

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09128

研究課題名（和文）食道扁平上皮癌に対する放射線照射 + Nivolumab併用療法の開発

研究課題名（英文）Nivolumab+irradiation for esophageal cancer

研究代表者

河野 浩二（Kono, Koji）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40283204

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、放射線照射がImmunogenic cell deathを惹起し、複合免疫療法として、ICIのパートナーとして有力であるとの知見を積み重ねてきた。そこで、本研究は、放射線照射が腫瘍免疫環境にいかんにか作用して、ICIとの相乗効果を最大限発揮させるかを明らかにする目的で、通常診療で照射とICIを受けた食道扁平上皮がん患者を対象に、前向き観察研究「E-サーキット試験」を立案、実施した。その結果、20名の患者をリクルートし、放射線照射により、新しい抗原を認識するT細胞が誘導され、このT細胞がnivolumabによって再活性化re-invigorationされたことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請研究によって、放射線照射と免疫チェックポイント阻害剤の複合免疫療法の相乗効果の機序が判明した。この成果は、食道癌の新しい治療戦略の開発に寄与する。

研究成果の概要（英文）：We have accumulated knowledge that irradiation induces immunogenic cell death and that irradiation is a promising partner for ICI as a combined immunotherapy. Therefore, the present study aims to clarify how irradiation affects the tumor immune environment and maximizes the synergistic effect with ICI. A prospective observational study, the 'E-circuit trial', was designed and conducted in 20 patients. We found that irradiation induced T cells that recognized neo-antigens, and that these T cells were re-invigorated by nivolumab.

研究分野：消化器外科学

キーワード：がん免疫療法 食道がん 免疫チェックポイント阻害剤 Immunogenic cell death

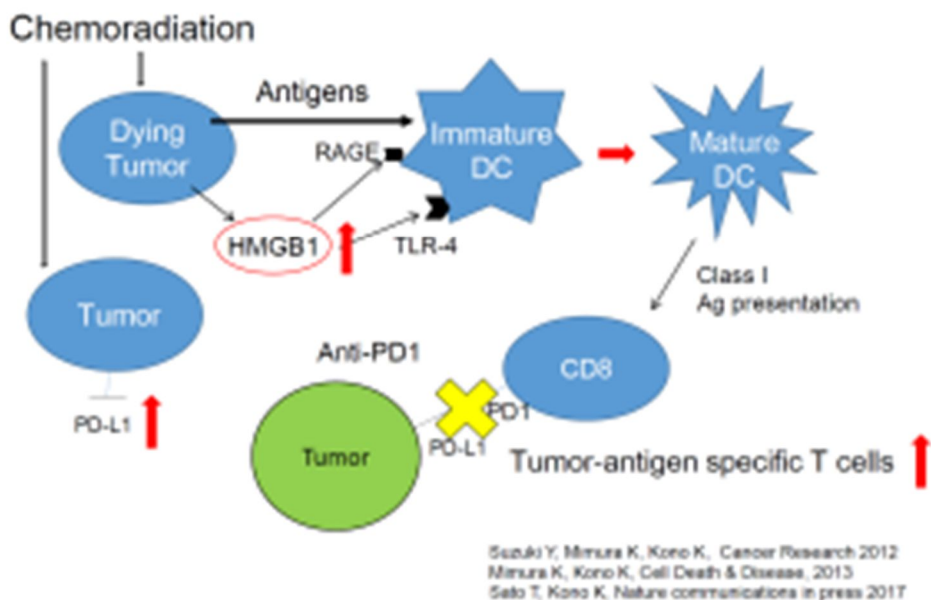
1. 研究開始当初の背景

近年の癌免疫療法の著しい進歩、特に Immune checkpoint 阻害剤 (ICI) の成功は、癌治療における大きな break through をもたらし、癌免疫療法は新しい時代を迎えた。我々は、ICI の奏効率を向上させる目的で、胃癌患者を対象とした 3 次治療として、放射線照射と Nivolumab 治療の併用効果を探的に検証する第 I/II 相医師主導臨床試験「サーキット試験」を研究責任者として展開している。さらに我々は、本サーキット試験を食道扁平上皮癌 (ESCC) に展開すべく計画しており (サーキット試験 ESCC)、その成功のためには、ESCC における放射線照射と免疫状態の Translational な情報が必須である。そこで、本申請研究は、ESCC における放射線照射と ICI の相乗効果の免疫学的機序の解明のため、臨床検体を用いた質の高い Translational Research を展開することを骨子としている。

2. 研究の目的

本研究は、放射線照射が腫瘍免疫環境にいかにか作用して、ICI との相乗効果を最大限発揮させるかを明らかにする Translational Research である。具体的には、放射線照射により新しい抗原を認識する T 細胞が誘導されるのか (antigen spreading) また、この T 細胞は、nivolumab によって機能が維持されるのか (re-invigoration) の検証を行う。さらにこれらの T 細胞の動的、定量的変化が、治療効果 (long survivor と short survivor) と、いかにか相関するのかを検証する。

IO-Radiation combination Immunogenic cell death induced by chemoradiation



3. 研究の方法

通常診療で照射と ICI を受けた食道扁平上皮がん患者を対象に、前向き観察研究「E-サーキット試験」を立案した。20 名の患者リクルートを予定し、治療介入の前後で末梢血リンパ球を採取した。そして、本試験による経時的な検体 (末梢血リンパ球) を対象に、

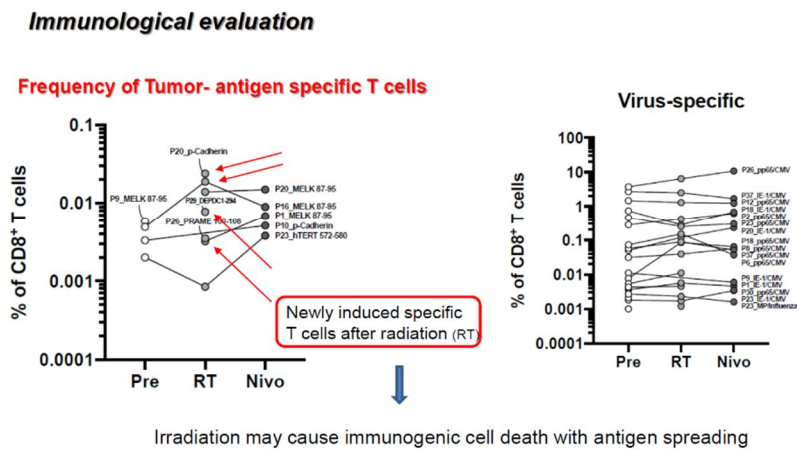
(a) CyTOF-based, high-dimensional MHC multimer analysis,

(b) TCR repertoire analysis

を実施した。特に、CyTOF-based, high-dimensional flow cytometer のシステムは、少量のリンパ球で、30 種類の表面抗原を多次元で同時解析することにより、どの腫瘍抗原を認識するどのような機能をもった T 細胞が、経時的にどう変化するか動的変化が定量的に評価できる特徴を持つ。

4. 研究成果

前向き観察研究「E-サーキット試験」での20名の末梢血リンパ球の免疫学的な検討から、
1) 放射線照射によって、新たな腫瘍抗原を認識するT細胞が誘導される(antigen spreading)
2) antigen spreadingによって誘導されたT細胞は、Nivolumabによって、再活性化される(re-invigoration)
されることが判明した。



この新規知見は、食道扁平上皮癌に対する複合免疫療法として、ICIと放射線照射の併用が相乗効果を発揮する重要な機序の裏付けとなった。本研究の成果によって、ICI + 放射線照射の臨床応用の発展に寄与する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Matsumoto Takuro, Okayama Hirokazu, Nakajima Shotaro, Saito Katsuharu, Ito Misato, Kaneta Akinao, Kanke Yasuyuki, Onozawa Hisashi, Hayase Suguru, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saito Motonobu, Seze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Mimura Kosaku, Kono Koji	4. 巻 126
2. 論文標題 SH2D4A downregulation due to loss of chromosome 8p is associated with poor prognosis and low T cell infiltration in colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 917 ~ 926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01660-y	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 Ito Misato, Mimura Kosaku, Nakajima Shotaro, Saito Katsuharu, Min Aung Kyi Thar, Okayama Hirokazu, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Saze Zenichiro, Ohtsuka Mikio, Yamamoto Toshiyuki, Kono Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Immune escape mechanism behind resistance to anti-PD-1 therapy in gastrointestinal tract metastasis in malignant melanoma patients with multiple metastases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	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) 10.1007/s00262-022-03154-z	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 Yamada Leo, Saito Motonobu, Endo Eisei, Ito Misato, Nakano Hiroshi, Yamauchi Naoto, Matsumoto Takuro, Kaneta Akinao, Kanke Yasuyuki, Onozawa Hisashi, Hanayama Hiroyuki, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Watanabe Yohei, Hayase Suguru, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 22
2. 論文標題 Incidence of upper extremity deep vein thrombosis in the retrosternal reconstruction after esophagectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Surgery	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) 10.1186/s12893-022-01544-9	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 Mimura Kosaku, Kua Ley-Fang, Xiao Jin-Fen, Asuncion Bernadette Reyna, Nakayama Yuko, Syn Nicholas, Fazreen Zul, Soong Richie, Kono Koji, Yong Wei-Peng	4. 巻 24
2. 論文標題 Combined inhibition of PD-1/PD-L1, Lag-3, and Tim-3 axes augments antitumor immunity in gastric cancer?T cell coculture models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 611 ~ 623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01151-8	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 Nakajima Shotaro, Mimura Kosaku, Saito Katsuharu, Kase Koji, Yamauchi Naoto, Matsumoto Takuro, Nakano Hiroshi, Kanke Yasuyuki, Okayama Hirokazu, Saito Motonobu, Neupane Prajwal, Saze Zenichiro, Watanabe Yohei, Hanayama Hiroyuki, Hayase Suguru, Kaneta Akinao, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Ohira Hiromasa, Kono Koji	4. 巻 19
2. 論文標題 Neoadjuvant Chemotherapy Induces IL34 Signaling and Promotes Chemoresistance via Tumor-Associated Macrophage Polarization in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1085 ~ 1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0917	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 Nakano Hiroshi, Saito Motonobu, Nakajima Shotaro, Saito Katsuharu, Nakayama Yuko, Kase Koji, Yamada Leo, Kanke Yasuyuki, Hanayama Hiroyuki, Onozawa Hisashi, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Mimura Kosaku, Ohki Shinji, Goto Akiteru, Kono Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-81667-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 Ujiie Daisuke, Matsumoto Takuro, Endo Eisei, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Kanke Yasuyuki, Watanabe Yohei, Hanayama Hiroyuki, Hayase Suguru, Saze Zenichiro, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 18
2. 論文標題 Circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy are related with recurrence in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 566 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-021-00829-x	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 Mimura Kosaku, Kua Ley-Fang, Xiao Jin-Fen, Asuncion Bernadette Reyna, Nakayama Yuko, Syn Nicholas, Fazreen Zul, Soong Richie, Kono Koji, Yong Wei-Peng	4. 巻 24
2. 論文標題 Combined inhibition of PD-1/PD-L1, Lag-3, and Tim-3 axes augments antitumor immunity in gastric cancer? T cell coculture models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 611 ~ 623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01151-8	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 該当する

1. 著者名 Nakajima Shotaro, Mimura Kosaku, Yamada Leo, Kase Koji, Yamauchi Naoto, Matsumoto Takuro, Nakano Hiroshi, Kanke Yasuyuki, Okayama Hirokazu, Saito Motonobu, Neupane Prajwal, Saze Zenichiro, Watanabe Yohei, Hanayama Hiroyuki, Hayase Suguru, Kaneta Akinao, Momma Tomoyuki, Ohki Shinji, Ohira Hiromasa, Kono Koji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Neoadjuvant Chemotherapy Induces IL34 Signaling and Promotes Chemoresistance via Tumor-Associated Macrophage Polarization in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0917	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 Matsumoto Takuro, Okayama Hirokazu, Nakajima Shotaro, Saito Katsuharu, Nakano Hiroshi, Endo Eisei, Kase Koji, Ito Misato, Yamauchi Naoto, Yamada Leo, Kanke Yasuyuki, Onozawa Hisashi, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saito Motonobu, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Mimura Kosaku, Kono Koji	4. 巻 21
2. 論文標題 Tn Antigen Expression Defines an Immune Cold Subset of Mismatch-Repair Deficient Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9081 ~ 9081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21239081	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 Nakano Hiroshi, Saito Motonobu, Nakajima Shotaro, Saito Katsuharu, Nakayama Yuko, Kase Koji, Yamada Leo, Kanke Yasuyuki, Hanayama Hiroyuki, Onozawa Hisashi, Okayama Hirokazu, Fujita Shotaro, Sakamoto Wataru, Saze Zenichiro, Momma Tomoyuki, Mimura Kosaku, Ohki Shinji, Goto Akiteru, Kono Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81667-w	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 Kono Koji, Nakajima Shotaro, Mimura Kosaku	4. 巻 23
2. 論文標題 Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 565 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01090-4	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 Kikuchi Tomohiro, Mimura Kosaku, Okayama Hirokazu, Nakayama Yuko, Saito Katsuharu, Yamada Leo, Endo Eisei, Sakamoto Wataru, Fujita Shotaro, Endo Hisahito, Saito Motonobu, Momma Tomoyuki, Saze Zenichiro, Ohki Shinji, Kono Koji	4. 巻 18
2. 論文標題 A subset of patients with MSS/MSI?low?colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up?regulated IFN?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 5977-5985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10953	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 Nakayama Yuko, Mimura Kosaku, Tamaki Tomoaki, Shiraishi Kensuke, Kua Ley?Fang, Koh Vivien, Ohmori Masato, Kimura Ayako, Inoue Shingo, Okayama Hirokazu, Suzuki Yoshiyuki, Nakazawa Tadao, Ichikawa Daisuke, Kono Koji	4. 巻 54
2. 論文標題 Phospho?STAT1 expression as a potential biomarker for anti?PD?1/anti?PD?L1 immunotherapy for breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	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0件

〔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	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
---------	---------