

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08151

研究課題名(和文) 温熱、放射線、免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせた新規な複合療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel combination therapy combined with hyperthermia, radiation and immune checkpoint blockade

研究代表者

高橋 豊 (TAKAHASHI, YUTAKA)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：40353461

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)：がん治療において、遠隔転移を制御することは最大の課題である。従前より、放射線治療により、照射していない部位の腫瘍が縮小する、免疫介在性と考えられる「アブスコパル効果」が知られているが、極めて稀な事象であった。私たちは、X線より高い殺細胞効果を有する炭素線、温熱療法と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせにより、高い局所効果及びアブスコパル効果を得る方法を探索した。その結果、アブスコパル効果を得るために局所腫瘍根絶線量の投与が必要であること、難治性である膵管癌に対しても、炭素線はより低い線量で、X線でも温熱療法と併用すればより低い線量でもアブスコパル効果が得られる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療において、遠隔転移を制御することは最大の課題である。従前より、放射線治療により、照射していない部位の腫瘍が縮小する、免疫介在性と考えられる「アブスコパル効果」が知られているが、極めて稀な事象であった。本研究では、膵管癌等で免疫チェックポイント阻害剤治療において、X線に温熱を加えること、又は炭素線ではより低い線量で腫瘍内免疫反応に変化が生じ、局所のみならず遠隔腫瘍の制御に貢献していることを示唆するデータが得られた。本研究で得られた知見は、有効な治療がない骨肉腫や膵管癌のような難治性腫瘍に対し、新たな治療の可能性を提案するものであり、今後の臨床試験に向けた橋渡しの一歩となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：One of the major challenges in cancer therapy is to control distant metastasis. The abscopal effect has been recognized as an immune-mediated phenomenon in which tumors out-side the radiation field regresses, but is extremely rare event. We investigated whether the combination of X-ray, carbon ion beams, hyperthermia, and immune checkpoint inhibitors (ICI) contributes to the enhanced local effects and abscopal effects. We found that high X-ray dose is essential to enhance the abscopal effects in ICI therapy, regardless of fractionation in radiation delivery. Carbon ion irradiation required lower dose than X-ray to induce the abscopal effects. Addition to hyperthermia in X-ray irradiation at lower dose successfully induced the abscopal effect in ICI therapy.

研究分野：放射線生物学

キーワード：温熱療法 放射線 腫瘍免疫 アブスコパル効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

温熱療法の歴史は長く、放射線治療、または化学療法と併用することにより強い増感効果があることが従前より知られており、1990年には放射線併用時に保険収載、1996年には単独療法としても保険収載となった。最近、加温の精度が向上し、放射線併用時に浅部あるいは深部の腫瘍に対し優れた局所効果が得られることが報告され、再度注目を浴びている。さらに免疫賦活効果があることを示唆する報告もあり、私たちも予備実験で同様の結果を得ている。しかし、動物実験や実臨床では、温熱療法が遠隔転移の制御にまでつながることを示した報告は極めて少ない。

近年、免疫チェックポイント阻害剤により、遠隔転移を有する症例に対し画期的な効果が得られているが、奏効率は依然と限定的であり、改善法が求められている。

温熱療法は Heat Shock Protein とがん抗原の複合体形成による樹状細胞への取り込みを介した細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性、放射線治療は CTL の浸潤促進等の異なるメカニズムで免疫反応を惹起できる可能性があるという実験結果に基づき、放射線治療と温熱療法を併用することで、1種類の免疫チェックポイント阻害剤、特に制御性 T 細胞 (Treg) と CTL に作用する抗 CTLA-4 抗体 (C4) と併用することで、優れた局所制御と遠隔転移制御を成し遂げられる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究では放射線、温熱、又はその併用と 1 種類の免疫チェックポイント阻害剤 C4 の局所効果および遠隔効果 (アブスコパル効果) に対する有用性を解明し、それが明らかになればそのメカニズムを解明することを目的とした。また、放射線による免疫賦活効果を得るためには、総線量や分割法が重要になることが予想されるため、抗腫瘍免疫を最大限に発揮する最適照射レジメンも併せて検討した。

3. 研究の方法

本研究では、以下の 4 つの研究を行った。

(1) 骨肉腫マウスモデル及び膵管癌マウスモデルを用いた光子線と C4 の併用効果

マウス骨肉腫細胞 LM8 を C3H マウス、マウス膵管癌細胞 Pan02 を C57BL/6 マウスの両脚に移植し、片方だけに X 線を照射し、他方は鉛で完全遮蔽をした。私たちは、これまでに X 線 10 Gy と抗 PD-L1 抗体 (P1) と C4 を同時に併用し、アブスコパル効果が高率に引き起こされることを明らかにしてきた (Takahashi et al. *PLoS ONE*, 2017)。実臨床において、PIC4 療法で強い副作用により治療を完遂できないことが少なからずみられること、及び医療経済的な負担等を考慮し、本研究で使用する免疫チェックポイント阻害剤は C4 のみとし、3 日おきに 150 µg を 3 回腹腔内投与した。骨肉腫に対して光子線は 10 Gy 単回照射又はそれと等価線量になる通常分割照射 (1 回 2 Gy x 8 回) 及び寡分割照射である 4.5 Gy x 3 回照射とで比較し、最も局所効果とアブスコパル効果が増強する線量分割法を検討した。また、最も抗腫瘍効果が増強される線量を検討するため、光子線の線量を 16 Gy 単回照射 (または等価線量になる寡分割照射 8 Gy x 3 回) に変えて同様の実験を行った。また、治療後に照射腫瘍及び非照射腫瘍を摘出し、フローサイトメトリーで腫瘍内微小免疫環境を解析した。

膵管癌は、骨肉腫よりもさらに放射線抵抗性であることが予備実験により明らかに

なっていたため、16Gy 単回照射及びそれと等価な寡分割照射 8 Gy x 3 回で骨肉腫と同様の検討を行った。

(2) 乳癌マウスモデルを用いた HT と C4 の併用効果とそのメカニズムの解明

HT には山本ビニタ社の動物用の高周波温熱装置 (RF-I.V) を用いた。マウス乳癌腫細胞 4T1 を Balb/C マウスの両脚に移植し、RF-I.V の電極に片側の脚のみ配置するようにマウスをセットアップし、42.5°C で 20 分、単回加温を実施した。C4 は 3 日おきに 150 µg を 3 回腹腔内投与し、HT と同時併用を行い、局所及びアブスコパル効果を解析した。また、照射腫瘍及び非照射腫瘍の腫瘍内免疫環境を解析した。

(3) 膵管癌に対する炭素線と C4 の併用効果とそのメカニズムの解明

炭素線照射実験は、一部の in vitro は大阪重粒子センター、その他の実験は全て量子科学技術研究機構で実施した。(1) と同様にマウス膵管癌細胞 Pan02 を C57BL/6 マウスの両脚に移植し、片方のみ炭素線を照射し、他方は真鍮で完全遮蔽をした。また、治療後の照射腫瘍及び非照射腫瘍の腫瘍内免疫微小環境をフローサイトメトリー及び免疫染色で解析した。

(4) 膵管癌に対する X 線と HT の併用による局所及びアブスコパル効果

山本ビニタ社の動物用の高周波温熱装置 (RF-I.V) を用い、細胞に 42.5 で 30 分の HT を加え、その直後に光子線を照射し、コロニーアッセイにより、RT に対する HT の増感比を算出した。また、in vivo 実験で、Pan02 細胞をマウスの両脚に移植し、片方のみ、42.5 で 30 分の HT を加え、その直後に光子線の線量を減じた RT を加え、局所及びアブスコパル効果を解析した。

4. 研究成果

(1) 骨肉腫マウスモデル及び膵管癌マウスモデルを用いた光子線と C4 の併用効果

最近、Vanpouille-Box らは、1 回大線量ではアブスコパル効果が得られず、寡分割照射によってのみ得られ、そのメカニズムとして、I 型インターフェロン経路の関与を報告した (Vanpouille-Box et al. *Natur Commun*, 2017)。

私たちも同様に、骨肉腫及び膵管癌細胞を用い I 型インターフェロン経路に着目し解析を行った (Takenaka et al. *Cancers* 2020)。その結果、骨肉腫細胞では照射後 24 時間では 1 回中等線量 (10 Gy) および大線量 (16 Gy) では IFN-β は誘導されず、大線量寡分割照射 (8 Gy x 3) でのみ誘導されたが、照射 48 時間後では、大線量であれば寡分割照射のみならず、1 回大線量でも著明な IFN-β の誘導が確認された。また、中等線量照射では IFN-β の誘導はみられなかった。これらの知見を踏まえ、in vivo 実験を行い、以下の知見を得た。

骨肉腫マウスモデルで C4 と光子線 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、アブスコパル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 回の寡分割照射により、局所効果、アブスコパル効果ともに C4 単独に比べ有意に増強され、生存期間も延長した (Takenaka W, et al. *Cancers*. 2020)。一方で、ICI と放射線のタイミングで大きな違いはなかった。(Katsuki et al. *PLoS One* 2022)

照射腫瘍、非照射腫瘍ともに Treg が減少していた。また、高線量放射線照射では I 型インターフェロンが高度に誘導され、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 (Takenaka W, et al. *Cancers*. 2020)。

ICI不応の膵管癌マウスモデルでも、高線量光子線照射により著明な局所、アブスコパル効果が得られ、CTL除去により効果が減弱した。放射線を加えると、CTLが局所、非照射腫瘍にも著明に増加したが、Tregも増加した。C4を加えることにより、CTLは維持され、Tregも減少した (Yamamoto et al. *Cancers*, 2022)。

以上を総括すると、骨肉腫及び膵管癌では、線量分割法より、局所への総線量、すなわち局所腫瘍を根絶しうる高線量放射線が ICI との併用に重要であることが明らかになった。また、局所のみならず、遠隔巣でも腫瘍免疫環境が抗腫瘍免疫に有利な状況に変化し、生存も延長し、難治性である骨肉腫や膵管癌に対し ICI 単独では得られない新たな治療戦略を示唆する結果が得られたと考える。

(2) 乳癌マウスモデルを用いた HT と C4 の併用効果とそのメカニズムの解明

前述のように HT の免疫賦活効果に着目し、C4 と HT を併用することにより、遠隔転移の抑制につながると仮説を立て、研究を行った。

4T1 細胞を両足に移植し、片側腫瘍のみを 42.5 Gy、20 分の加温により、HT 単独治療または C4 単独治療では抗腫瘍効果が得られなかった一方で、併用治療により、強力な局所及びアブスコパル効果が得られ、肺転移の抑制と生存延長が確認された。また、併用治療により、加温腫瘍のみならず、非加温腫瘍においても腫瘍内免疫環境が抗腫瘍効果に有利な状況に変化していることが示唆された。さらに、マウスから CD4 陽性 T 細胞を除去することで、局所効果、アブスコパル効果共に消失し、HT と C4 の併用の治療効果がヘルパー T 細胞介在性であることが示唆された。興味深いことに、本治療で局所及び非照射腫瘍が完治したマウスに再度 4T1 細胞を移植しても、生着せず、メモリー機能を獲得していることが明らかになった。

以上を総括すると、従来から乳癌に対する HT はその有効性が確認されていたが、免疫療法との併用はさらに有効であることが示唆された。

(3) 膵管癌に対する炭素線と C4 の併用効果とそのメカニズムの解明

炭素線は、DNA 二重鎖切断をより高頻度に起こすため、光子線の約 2 倍の生物学的効果を有することが知られている。そのため、炭素線と C4 の併用は、光子線との併用と比べ、さらに転移抑制効果が得られると仮説を立てた。

その結果、以下のことを示唆する知見を得た。

C4 と炭素線 8.2 Gy または 4.1 Gy x 3 回との併用により、著明な局所効果が得られるだけでなく、アブスコパル効果もみられた。興味深いことに、寡分割照射では、より強力な局所効果が得られた。アブスコパル効果は単回照射、寡分割照射ともに同程度であった。

光子線と同様に、単回及び寡分割照射の炭素線照射単独でも、CTL が照射腫瘍、非照射腫瘍療法で誘導された。一方、光子線と異なり、照射による Treg の誘導はみられず、C4 を加えることで発現量がさらに減少した。

以上より、炭素イオン線と C4 の併用療法は腫瘍部分における CTL と Treg の免疫微小環境の点で抗腫瘍効果の上乗せ効果をもたらす可能性が示唆された。

一方で、同時期に行っていた光子線の実験において、10 Gy と C4 の併用でアブスコパル効果が得られないことが確認された。興味深いことに、炭素線 8.2 Gy + C4 では同等の殺細胞効果が得られる光子線 16 Gy + C4 と比較して有意に炭素線の生存が延長し、炭素線線量を減らした低線量寡分割照射 2.1 Gy x 3 回でも有意な局所効果とアブスコパル効果がみられ (図 1) CTL の増加がみられた。また、光子線でみられていた Treg

の顕著な増加もみられなかった。

以上を総括すると、光子線と炭素線は、遺伝子発現やタンパク発現が異なることが多くの文献で報告されているが、免疫応答においても影響が異なる可能性がある。

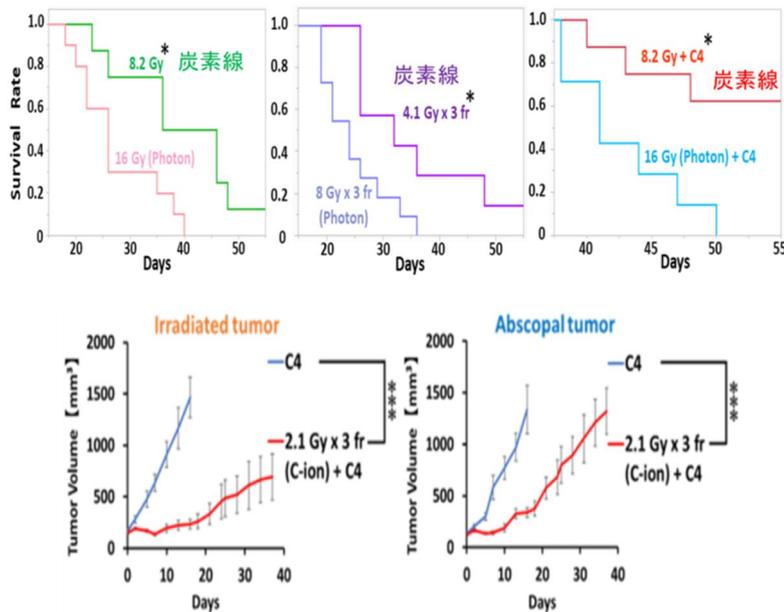


図 1. 炭素線と C4 の併用効果。光子線と等価な殺細胞効果を与える炭素線でも、生存は明らかに延長し、アブスコパル効果が認められた。

(4) 膵管癌に対する光子線と HT の併用による局所及びアブスコパル効果

上述の(1)の結果から、膵管癌に対し、局所根絶線量が必要であることを報告した。しかし、実臨床における膵臓癌の放射線治療では、リスク臓器が多数近接していることや、呼吸性移動により、線量増加は容易ではない。HT は腫瘍には熱をためやすく、正常組織には熱を逃しやすい性質を有することから、光子線の線量を下げ、それを HT の増感効果で補うアプローチは、放射線と HT の免疫賦活効果と相まって遠隔転移の制御に有効であると仮説を立てた。

膵管癌細胞を用いたコロニーアッセイの結果より、アブスコパル効果が確認された 16 Gy 単回照射と同等の細胞生存率を与える HT との併用線量は 14 Gy であった。この結果を踏まえ、in vitro 実験を行い、以下のことを明らかにした。

HT 単独で局所、アブスコパル効果は得られなかったが、従来からの報告のとおり、HT による光子線照射の増感効果が得られた。アブスコパル効果は得られなかった。

10 Gy + C4 では局所効果は得られたが、アブスコパル効果は得られなかった。一方、14 Gy + HT + C4 により、局所効果のみならずアブスコパル効果も得られた(図4)。

以上を総括すると、既存の有効な治療法が存在しない膵管癌においても、HT、光子線及び C4 の組み合わせは、新たな治療の選択肢の一つとして有効である可能性が示唆された。

上述の(1)~(4)より、光子線、炭素線、HT いずれも適切に免疫チェックポイント阻害剤を加えることで、腫瘍免疫環境が改善され、アブスコパル効果が誘導された。本研究は、特に既存の有効な治療法がない膵管癌に対しては新たな治療の選択肢を与える知見を示したものであり、今後より臨床に近いモデルを用いた前臨床試験やメカニズムのさらなる解明に取り組みたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ibuki Y, Takahashi Y, Tamari K, Minami K, Seo Y, Isohashi F, Koizumi M, Ogawa K.	4. 巻 38(1)
2. 論文標題 Local hyperthermia combined with CTLA-4 blockade induces both local and abscopal effects in a murine breast cancer model. Int J Hyperthermia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hyperthermia	6. 最初と最後の頁 363-371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02656736.2021.1875059	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 Junya Yamamoto, Yutaka Takahashi, Kazumasa Minami, Keisuke Tamari, Shohei Katsuki, Wataru Takenaka, Shotaro Tatekawa, Kazuhiko Hayashi, Yuji Seo, Fumiaki Isohashi, Kazuhiko Ogawa, Masahiko Koizumi	4. 巻 14(9)
2. 論文標題 High Dose Local Photon Irradiation Is Crucial in Anti-CTLA-4 Antibody Therapy to Enhance the Abscopal Response in a Murine Pancreatic Carcinoma Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14092087	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 Takenaka W, Takahashi Y, Tamari K, Minami K, Katsuki S, Seo Y, Isohashi F, Koizumi M, Ogawa K.	4. 巻 12(6)
2. 論文標題 Radiation Dose Escalation Is Crucial in Anti-CTLA-4 Antibody Therapy to Enhance Local and Distant Antitumor Effect in Murine Osteosarcoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 E1546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12061546	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 Shohei Katsuki, Yutaka Takahashi, Keisuke Tamari, Kazumasa Minami, Wataru Takenaka, Yoriko Ibuki, Junya Yamamoto, Shotaro Tatekawa, Kazuhiko Hayashi, Yuji Seo, Fumiaki Isohashi, Kazuhiko Ogawa, Masahiko Koizumi	4. 巻 17(7)
2. 論文標題 Radiation therapy enhances systemic antitumor efficacy in PD-L1 therapy regardless of sequence of radiation in murine osteosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0271205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0271205	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 Sayaka Misaki, Satoshi Murata, Miyuki Shimoji, Takayasu Iwai, Andreas Michael Sihombing, Ken Aoki, Yutaka Takahashi, Yoshiyuki Watanabe	4. 巻 40(12)
2. 論文標題 Enhancement of antitumor immune response by radiation therapy combined with dual immune checkpoint inhibitor in a metastatic model of HER2-positive murine tumor.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol	6. 最初と最後の頁 1307-1315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-022-01303-z	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 Manabe Y, Takahashi Y, Sugie C, Wang Z, Katsuki S, Kondo T, Murai T, Nakashima M, Takaoka T, Ogawa K, Shibamoto Y	4. 巻 12(2)
2. 論文標題 Biological effects of prostaglandin E2-EP4 antagonist (AAT-008) in murine colon cancer in vivo: enhancement of immune response to radiotherapy and potential as a radiosensitizer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transl Cancer Res	6. 最初と最後の頁 351-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr-22-1857	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 Yagi M, Takahashi Y, Minami K, Matsuura T, Nam JM, Onodera Y, Akagi T, Maeda T, Okimoto T, Shirato H, Ogawa K.	4. 巻 14(8)
2. 論文標題 A Consistent Protocol Reveals a Large Heterogeneity in the Biological Effectiveness of Proton and Carbon-Ion Beams for Various Sarcoma and Normal-Tissue-Derived Cell Lines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14082009	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 Adachi T, Zhao W, Minami K, Yokoyama Y, Okuzaki D, Kondo R, Takahashi Y, Tamari K, Seo Y, Isohashi F, Yamamoto H, Koizumi M, Ogawa K	4. 巻 62(5)
2. 論文標題 Chk1 suppression leads to a reduction in the enhanced radiation-induced invasive capability on breast cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Radiat Res	6. 最初と最後の頁 764-772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrab049	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 矢野恒夫、角永悠一郎、榊山一哉、加藤弘樹、高橋豊、山村朝雄、長谷川功紀、佐藤達彦、淵上剛志、渡部直史、巽光朗、平林容子、藤井博史、米倉義晴、深瀬浩一。	4. 巻 38(1)
2. 論文標題 アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察(その7) - 足元を固めながらナノメディシンTATの実用化を目指して - (前編)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PHARM TECH JAPAN	6. 最初と最後の頁 81-86
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 矢野恒夫、角永悠一郎、榊山一哉、加藤弘樹、高橋豊、山村朝雄、長谷川功紀、佐藤達彦、淵上剛志、渡部直史、巽光朗、平林容子、藤井博史、米倉義晴、深瀬浩一。	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察(その7) - 足元を固めながらナノメディシンTATの実用化を目指して - (後編)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PHARM TECH JAPAN	6. 最初と最後の頁 281-289
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11件(うち招待講演 4件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高橋 豊
2. 発表標題 放射線と免疫
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会生物セミナー(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 豊
2. 発表標題 これからのハイパーサーミアに向けた研究のトピックス - 免疫療法との併用を中心に -
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第38回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本純也、高橋豊、皆巳和賢、玉利慶介、勝木翔平、武中渉、松谷英樹、立川章太郎、小川和彦、小泉雅彦
2. 発表標題 Combined effects of immunotherapy with anti-CTLA-4 antibody and radiation therapy on pancreatic ductal adenocarcinoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本純也、高橋豊、皆巳和賢、玉利慶介、勝木翔平、武中渉、立川章太郎、小川和彦、小泉雅彦
2. 発表標題 Local photon and carbon ion irradiations with anti-CTLA-4 antibody enhance anti-tumor immune response both in irradiated and outside radiation field tumors in murine pancreatic ductal carcinoma
3. 学会等名 第17回日本粒子線治療臨床研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junya Yamamoto, Yutaka Takahashi, Kazumasa Minami, Keisuke Tamari, Shohei Katsuki, Wataru Takenaka, Shotaro Tatekawa, Kazuhiko Hayashi, Yuji Seo, Fumiaki Isohashi, Kazuhiko Ogawa, Masahiko Koizumi
2. 発表標題 Local photon and carbon ion irradiations with anti-CTLA-4 antibody enhance anti-tumor immune response both in irradiated and outside radiation field tumors in murine pancreatic ductal carcinoma
3. 学会等名 The 5th international cancer research symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊吹 依利子、高橋 豊、玉利 慶介、皆巳 和賢、瀬尾 雄二、磯橋 文明、小泉 雅彦、小川 和彦
2. 発表標題 乳癌に対するHyperthermiaと抗CTLA-4抗体の併用による腫瘍内免疫微小環境の変化
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第37回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊吹 依利子、高橋 豊、玉利 慶介、皆巳 和賢、瀬尾 雄二、磯橋 文明、小泉 雅彦、小川 和彦
2. 発表標題 乳癌に対するHyperthermiaと抗CTLA-4抗体の併用効果
3. 学会等名 第22回 菅原・大西記念 癌治療増感シンポジウム in 奈良
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋豊
2. 発表標題 放射線と免疫の関係
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会生物部会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 豊
2. 発表標題 温熱、放射線、免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせた治療戦略（基礎的観点から）
3. 学会等名 第24回関西ハイパーサーミア研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥内絢香、高橋豊、皆巳和賢、武中涉、勝木翔平、玉利慶介、小川和彦、小泉雅彦
2. 発表標題 膵管がんに対する免疫チェックポイント阻害剤と複合的物理療法の併用効果
3. 学会等名 第24回関西ハイパーサーミア研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武中渉、高橋豊、皆巳和賢、勝木翔平、立川章太郎、玉利慶介、瀬尾雄二、磯橋文明、小川和彦、小泉雅彦
2. 発表標題 Local dose escalation enhances abscopal effect by overcoming the heterogeneity of microenvironment
3. 学会等名 第35回日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2022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	小川 和彦 (OGAWA KAZUHIKO) (40253984)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	小泉 雅彦 (KOIZUMI MASAHIKO) (90186594)	大阪大学・医学系研究科・教授 (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
---------	---------