

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07685

研究課題名(和文)再発胃癌患者に対する放射線治療と抗PD-1抗体併用療法の腫瘍免疫学的解析

研究課題名(英文) Tumor immunological analysis of radiotherapy and the anti-PD-1 antibody combination therapy for patients with recurred gastric cancer

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、研究代表者らによる医師主導臨床試験「標準治療不応の切除不能な進行・再発胃癌に対する局所放射線療法とNivolumab(抗PD-1抗体)併用療法の第I/II相臨床試験」に関連するトランスレーショナル研究として行われた。当該試験は、臨床研究審査委員会で承認された後、2020年7月までに、予定通り41例の患者が登録された。登録された患者については、プロトコルに従い、治療前、放射線治療後、抗PD1抗体治療中(3コース終了後)、治療後、に末梢血液が採取され、種々の腫瘍免疫学的解析が行われ、治療効果と宿主と免疫学的パラメーターとの相関について解析を行った(現在、国際誌に投稿中)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療と抗PD1抗体(ニボルマブ)の(逐次)併用治療により、抗腫瘍免疫が活性化すること、及び、予後不良例と良好例で抗腫瘍免疫が活性化に変化がある事、が証明された。また、放射線量が従来の根治的線量と比べて半分程度の低線量にも関わらず、良好な成績が確認されたことから、放射線治療の局所効果には抗腫瘍免疫が関連している事、免疫パラメーターを確認し予後良好群であることが確認された患者には線量を低減できる可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was performed as translational study in conjunction with an investigator initiated clinical trial, "Phase 1/2 trial in gastric cancer patients treated with a combination of nivolumab and oligo-fractionated irradiations". After it was approved by Certified Review Board, forty-one patients were registered by July, 2020. Peripheral blood sample were collected at 1)before therapy, 2)after radiotherapy, 3)during anti-PD1 antibody therapy (after 3 course) and 4) after treatment. Various kinds of tumors immunologic analysis were performed and analyzed between effect of treatments and immunologic parameters. (now, it is submitted in an international journal).

研究分野：放射線医学

キーワード：腫瘍免疫 抗PD-1抗体 放射線治療 胃癌

## 1. 研究開始当初の背景

局所治療である放射線治療により照射範囲外の病巣も同時に縮小する“アブスコパル効果”は、これまで、非常に稀な現象であることなどから、放射線治療によって誘導・増強される全身性の抗腫瘍免疫が主たるメカニズムと推測されてはいたものの証明されてはいなかった。また、患者のパフォーマンスステータス(PS)が生存率のみならず局所制御率の予後因子となることがしばしば認められることから、患者の潜在的な免疫能が放射線治療の局所効果にも関連していることが考えられていたが、こちらも関連は不明であった。しかし、近年、マウスモデルやヒトのトランスレーショナル研究において、放射線照射により抗腫瘍免疫が増強されることを示唆する報告が続々とされ、また、免疫チェックポイント阻害剤(抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、など)が、悪性黒色腫を皮切りに肺癌・頭頸部腫瘍などに適応が拡大し、広く用いられるようになると、放射線治療が併用された群で抗PD-1抗体の奏効率が高いこと、抗CTLA-4抗体と放射線治療の併用治療(免疫放射線療法)によりアブスコパル効果が頻繁に認められること、などの報告が続いていた。やはり、放射線治療によって全身性の抗腫瘍免疫の誘導・活性化が実際に惹起されアブスコパル効果の主たるメカニズムであり、かつ、放射線の局所効果にも関連している、との考えが認められつつあるが、ヒトでのエビデンスは十分とは言い難い状況であった。

## 2. 研究の目的

これまでに、我々は、放射線治療が“局所の”癌治療であると同時に、全身性の抗腫瘍免疫を誘導・増強・活性化し“全身性の”癌治療にも応用できる可能性があることを報告した。つまり、放射線治療効果の(少なくとも)一部は抗腫瘍免疫の誘導による、その免疫の増強により放射線治療が「全身治療」となる、という可能性が考えられ、これは独創的な研究に基づくがん治療の新たな治療戦略となりうる。本研究では、Nivolumabと放射線治療の併用療法が施行された再発胃癌患者(臨床試験)において、全身性の抗腫瘍免疫の活性化が、ヒト臨床において実際に起こっているかどうか、末梢血PBMC/血清から測定する免疫能を解析し、放射線治療がヒト体内で実際に抗腫瘍免疫の活性化・増強が起こっていることを証明し、また、臨床効果との相関も証明することで、免疫放射線療法をがん治療の新たな選択肢として確立させることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は、研究代表者・分担者らによる医師主導試験「標準治療不応の切除不能な進行・再発胃癌に対する局所放射線療法とNivolumab(抗PD-1抗体)併用療法の第I/II相臨床試験」に関連するトランスレーショナル研究として行われた。当該試験は、福島県立医科大学臨床研究審査委員会で承認され、2018年3月より試験開始された。2020年7月までに、予定通り41例の患者が登録され、2021年3月まで経過観察・臨床的な解析が終了した。登録された患者については、プロトコールに従い、治療前、放射線治療後、抗PD1抗体

治療中、治療後、に臨床検体（末梢血・腫瘍組織）の採取、及び、臨床情報の収集が完了した。収集された臨床検体（末梢血）は、リンパ球サブセット（CD4、CD8、Treg、Th17、等、及び、CD8 Tリンパ球フェノタイプ）、TCR レパトア解析、ctDNA 解析、など、解析され、治療効果などとの関連を解析した。

#### 4 . 研究成果

放射線治療後に、幾つかの腫瘍抗原特異的 CD8 T リンパ球が新たに誘導されたことが確認されたことから、放射線治療による抗腫瘍免疫誘導が示唆された。また、腫瘍抗原特異的 CD8 T リンパ球のフェノタイプにも変化が認められた（KLRG1、HLA-DR、TIGIT、CD160 の高発現、CD27、CD127 の低発現）。TCR レパトア解析では、予後良好群でピールー指数が高い、など、放射線治療による抗腫瘍免疫誘導と予後との関連も示唆される結果であった。

本研究から得られたデータの一部は、2022 年 6 月の米国臨床腫瘍学会にて発表した。また、2022 年 6 月現在、一流国際誌に論文投稿中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13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 1件）

1. 著者名 Yoshimoto Yuya, Sasaki Yasushi, Murata Kazutoshi, Noda Shin-ei, Miyasaka Yuhei, Hamamoto Junko, Furuya Mio, Hirato Junko, Suzuki Yoshiyuki, Ohno Tatsuya, Tokino Takashi, Oike Takahiro, Nakano Takashi	4. 巻 159
2. 論文標題 Mutation profiling of uterine cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 546 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2020.08.020	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 Nakayama Yuko, Mimura Kosaku, Kua Ley-Fang, Okayama Hirokazu, Min Aung Kyi Thar, Saito Katsuharu, Hanayama Hiroyuki, Watanabe Yohei, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Saze Zenichiro, Ohki Shinji, Suzuki Yoshiyuki, Ichikawa Daisuke, Yong Wei-Peng, Kono Koji	4. 巻 23
2. 論文標題 Immune suppression caused by PD-L2 expression on tumor cells in gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 961 ~ 973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01079-z	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 Nakano Takashi, Sakai Makoto, Torikai Kota, Suzuki Yoshiyuki, Takeda Shin'ichiro, Noda Shin-ei, Yamaguchi Mitsutaka, Nagao Yuto, Kikuchi Mikiko, Odaka Hirokazu, Kamiya Tomihiro, Kawachi Naoki, Watanabe Shin, Arakawa Kazuo, Takahashi Tadayuki	4. 巻 65
2. 論文標題 Imaging of 99mTc-DMSA and 18F-FDG in humans using a Si/CdTe Compton camera	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 05LT01 ~ 05LT01
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/ab33d8	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 Sugawara Shigeyasu, Ishii Shiro, Kojima Yoshiyuki, Ito Hiroshi, Suzuki Yoshiyuki, Oriuchi Noboru	4. 巻 34
2. 論文標題 Feasibility of gamma camera-based GFR measurement using renal depth evaluated by lateral scan of 99mTc-DTPA renography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 349 ~ 357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01455-w	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 FUJII Masazumi, ICHIKAWA Masahiro, IWATATE Kensho, BAKHIT Mudathir, YAMADA Masayuki, KUROMI Yosuke, SATO Taku, SAKUMA Jun, SAITO Kiyoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Bevacizumab Therapy of Neurofibromatosis Type 2 Associated Vestibular Schwannoma in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 75 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2019-0194	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 Nakayama Y, Mimura K, Tamaki T, Shiraishi K, Kua LF, Koh V, Ohmori M, Kimura A, Inoue S, Okayama H, Suzuki Y, Nakazawa T, Ichikawa D, Kono K.	4. 巻 54
2. 論文標題 Phospho-STAT1 expression as a potential biomarker for ant-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy for breast cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 2030-2038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4779	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 Okonogi Noriyuki, Suzuki Yoshiyuki, Sato Hiro, Oike Takahiro, Yoshimoto Yuya, Mimura Kosaku, Noda Shin-ei, Okamoto Masahiko, Tamaki Tomoaki, Morokoshi Yukie, Hasegawa Sumitaka, Ohgaki Hiroko, Yokoo Hideaki, Nakano Takashi	4. 巻 102
2. 論文標題 Combination Therapy of Intravenously Injected Microglia and Radiation Therapy Prolongs Survival in a Rat Model of Spontaneous Malignant Glioma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics	6. 最初と最後の頁 601 ~ 608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2018.06.018	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 Ando Ken, Suzuki Yoshiyuki, Kaminuma Takuya, Yoshimoto Yuya, Oike Takahiro, Okonogi Noriyuki, Sato Hiro, Tamaki Tomoaki, Noda Shin-Ei, Mimura Kosaku, Nakano Takashi	4. 巻 35
2. 論文標題 Tumor-specific CD8-positive T cell-mediated antitumor immunity is implicated in the antitumor effect of local hyperthermia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hyperthermia	6. 最初と最後の頁 226 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02656736.2018.1492027	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 Tamaki Tomoaki, Hirai Ryuta, Igari Mitsunobu, Kumazaki Yu, Noda Shin-ei, Suzuki Yoshiyuki, Kato Shingo	4. 巻 59
2. 論文標題 Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy versus volumetric-arc radiotherapy in cervical cancer treatment: applying the central-shielding principle to modern technology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 639 ~ 648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry054	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 Onishi Masahiro, Okonogi Noriyuki, Oike Takahiro, Yoshimoto Yuya, Sato Hiro, Suzuki Yoshiyuki, Kamada Tadashi, Nakano Takashi	4. 巻 59
2. 論文標題 High linear energy transfer carbon-ion irradiation increases the release of the immune mediator high mobility group box 1 from human cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 541 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry049	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 小此木範之、佐藤浩央、吉本由哉、田巻倫明、鈴木義行	4. 巻 2018
2. 論文標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・今後の可能性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rad Fan、放射線治療 情報BOOK2018	6. 最初と最後の頁 19 ~ 23
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 小此木範之、村田裕人、田巻倫明、鈴木義行	4. 巻 33
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Skin Cancer	6. 最初と最後の頁 116 ~ 121
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 吉本由哉、鈴木義行	4. 巻 8
2. 論文標題 放射線照射によるアブ スコパル効果	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 0~0
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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 The basics of Immuno-Radiotherapy : 免疫放射線療法の基礎 (と臨床)
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会 (シボ'ジ'ム) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 放射線治療の臨床における酸素効果
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会生物セミナー (教育講演) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 Combination therapy of Immunotherapy and Radiotherapy (Immuno-Radiotherapy)
3. 学会等名 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 (シボ'ジ'ム) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 放射線治療とがん免疫療法
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会（教育セミナー）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suzuki Y, Okonogi N, Sato H, Oike T, Yoshimoto Y, Mimura K, Noda SE, Okamoto M, Tamaki T, Morokoshi Y, Hasegawa S, Ohgaki H, Yokoo H, Nakano Y
2. 発表標題 Combination Therapy of Intravenously Injected Microglia and Radiation Therapy Prolongs Survival in a Rat Model of Spontaneous Malignant Glioma,
3. 学会等名 European Society of Therapeutic Radiology and Oncology 's (ESTRO) 38th Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 The Basics of Immuno-Radiotherapy
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 Combination therapy of Radiotherapy and Immunotherapy (Immuno-Radiotherapy): Basic and Clinical aspects
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 The Basics of Immuno-Radiotherapy (combination therapy of Radiotherapy and Immunotherapy)
3. 学会等名 第32回日本放射線腫瘍学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki Y
2. 発表標題 Radiation induced anti-tumor immunity and the possibility of Immuno-Radiotherapy
3. 学会等名 The 3rd Meeting of the Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology (Bali, INDONESIA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療 (Immuno-Radiotherapy) の理論的背景と臨床
3. 学会等名 Lung Cancer Young Opinion ' s Meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療 (Immuno-Radiotherapy) の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第9回日本放射線腫瘍学会放射線生物学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 がん免疫と放射線治療～放射線治療と免疫療法を併用すると、1+1=3?～
3. 学会等名 第54回RI・放射線利用促進セミナー中部原子力懇話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 放射線治療による抗腫瘍免疫増強の理論と臨床（免疫放射線療法）
3. 学会等名 第21回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウムin奈良（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第25回近畿Medical Oncology研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第31回日本バイオセラピー学会学術集会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第69回北日本放射線腫瘍学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 肺癌における免疫チェックポイント阻害剤と併用療法：免疫放射線療法の基礎と臨床
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第31回日本放射線腫瘍学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 放射線生物学の新展開：免疫療法の基礎と臨床
3. 学会等名 第31回日本放射線腫瘍学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第19回福島県放射線治療懇話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第20回日本放射線腫瘍学夏季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 放射線による抗腫瘍免疫の活性化と”免疫放射線療法”の可能性
3. 学会等名 第1回免疫放射線療法セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第34回日本皮膚悪性腫瘍学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木義行
2. 発表標題 免疫放射線治療の理論的背景と現状・未来
3. 学会等名 第46回放射線による制癌シンポジウム (招待講演)
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	田巻 倫明 (Tamaki Tomoaki)  (20400749)	福島県立医科大学・医学部・教授  (21601)	
研究分担者	河野 浩二 (Kono Koji)  (40283204)	福島県立医科大学・医学部・教授  (21601)	
研究分担者	三村 耕作 (Mimura Kosaku)  (90568031)	福島県立医科大学・医学部・准教授  (21601)	

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
---------	---------