仁、櫻井英幸
2. 発表標題 免疫応答システムと放射線応答
3. 学会等名 第8回生物学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川 仁
2. 発表標題 がんの放射線療法
3. 学会等名 第15回日本癌治療学会アップデート教育コース（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 仁
2. 発表標題 ミニセミナー「医学物理・粒子線」
3. 学会等名 第九回日本放射線外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 仁
2. 発表標題 放射線治療の進歩と将来像
3. 学会等名 第11回中・四国放射線治療夏季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 仁
2. 発表標題 宿主の免疫応答を生かした放射線治療戦略
3. 学会等名 第19回鹿児島放射線治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 IshikawaH
2. 発表標題 A new approach utilizing radiation-induced immune response in cancer therapy
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 仁
2. 発表標題 放射線治療概論
3. 学会等名 第19回日本癌治療学会アップデート教育コース（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔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
研究 分 担 者	松本 孔貴 (Matsumoto Yoshitaka) (70510395)	筑波大学・附属病院・病院助教 (12102)	