

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15844

研究課題名（和文）HER2陽性乳癌前臨床モデルでのアブスコパル効果による治療法確立及びその画像評価

研究課題名（英文）Establishment of a treatment method for HER2-positive breast cancer in a preclinical model using the abscopal effect and image evaluation of therapeutic efficacy

研究代表者

青木 健（Aoki, Ken）

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：90819666

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：アブスコパル効果は放射線治療において照射野外の腫瘍が縮小することである。その治療効果には腫瘍免疫が関与するとされている。本研究ではマウスに植え付けたHER2陽性腫瘍に対して放射線治療と2剤の免疫チェックポイント阻害薬（抗PD1抗体と抗CTLA4抗体）を併用して治療を行うと照射野内だけでなく、照射野外の腫瘍もそれぞれの単独治療よりも抗腫瘍効果が高まることを報告した。そしてその機序には腫瘍抗原特異的CD8 + T細胞が関与している可能性が高いことを見出した。なお、アブスコパル効果の治療予測指標となる画像所見については有用なMRI所見を得ることはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では腫瘍抗原特異的CD8陽性T細胞がアブスコパル効果の機序に関与している可能性が高いことを報告した。アブスコパル効果は抗原特異的な免疫応答が重要であることの裏付けとなる研究の一つであると考えられる。HER2陽性乳癌の治療法として、今後さらに研究が進めば放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬の組み合わせも治療方法のオプションの一つとなりうることを示唆した研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The abscopal effect is the shrinkage of tumors outside the irradiated area during radiation therapy. It has been reported that the therapeutic effect is related to tumor immunity. In this study, HER2-positive tumors transplanted into mice were treated with a combination of radiation therapy and two immune checkpoint inhibitors (anti-PD1 antibody and anti-CTLA4 antibody). Tumors outside the radiation field also shrank more than each treatment alone. We reported that the mechanism is likely to involve tumor antigen-specific CD8 + T cells. No useful information could be obtained from MRI imaging findings, which are indicators for early treatment prediction of abscopal effect.

研究分野：放射線治療

キーワード：アブスコパル効果 放射線治療 腫瘍抗原特異的CD8陽性細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は基本的には照射野の局所制御を目的とした治療法だが、照射野外にある腫瘍の縮小・消失が稀にあり、アブスコパル効果と呼ばれる。アブスコパル効果の主たる機序は放射線照射により崩壊した腫瘍細胞から腫瘍抗原などの放出により細胞性免疫応答が活性化され、細胞障害性 T 細胞が照射野外で抗腫瘍効果を発揮することによると言われているが、未解明な点も多い。アブスコパル効果は稀な現象とされているが、近年免疫チェックポイント阻害薬との併用によりアブスコパル効果が認められたという報告が散見される。しかし、線量分割や薬剤投与のタイミングなど確立したものはない。

乳癌のサブタイプのうちトリプルネガティブや HER2 陽性乳癌は予後が比較的不良で新たな治療法の開発が期待されている。免疫チェックポイント阻害薬は現時点では乳癌の標準治療ではないが、既にトリプルネガティブ乳癌での有用性が確認され、アブスコパル効果の臨床試験が行われている。一方 HER2 陽性乳癌では免疫チェックポイント阻害薬の有用性やアブスコパル効果に関する研究成果は不十分である。

免疫チェックポイント阻害薬の奏功時、腫瘍体積が単純に減少する症例だけでなく、一旦増大したのちに縮小する場合があります。早期の治療効果判定を誤る可能性がある。そこで画像診断により腫瘍内部の性状を評価し、治療反応例と不応例を早期に区別することが試みられている。腫瘍免疫が関与するアブスコパル効果でも免疫チェックポイント阻害薬治療と同様に治療反応例で一過性増大をきたす可能性がある。しかし、アブスコパル効果は稀な現象で画像所見に関する研究は乏しいのが現状である。

2. 研究の目的

前臨床モデルの HER2 陽性乳癌に対するアブスコパル効果を用いた治療法を確立し、アブスコパル効果発現時の早期治療効果予測の指標となる画像所見を明らかにする。

3. 研究の方法

放射線治療がアブスコパル効果を誘導するメカニズムの解明

免疫学的に異常のないマウスの 2 カ所の乳腺脂肪内に HER2 を過剰発現した自発乳癌から得た腫瘍細胞株を移植し、我々の以前の研究で抗腫瘍効果を確認できている放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬 2 剤 (抗 PD-1 抗体、抗 CTLA4 抗体) の組み合わせを元に各抗体医薬品の量や回数、投与タイミングに改良を加えて治療を行った。その際、アブスコパル効果の主体は放射線治療により活性化された HER2 特異的細胞傷害性 T リンパ球の抗腫瘍効果であるかを腫瘍の免疫染色、腫瘍浸潤リンパ球のうち HER2 特異的 CD8 陽性 T 細胞の割合、脾臓における HER2 抗原特異 CD8 陽性 T 細胞の割合の 3 点を検証することで確認した。

アブスコパル効果で治療の妨げとなる免疫寛容の克服を行うためにさらに治療効果を高めようと上記の治療に抗 HER2 抗体を組み合わせても検証を行った。

アブスコパル効果発現早期における治療効果予測の指標となる画像所見の検討

治療開始後に腫瘍径が縮小し始める時期を確認し、治療開始直前、サイズ変化が出現する頃、犠牲死前の 3 つの時期に 3 テスラ MRI 装置で腫瘍を撮影した。腫瘍体積、腫瘍内部

の信号強度(定性)、及び定量評価可能な見かけの拡散係数(ADC 値)を測定し、経時変化と治療効果の相関をみた。

4. 研究成果

マウスに植え付けた HER2 陽性腫瘍に対して放射線治療を行うと照射野のみならず、照射野外の腫瘍が縮小した。さらに免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD1 抗体と抗 CTLA4 抗体)を組み合わせる治療を行うと、さらに腫瘍の縮小効果が高まることを報告した。そしてその機序には HER2 特異的 CD8 陽性 T 細胞が関与している可能性が高いことを見出した。抗 HER2 抗体の上乗せによる治療効果は本研究では確認できなかった。また、アプスコパル効果の治療予測指標となる画像所見についても有用な MRI 所見を得ることはできなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Misaki S, Murata S, Shimoji M, Iwai T, Sihombing AM, Aoki K, Takahashi Y, Watanabe Y.	4. 巻 40
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 -

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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