

樹状細胞—活性化 T 細胞ベースの免疫療法と強度変調放射線治療 (IMRT) の併用による進行悪性腫瘍患者の治療効果

● ポイント

樹状細胞※¹および活性化 T 細胞※²を用いた免疫細胞療法 (HITV 療法) と、IMRT※³を組み合わせた治療法の安全性と有効性が示唆されました。

● 概要

手術や化学療法などの既存の治療法で治癒に至らなかった進行がん患者 26 例に対して本治療を実施したところ、追跡期間内（患者によって異なり、最大 458 日）において、13 例が完全寛解（すべての腫瘍が消失し、再発も見られない）、8 例で治療部位での完全寛解（ただしその後、他部位に再発した）、残る 5 例では病状進行という結果でした。細胞の注入による毒性は認められませんでした。IMRT に起因する副作用が 7 例で見られました。全体として、本治療法の安全性と有効性が示されました。

● 研究の背景

過去 10 年間に、がんを治療するための免疫療法的アプローチに対する関心が高まっており、多くの臨床試験が進行がん患者を対象に実施されています。しかし、腫瘍周辺は免疫を抑制する環境になっていることが多く、免疫療法が効果を示すのは、そうした免疫抑制的な性質がないがんに限るものと考えられるようになってきています。

一方で、放射線療法は、がんの細胞死を引き起こしてがん抗原を周囲に放出させるとともに、腫瘍周辺の免疫抑制的な環境を破壊し、樹状細胞の機能を促進する炎症反応を誘発することが知られています。

本研究では、これらの方法を組み合わせた治療法の安全性や有効性についての評価を行いました。

● 研究の成果

(1) 毒性評価

全例において、細胞の投与に起因する毒性は確認されませんでした。その他、IMRT に起因する副作用として、放射線皮膚炎 2 例、直腸炎 1 例、末梢神経麻痺 1 例、肺炎 1 例、腹膜炎 1 例、胸膜炎 1 例が確認されました（7 例/26 例＝26.9%）。

(2) CT 画像評価

最後の治療から 6 週間後と、その後定期的に PET-CT または CT で評価を行いました。治療後 6 週間の時点において、26 例中 5 例では病勢が進行しましたが、残りの 21 例では治療部位で腫瘍が消失しました。そのうち 8 例については、その後の経過観察で治療部位から離れた部位に再発を認めましたが、残る 13 例では、評価期間中（115～458 日）は完全寛解を維持しました。

6 週間後の時点で有効性を示した 21 例について、平均無病期間は 345 日（中央値は 377 日）と算出されました。

(3) 腫瘍マーカーによる評価

乳がん患者（Figure 3A）および胃がん患者（Figure 3B）において、腫瘍マーカー（NCC-ST-439 および CEA）の血中濃度を定期的にモニターしたところ、治療後に低下しました。その他、腫瘍マーカーが一般に有益であると認められている患者 11 例についても同様の評価を行ったところ、うち 7 例で治療後にマーカーの値が正常値まで低下したことから、治療経過とともに腫瘍の量が有意に減少したことが示されました。

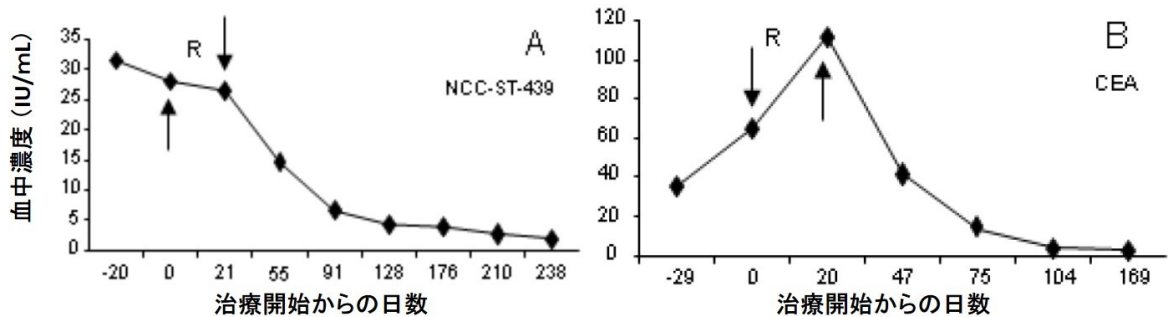


Figure 3. 治療中の腫瘍マーカー（NCC-ST-439 および CEA）の推移（一部改変）

矢印：細胞の投与時期、R：IMRT の実施時期

(4) 抗体の誘導状況の評価

理論上、腫瘍内に投与された樹状細胞は、IMRT によって殺傷されたがん細胞から放出されるがん抗原を取り込み、がんに対する免疫を活性化させます。しかしながら、実際に体内でそういった反応が起こっているのか直接確認することができません。代替手段として、本治療では、樹状細胞と共に KLH というタンパク質を腫瘍内に投与し、KLH に対する抗体が誘導されているかどうかを確認しました。KLH に対する抗体は測定検出することができますが、これが誘導されているということは、樹状細胞が腫瘍内で KLH を取り込み、それに対する免疫を活性化させたことを示します。すなわち、その時に同じく細胞の周囲に存在したであろう、がん抗原に対する免疫も活性化した可能性が示唆されます。

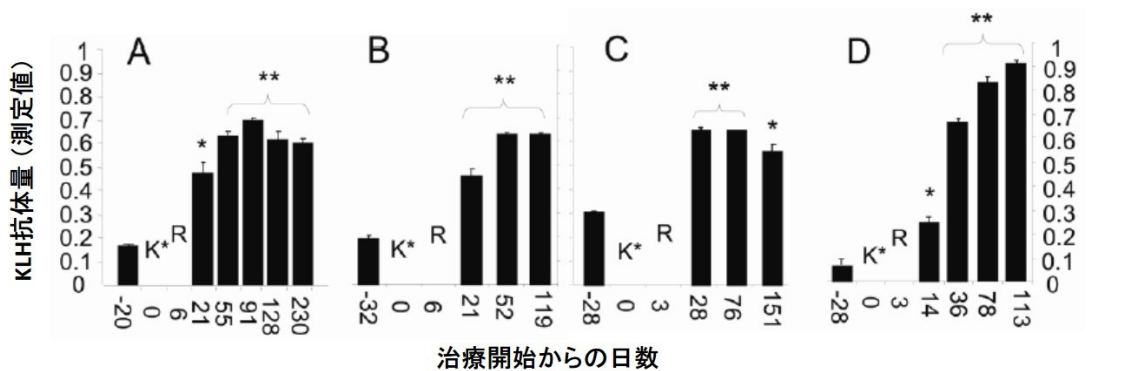


Figure 4. 治療期間中の患者血液中の KLH 抗体量（一部改変）

K*：KLH 投与時期、R：IMRT 実施時期

26 例のうち、23 例において本検討を行った結果、16 例で血液中の KLH 抗体量の増加が確認されました。代表的な 4 例を Figure 4 に示します（A：乳がん患者、B：卵巣がん患者、C：胃がん患者、D：肺がん患者）。いずれのケースにおいても、治療実施後に KLH 抗体の量が大きく増加しています。この結果から、腫瘍内に投与された樹状細胞が実際に免疫系を活性化できることが示されました。なお、治療後に KLH 抗体の増加を確認できなかったケースよりも、確認できたケースで、より治療効果が高い傾向が見られました（ただし、検討数が少ないこともあり、統計学的に有意な差にはなりません）。

以上の結果から、本治療法は、安全であるだけでなく、再発および転移性がん患者の治療に有効であることが示唆されました。

- 今後の展望

引き続き、様々なケースにおいて HITV 療法の安全性や有効性を継続的に確認することで、適応する症例を明確化するとともに、より高い治療効果が得られるよう治療プロトコルの改良を行っていきます。

- 用語説明

- (1) 樹状細胞

免疫細胞の司令塔のような役割を持つ細胞です。未成熟な樹状細胞は、周囲の抗原を取り込んで成熟化し、免疫細胞にその情報を伝えます。対応する T 細胞がその抗原情報を認識すると、活性化して増殖し、その抗原を持つ異物に対して攻撃を行います。この機能は、腫瘍細胞に対しても有効であり、腫瘍に特異的な抗原（がん抗原）を樹状細胞に認識させることで、腫瘍を排除する研究が盛んに行われています。

- (2) 活性化 T 細胞

血液中から T 細胞を抽出し、体外で IL-2 と呼ばれるサイトカインと一緒に培養することで活性化された状態の細胞群です。この細胞群は、樹状細胞の働きをサポートするサイトカインを産生することが知られています。また、CD40L（別名 CD154）と呼ばれる分子を細胞の表面に発現しており、これを介して樹状細胞を活性化することができます。さらに、この細胞群の中には、直接的にがん細胞を破壊する NKT 細胞なども含まれており、これらの機能によって総合的にがん免疫療法を下支えすることが期待されます。

- (3) 強度変調放射線療法（Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT）

コンピューター制御によって、腫瘍の形に合わせて放射線の強さを変えて照射する治療法です。病巣に対して線量を集中させることができるので治療効果が上がる一方、周囲の正常組織への放射線照射量は低く抑えることができるので副作用を減らせるメリットがあります。

● 論文情報

タイトル Therapeutic Response in Patients with Advanced Malignancies Treated with Combined Dendritic Cell–Activated T Cell Based Immunotherapy and Intensity–Modulated Radiotherapy

著者 Kenichiro Hasumi, Yukimasa Aoki, Ryuko Watanabe, Kim G. Hankey, and Dean L. Mann

掲載誌 Cancers (Basel). 2011, 3(2): 2223–2242.

URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757414/>

以上