



放射線治療と腫瘍免疫

～免疫放射線療法 (Immuno-Radiotherapy) の可能性～

鈴木 義行

福島県立医科大学医学部 放射線腫瘍学講座

近年、がんの進行・再発・治癒に、宿主の免疫が積極的に関与していることが報告されている。Galonらは、大腸・直腸癌の手術患者において、腫瘍に浸潤するTリンパ球（CD3+細胞、CD8+細胞など）の数がバイオマーカーとして有用であり、TNM分類よりも予後への寄与が大きいことを報告した¹⁾。また、乳癌、肺癌、卵巣癌、悪性黒色腫などでも同様な報告がされている²⁾。Tリンパ球の腫瘍内への浸潤数が、TNM分類よりも予後への寄与が大きいことは、つまり、宿主の適応免疫が、がんの予後に“決定的”に関与していることを示している。従来、「がんは免疫を逃避・凌駕して成立するものであるから、成立したがんへの免疫はなりたない」との考えがあったが、がんの成立後も宿主の免疫による防御が予後を左右するとの認識が確立し、がんに対する免疫治療が再び大きな期待を集めている。

放射線治療による抗腫瘍免疫誘導

放射線治療医の間では、放射線治療の歴史（レントゲン博士によるX線発見の翌年には放射線治療が開始されたので約120年の歴史となる）の初期から、ごく稀ではあるものの、局所治療であるはずの放射線治療により、照射部位と離れた別の病巣も同時に縮小する現象（アブスコパル効果）（図1）が確認されており、そのメカニズムとして放射線治療による宿主の免疫の活性化が関与していると推測されてきた。筆者らは、特に最近の5年程、放射線治療による腫瘍特異的免疫の活性化を研究の主たるテーマとして行ってきた。そのひとつとして、食道癌

患者において、化学放射線治療前後の末梢血単核球の食道扁平上皮癌特異的ペプチドへの反応を検討し、放射線治療により腫瘍特異的免疫が活性化することを世界に先駆けて報告した³⁾。この免疫の活性化には、放射線治療により誘導される腫瘍細胞からのストレスタンパク質・HMGB1が関与し、複数の腫瘍特異的細胞障害性Tリンパ球（CTL）が、それぞれの腫瘍に応じて増加していると考えられた。さらに、マウスモデルを用いた研究で、放射線照射による腫瘍縮小効果・延命効果には宿主の免疫（CD8+細胞）が必須であること、さらに免疫チェックポイント阻害抗体抗CTLA-4抗体の投与により放射線の局所効果が増強されることを見出した⁴⁾。

放射線治療と免疫療法の併用効果

X線などの放射線は、その直接的およびフリーラジカル生成を介した間接的なDNA障害作用により殺細胞効果を発揮する、との考えに基づき学問体系の根幹が作られている。故に、照射された局所“のみ”に効果を及ぼすと考えられてきた。もちろん、前述のとおり、アブスコパル効果など、生体内において“何らかの”メカニズムが存在することは誰しもが理解していたことであるが、その存在は科学的に証明されてこなかった。しかし、近年の腫瘍免疫学の発展に基づき、徐々にその全貌が明らかとなってきている。筆者らの研究結果^{3,4)}およびTakeshimaらによる報告⁵⁾は、放射線治療による殺細胞効果（の少なくとも一部）は、治療により活性化される腫瘍特異的な抗腫瘍免疫によるものであることを示している。そこで、放射線により誘導

MALTリンパ腫 多発再燃症例

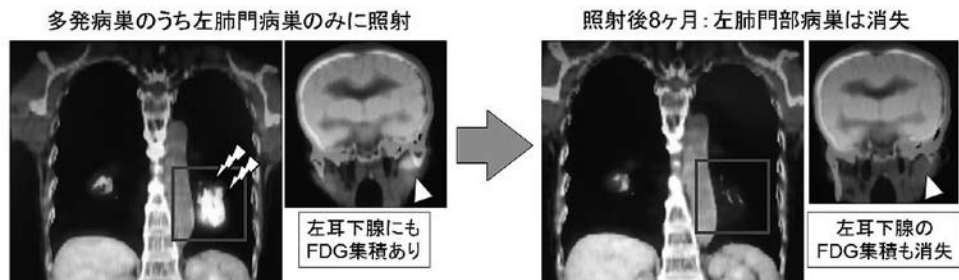


図1 アブスコパル効果を示した MALT リンパ腫の1例

される抗腫瘍免疫を、さらに増強するような、あるいは、その抑制メカニズムを解除するような治療を併用することで、放射線治療効果を局所的にも全身的にも高めることができると考えられる。実際に、最近、免疫チェックポイント阻害抗体（抗 CTLA-4 抗体）と放射線治療の併用を行った悪性黒色腫患者で、照射部位以外の腫瘍の縮小を認めるアブスコパル効果が確認されたことが報告されている⁶⁾。つまり免疫チェックポイント阻害抗体併用による、腫瘍特異的リンパ球の活性化により、これまで“ごく稀”な現象であったアブスコパル効果を“人工的に”引き起こすことが可能であると考えられる。その後、Grimaldi らにより、同様に抗 CTLA-4 抗体と放射線治療の併用療法が施行された悪性黒色腫患者のうち、何と半数以上の症例でアブスコパル効果が認められたとの報告がされている⁷⁾。筆者らも、放射線治療と免疫療法の併用により、全身性の抗腫瘍免疫の活性化と放射線治療の局所効果の増強の両方を同時に得ることができるのではないかと考え、免疫（細胞）療法と放射線療法の同時併用療法（免疫放射線療法：Immuno-Radiotherapy）を開始した。

免疫放射線治療 (Immuno-Radiotherapy) の可能性

図2に、高崎市の日高病院・平成日高クリニックで免疫放射線療法が施行された腎細胞癌の1例を示す。症例は70歳代・女性。2008年、左腎細胞癌にて左腎摘出術が施行されたが、1年後（2009年）に

局所再発。インターフェロン療法が施行されるも、有害事象のため数クールで中止となり、その後、加療せずに放置されていたが、体調不良となった時点で、免疫細胞療法目的に平成日高クリニックを受診。初診時、後腹膜腔から腹腔内に10cmを越える巨大な局所再発腫瘍と皮下転移が認められ、かつ、PS=4で寝たきりの状態であり、手術はもちろん化学療法も不可能な状態であった。2010年11月より、局所再発腫瘍と皮下転移に対する50Gy/25回の放射線治療と、同時に、2週毎に6回の免疫細胞療法（ $\alpha\beta$ T細胞療法）を施行したところ、腫瘍の縮小（PR）とFDG-PETにてFDGの著明な集積低下、PSの改善（4→1）が認められ、その効果は約2年間継続した。さらには、その間、遠隔転移の出現も認められなかった。残念ながら、腫瘍特異的CTL数などの腫瘍免疫学的な検討は行える状況でなかったため、免疫療法の直接的な効果は不明であるが、免疫放射線療法の効果を確認したことは、その後、当時筆者が在職していた群馬大学医学部付属病院において、食道癌および膵癌に対して免疫放射線療法の臨床試験を開始する契機となった。図3に、現在、群馬大学医学部付属病院で行われている臨床試験の治療プロトコル（シェーマ）を示す（UMIN000014099およびUMIN000013426）。いずれも、現在の標準的治療法に免疫細胞療法を上乗せした1アームの臨床試験である。いずれ、本臨床試験の結果についてもご報告したい。

免疫細胞療法同時併用放射線療法

症例：70歳代、女性（腎細胞がん術後 局所再発・遠隔転移、他治療不能例）

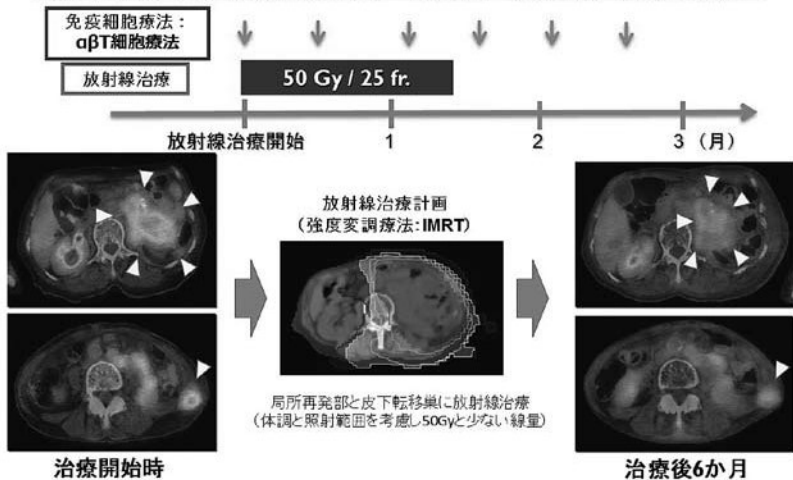


図2 免疫細胞療法同時併用放射線療法が施行された腎細胞癌の1例

食道癌に対する X線と樹状細胞腫瘍内局注の併用療法 膵臓癌に対する 活性化リンパ球療法併用化学放射線治療

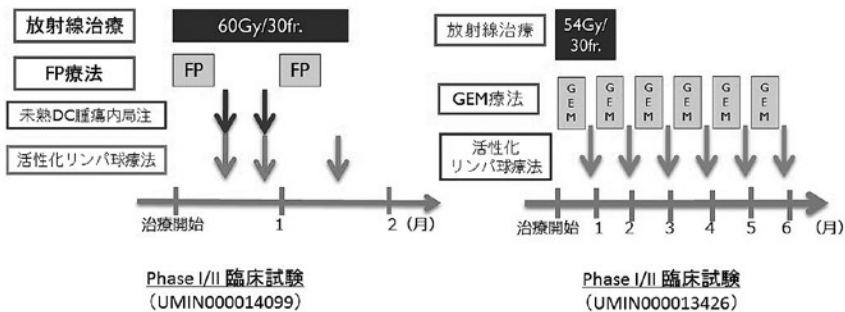


図3 群馬大学医学部附属病院で行われている免疫放射線療法（臨床試験）の治療プロトコール（シェーマ）

まとめ

放射線治療は、「局所治療」と考えられてきたが、筆者らや他のグループの研究により、放射線治療の局所効果（の少なくとも一部）は抗腫瘍免疫の誘導によること、さらには、その免疫の増強により転移を抑制できる“全身療法”としての可能性が示された。しかしながら、ヒトがんにおいて、誘導された

抗腫瘍免疫を増強するキー分子は未だ不明である。放射線治療の効果に抗腫瘍免疫が関与していることは近年明らかにされたばかりであり、その意義や応用については十分に吟味されていない。しかし、免疫チェックポイント阻害抗体PD-1が、一部の悪性腫瘍のみではあるが、昨年、わが国でも保険適応となり、ごく近い将来、放射線治療を含む、他の癌治療法との併用療法も検討されていくことは容易に予

想される。その際には、放射線治療が抗腫瘍免疫の活性化を伴うことを前提とした、免疫放射線学的見地から治療戦略が立てられることになる。またさらに、放射線治療が腫瘍局所の治療から、“抗腫瘍免疫を介した全身治療”として大きく発展することが期待される。

参考文献

- 1) Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 313: 1960-4, 2006.
- 2) Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*, 29: 1093-102, 2010.
- 3) Suzuki Y, Mimura K, Yoshimoto Y, et al. Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 72: 3967-76, 2012.
- 4) Yoshimoto Y, Suzuki Y, Mimura K, et al. Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model. *PLoS One*, 9: e92572, 2014.
- 5) Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, et al. Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res*, 70: 2697-706, 2010.
- 6) Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*, 366: 925-31, 2012.
- 7) Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology*, 3:e28780, 2014.



成分栄養剤
エレンタル[®]配合内用剤
ELENENTAL[®] ●薬価基準収載

★「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等、詳細は製品添付文書をご参照ください。

AJIMed.  消化器関連情報の配信サイト <http://www.ajinomoto-seiyaku.co.jp/ajimed/>
先生方のお役に立てるような情報を配信する医療関係者専用の会員サイトです。



製造販売
味の素製薬株式会社
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

〔資料請求先〕
味の素製薬株式会社 くすり相談
☎0120-917-719

2010年4月作成
ED-J852-0410-DNP