演題名　炭素イオン線寡分割照射における CD8⁺T 細胞応答誘導過程の解析

演者氏名　奥内絢香
所属先　大阪大学大学院　医学系研究科　保健学専攻　放射線治療生物学研究室

奥内絢香[1]、勝木翔平[1]、津田朱琳[1]、皆巳和賢[1]、武島嗣英[2]、丁源健[3]、武中渉[1]、立川章太郎[3]、玉利慶介[3]、小泉雅彦[1,4]、小川和彦[3]、高橋豊[1]

1：大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 放射線治療生物学研究室、2：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構、3：大阪大学大学院 医学系研究科 放射線治療学教室、4：野崎徳洲会病院 放射線科

【背景】
放射線治療では、照射された腫瘍だけでなく照射されていない腫瘍も縮退する免疫介在性の効果（アブスコパル効果）が稀に誘導される。私たちはこれまでにマウス膵管癌モデルを用いて、中線量炭素イオン線（Carbon ion; C-ion）の寡分割照射(2.1 Gyx 3 回)と免疫チェックポイント阻害剤である抗 CTLA-4 抗体（Anti-CTLA-4 antibody; C4）の併用により、局所腫瘍制御とアブスコパル効果が誘導されることを見出した。また、アブスコパル効果が誘導された 2.1 Gyx3 回+C4 群では細胞傷害性 T 細胞（Cytotoxoc T lymphocyte; CTL）や CTL/制御性 T 細胞比が上昇し、腫瘍微小免疫環境（Tumor microenvironment; TME）が抗腫瘍性に再構築されることを明らかにしてきた。本研究では、C-ion 寡分割照射による CTL 応答の誘導過程を明らかにするため、所属リンパ節（draining lymph node; dLN）における樹状細胞（dendritic cell; DC）および照射腫瘍内 CD8⁺T 細胞の機能マーカーを解析することを目的とした。
【方法】
マウス膵管癌細胞をマウスの両脚皮下に移植し、片脚にのみ C-ion を照射した。C-ion は寡分割照射（2.1 Gyx3 回）で照射し、C4 は 3 日おきに合計 3 回腹腔内投与した。治療終了から 3 及び 5 日後に照射腫瘍（irradiated tumor; IR-tumor）、IR-tumor 側の dLN（IR-dLN）を採取し、Flow cytometry により DC および CD8⁺T 細胞の増殖マーカーの割合を評価した。
【結果】
IR-dLN では C4 単独群と比較して 2.1 Gyx3 回+C4 群で治療終了から 3 日後時点では DC の割合に変化はみられなかったが、治療終了から 5 日後では、DC の割合が有意に増加した（p=0.0122）。IR-tumor では治療終了から 3 日後に C4 単独群と比較して 2.1 Gyx3 回+C4 群では CTL の割合が有意に増加し（p=0.0122）、5 日後では 3 日後に比べて約 2 倍増加していた。さらに、Ki67⁺CD8⁺T 細胞は C4 単独群の約 2 倍増加し、有意傾向がみられた（p=0.0601）。
【結論】
C-ion 寡分割照射では、IR において照射後 3 日後から CTL 増加がみられ、5 日後には IR-dLN における DC の増加および IR における増殖性 CD8⁺T 細胞の増加傾向がみられた。このことは、C-ion 寡分割照射と C4 の併用は、dLN と照射腫瘍において、異なる免疫応答の時間的変化を誘導し、これらが複合的に腫瘍内の CTL の誘導している可能性が示唆された。本研究は C-ion 寡分割照射と C4 の併用で誘導される局所及びアブスコパル効果の機序を理解する上で重要な知見を提供するものである。