

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02767

研究課題名(和文) 難治性がんに対する放射線と免疫チェックポイント阻害剤併用による新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new treatments for refractory cancer by combining radiation and immune checkpoint inhibitors

研究代表者

小川 和彦 (OGAWA, KAZUHIKO)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40253984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：骨肉腫のマウスモデルで無治療群、薬剤単独群、放射線(X線)単独群、薬剤+放射線併用群を比較することにより、X線とPD-L1抗体及びCTLA-4抗体の併用により骨肉腫に対して著明な局所及び遠隔に対する抗腫瘍効果が得られることを明らかにすることができた。また、炭素線とPD-L1抗体及びCTLA-4抗体の併用により骨肉腫に対して著明な局所及び遠隔に対する抗腫瘍効果が得られることを明らかにすることもできた。さらに、膵がんマウスモデルに対して、X線とPD-L1抗体及びCTLA-4抗体の併用により骨肉腫に対して著明な局所及び遠隔に対する抗腫瘍効果が得られることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療は癌治療における効果的な局所治療法であるが、近年、免疫チェックポイント阻害剤を併用することにより局所のみならず遠隔転移を有する症例に対しても画期的な効果を上げる可能性があることが分かってきた。

本研究では、骨肉腫を中心とした難治性がんに対する放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤の併用治療による局所及び遠隔における治療効果を検討し、局所のみならず、遠隔転移に対しても治療効果が増強することを明らかにした。本研究の成果は、従来局所治療として位置づけられてきた放射線治療を、がんの遠隔転移をも制御できる革新的治療へと発展させる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：By comparing the untreated group, the drug alone group, the radiation (X-ray) alone group, and the drug + radiation combination group in a mouse model of osteosarcoma, the combination of X-ray and PD-L1 antibody and CTLA-4 antibody causes osteosarcoma. It was clarified that a remarkable local and distant antitumor effect can be obtained. It was also clarified that the combined use of carbon beam and PD-L1 antibody and CTLA-4 antibody has a remarkable local and distant antitumor effect on osteosarcoma. Furthermore, it was clarified that the combined use of X-ray, PD-L1 antibody and CTLA-4 antibody in a mouse model of pancreatic cancer has a remarkable local and distant antitumor effect on osteosarcoma.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 免疫治療 遠隔転移 治療効果

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は効果的な局所がん治療であり、がんの種類によっては根治が期待できる。その反面、局所再発、転移等により依然として治療効果が限定的な難治性がんも存在する。免疫チェックポイント阻害剤は、局所のみならず遠隔転移を有する症例に対しても画期的な効果を上げることができる新しいがん治療法として期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、難治性がんに対する放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤の併用治療による局所及び遠隔における治療効果を検討し、治療効果増強が認められる場合における分子生物学的メカニズムの解明と、併用療法における効果的なシーケンスによる新規治療法を開発することを目的とする。さらに、放射線治療、化学療法抵抗性の根源となっているがん幹細胞に対しても同様の検討を行い、より効果的な治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

局所再発や遠隔転移により放射線治療の効果が限定的である骨肉腫、子宮腺がん、膵臓がん、非扁平上皮頭頸部がんなどの難治性がんおよび放射線治療や化学療法の抵抗性の原因となっているがん幹細胞を対象として、放射線(X線および炭素線)と免疫チェックポイント阻害剤と併用することにより、局所制御の向上と遠隔転移制御が可能であるかどうかを検討する。また、効果的な薬剤の選択指標を与え、これらの薬剤および放射線との効果的なシーケンスを解明する。

4. 研究成果

我々は、免疫チェックポイント阻害剤の効果が希薄である骨肉腫、膵管癌マウスモデルを用い、腫瘍を両脚に接種し、片方のみに放射線照射をする系を用い、以下のことを明らかにした。

骨肉腫マウスモデルでX線10 Gyおよび2種類の免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-L1抗体および抗CTLA-4抗体; P1C4)を同時併用することにより、局所効果の増強のみならず、照射野外腫瘍および肺、肝、腎の遠隔転移を抑制し、生存率も有意に延長した。非照射腫瘍には殺細胞性T細胞(CD8+ GzmB + T細胞)が有意に増加していた。(Takahashi Y, Tamari K, Ogawa K, et al. *PLoS One*, 2017)。

骨肉腫マウスモデルで1種類の免疫チェックポイント阻害剤(抗CTLA-4抗体; C4)とX線10 Gyおよび、それと生物学的に等価な寡分割、または通常分割照射線量を同時併用しても有意な局所効果増強、abscopal効果増強は得られなかったが、16 Gyの単回照射または8 Gy x 3回の寡分割照射で線量増加を行うことにより、局所効果、abscopal効果ともにC4単独に比べ有意に増強され、生存期間も延長した(図1A, B)。放射線照射とC4併用のタイミングの影響はみられなかった。(Takahashi Y, Ogawa K, et al. *Cancers*. 2020)

照射腫瘍、非照射腫瘍ともに制御性T細胞が減少していた(図1C)。また、高線量放射線照射ではType-I interferonが高度に誘導され、自然免疫の活性化が惹起されていることを示唆する知見を得た。(Takahashi Y, Ogawa K, et al. *Cancers*. 2020)

膵管癌マウスモデルでも同様の結果が得られており(図1D, E)、さらに照射後、経時的に細胞障害性T細胞が照射腫瘍、abscopal腫瘍ともに誘導されていた(図1F)。(Takahashi Y, Tamari K,

Ogawa K, et al. *In preparation*)

骨肉腫マウスモデルでX線10 Gyに相当する殺細胞効果である重粒子線 (炭素線) 5.3 GyおよびP1C4またはC4単剤でも同時併用することにより、局所効果の増強のみならず、照射野外腫瘍および遠隔転移を抑制し、生存率も有意に延長した。照射腫瘍には殺細胞性T細胞および、非腫瘍にはヘルパーT細胞の集積が有意に増加していた。また、炭素線がCD8介在性の免疫反応に関与し、X線よりも強力な免疫反応 (Type-I interferon)が惹起される結果が得られている。(Takahashi Y, Tamari K, Ogawa K, et al. *Oncotarget*, 2019)

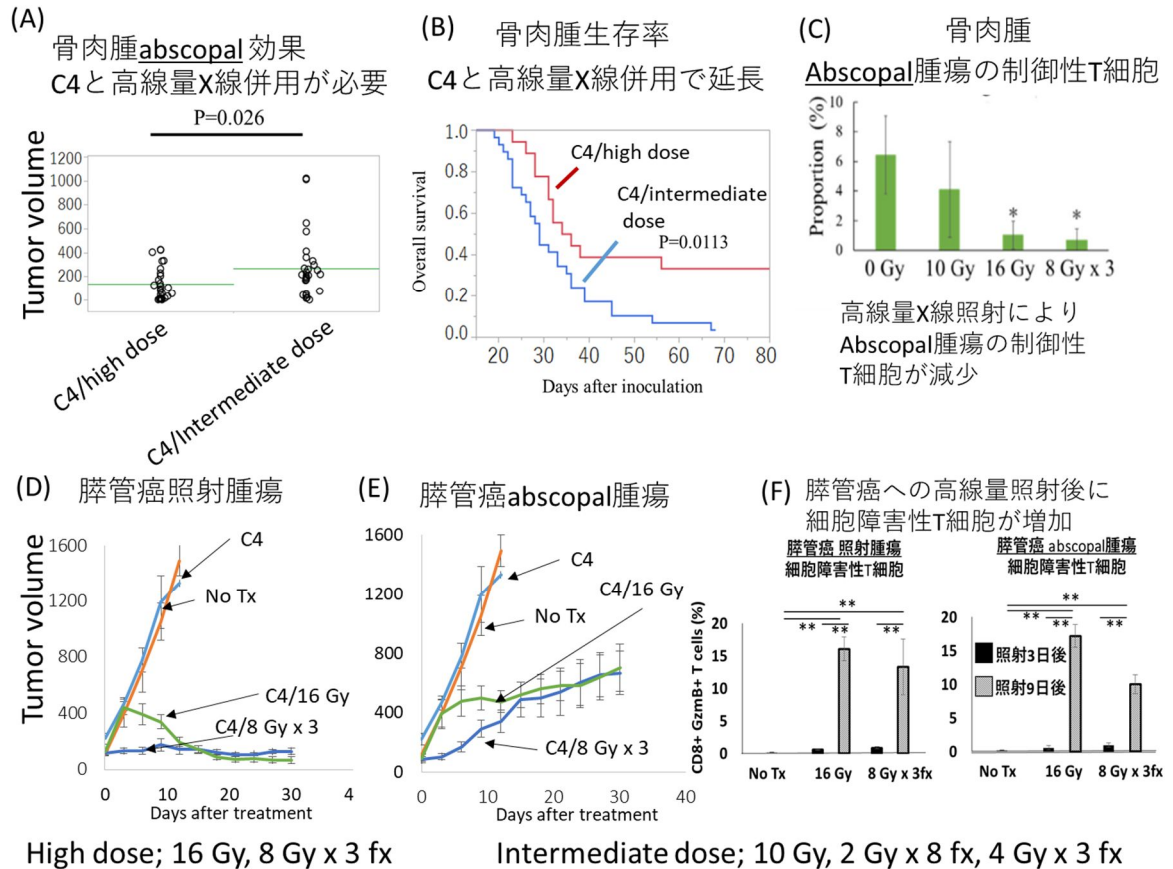


図1. 我々のこれまでに得られた骨肉腫、膵癌に対する免疫チェックポイント阻害剤とX線、または炭素線の併用効果。抗CTLA-4抗体 (C4)と高線量放射線照射により、局所、abscopal効果を増強し、免疫環境も抗腫瘍免疫に有利な状態に変化していた。*; P<0.05, **; P<0.01

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahashi Y, Yasui T, Minami K, Tamari K, Hayashi K, Otani K, Seo Y, Isohashi F, Koizumi M, Ogawa K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Carbon Ion Irradiation Enhances the Antitumor Efficacy of Dual Immune Checkpoint Blockade Therapy Both for Local and Distant Sites in Murine Osteosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 633-646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26551.	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 Takahashi Y, Yasui T, Tamari K, Minami K, Otani K, Isohashi F, Seo Y, Kambe R, Koizumi M, Ogawa K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Radiation enhanced the local and distant anti-tumor efficacy in dual immune checkpoint blockade therapy in osteosarcoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0189697
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0189697	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小川 和彦, 鈴木 修, 八木 雅史, 高橋 豊, 猪股 雅史
2. 発表標題 Current status of carbon ion radiotherapyCurrent status of carbon ion radiotherapy
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018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	瀬尾 雄二 (Seo Yuji) (00302000)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	高橋 豊 (Takahashi Yutaka) (40353461)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

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