
演題名 中線量炭素イオン線寡分割照射と抗 CTLA-4 抗体の併用による腫瘍微小環境の変化の検討

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 放射線治療生物学的研究室

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、村上智哉³、山口穂乃香¹、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 放射線治療生物学的研究室、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 (Radiotherapy; RT) では照射した腫瘍だけでなく照射野外の腫瘍までも縮小する免疫介在性の効果 (アブスコパル効果) が稀に惹起される。私たちはこれまでに膵管癌マウスモデルを用い、中線量光子線および炭素イオン線 (Carbon ion; C-ion) と抗 CTLA-4 抗体 (Anti-CTLA-4 antibody; C4) 併用治療でアブスコパル効果が誘導されるかどうかの検討を行ってきた。その結果、中線量では寡分割照射の C-ion と C4 の併用群でのみアブスコパル効果が誘導されることを見出した。本研究では、照射腫瘍 (Irradiated tumor; IR) および非照射腫瘍 (Unirradiated tumor; unIR) における腫瘍内微小環境 (Tumor microenvironment; TME) の解析を行い、局所効果及びアブスコパル効果に関与する因子を明らかにすることを目的に検討を行った。

【方法】

マウス膵管癌細胞株をマウスの両脚に移植し、片脚の腫瘍にのみを Spread out Bragg peak (SOBP) 中心に設置し、C-ion の寡分割照射 (2.1 Gy×3 回) を実施した。C4 は 3 日おきに合計 3 回腹腔内投与した。IR と unIR の治療後の TME の変化を RNA シーケンスおよび Flow cytometry により解析した。

【結果】

RNA シーケンスの Gene set enrichment analysis (GSEA) により、2.1 Gy×3 回+C4 群では C4 単独群に比べて、IR では免疫応答に関連する、同種移植片拒絶反応関連遺伝子群 (Normalized enrichment score; NES: 2.1) が増加し、その中でもナチュラルキラー (Natural killer; NK) 細胞の遺伝子が約 5 倍 (*Klrk1*, *Klrk2*) や細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocyte; CTL) の遺伝子が約 4 倍 (*Cd8a*, *Gzmb*) に増加していた。unIR でも免疫応答に関連する、炎症関連遺伝子群 (NES: 2.5) や IFN- γ 関連遺伝子群 (NES: 2.4) の増加がみられ、NK 細胞や CTL に関連する遺伝子も約 2 倍の増加がみられた。また、unIR では上皮間葉転換関連遺伝子群 (NES: -3.2) の減少もみられた。Flow cytometry の結果より、C4 単独群に比べて 2.1 Gy×3 回+C4 群では、腫瘍に浸潤している CTL の割合が IR では約 5 倍 ($p=0.0002$)、unIR では約 2 倍 ($p=0.0337$) 上昇していた。また、CTL/制御性 T 細胞比も IR では約 5 倍 ($p=0.0006$)、unIR では約 2 倍 ($p=0.0392$) 上昇していた。

【結論】

アブスコパル効果のみられた C-ion 寡分割照射 2.1Gy×3 回+C4 群では TME の抗腫瘍性への変化が示唆された。本研究結果は、局所照射と免疫応答の関連性を示す一端を明らかにしたものであり、今後の検討を通して新たながん治療法の発展に寄与する可能性がある。