演題名　放射線照射後のがん抗原放出を記述する数理モデルの構築

演者氏名：勝木翔平
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

勝木 翔平[1], 吉満 萌[1], 立川 章太郎[2], 皆巳 和賢[1], 玉利 慶介[2], 武島 嗣英[3], 小川 和彦[2], 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: 大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻 放射線治療学
3: 量子科学技術研究開発機構

【背景】
がんの放射線治療は近年、殺細胞効果に加え、免疫活性化因子やがん抗原の放出を介した抗腫瘍免疫の誘導が注目されている。この観点から放射線と免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の併用療法は基礎・臨床の両面で検討され、III 期小細胞肺癌では化学放射線療法後の ICI 地固め療法が標準治療となっている。一方で、併用治療効果は放射線誘導性免疫応答の時間的変化に依存すると考えられるものの、最適な併用タイミングは明らかではない。
そこで本研究では、放射線照射後から経時的に評価した抗原放出動態を表す経験的数理モデルを構築した。さらに、単回照射の検討から構築した数理モデルで寡分割照射後の抗原放出が説明可能かどうか検討した。
【方法】
擬似抗原として卵白アルブミン（OVA）を発現させたマウス悪性黒色腫細胞（B16F10-OVA）を用いた。放射線感受性は Colony Formation Assay により評価した。また、ガンマ線（^{137}Cs, 662 keV）を照射し、照射から 24 時間おきに 120 時間まで細胞培養液を回収し、細胞外に放出された OVA を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（ELISA）法により測定した。さらに、単回照射後の抗原放出動態に基づき、近似する経験的数理モデルを構築した。
【結果】
Colony Formation Assay の結果より、光子線 16 Gy×1 回照射と等価な過分割照射として 8.2 Gy×3 回を設定した。10 Gy、16 Gy の単回照射後、OVA の 24 時間あたりの放出量は時間依存的かつ線量依存的に増加し、特に照射後 48〜72 時間には 16 Gy 照射後の OVA 放出量が 10 Gy と比較して約 2.3 倍増加した。一方で、寡分割照射では照射後すぐに OVA の放出がみられ、120 時間まで持続していた。
これらの結果を基に、抗原放出の立ち上がり、時間経過に伴う減衰、および高線量照射後の遅発性放出を考慮した経験的数理モデルを構築した。さらに、本モデルから 8.2 Gy×3 回照射後の抗原放出動態を予測したところ、照射後 24〜96 時間では実測値を概ね再現した一方、照射後 0〜24 時間および 96〜120 時間では実測値との乖離を認めた。
【結論】
放射線照射後の抗原放出は線量および時間に依存して変化し、高線量単回照射では照射後 48〜72 時間に顕著な放出増加を認めた。さらに、単回照射後の抗原放出動態を記述する経験的数理モデルを構築し、寡分割照射への適用を試みたが、単回照射応答の重畳のみでは抗原放出動態を十分に説明できないことが示された。本モデルは、放射線誘導性抗腫瘍免疫の時間的変化を定量的に評価する基盤となり、放射線と免疫チェックポイント阻害剤の最適な併用タイミングの検討に有用な指標となる可能性が示唆された。