

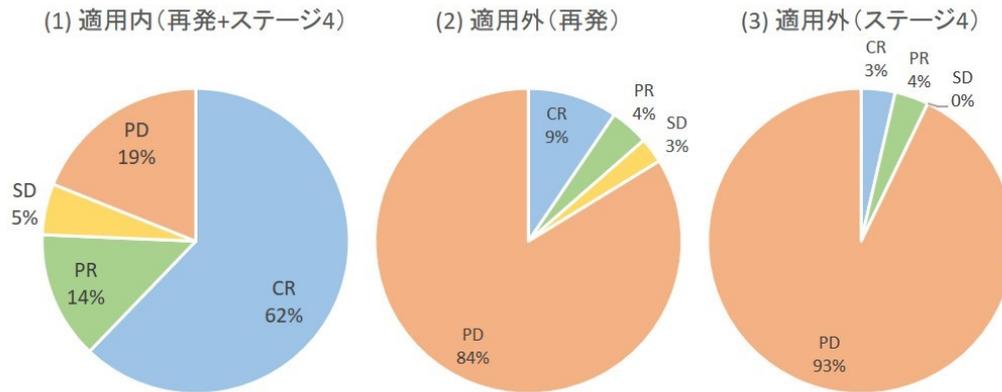
## 細胞免疫療法と強度変調放射線療法（IMRT）に対する進行癌患者の臨床効果

- ポイント  
未成熟な樹状細胞（iDC）<sup>※1</sup>を腫瘍内に投与する細胞免疫療法と、放射線療法的一种であるIMRT<sup>※2</sup>を組み合わせた治療（HITV療法）を行った結果、全身の腫瘍数および各腫瘍サイズが一定以下の患者の場合、治療終了後1年の段階で62%（37名中23名）の患者の腫瘍が完全に消失しました。
- 概要
  - (1) 腫瘍内にiDCを投与後、活性化T細胞（AT）を点滴投与し、その後、その腫瘍に対してIMRTを行いました。その後、IMRTを照射した部位にiDCの投与を行い、ATの点滴投与を行いました。その6週間後に評価を行い、新たに出現した腫瘍に対しては、同じ手順で治療を繰り返しました。
  - (2) 全身の腫瘍数が5か所以下かつ各腫瘍サイズが3cm以下の患者において、高い治療効果が見られました。
  - (3) 治療実施中に、免疫反応の誘発を反映する変化を見出すために色々なパラメーターをモニターしたところ、血液リンパ球中にCD8+CD56+細胞の増加がみられました。
  - (4) 上記治療を実施後、がんが再発した患者血液からこのCD8+CD56+細胞を抽出し、体外で増殖後に腫瘍内に投与したところ、59%の症例でCR（完全奏功；腫瘍の完全消失）が、29%の症例でPR（部分奏功；腫瘍の30%以上の縮小）が得られました。
- 研究の背景
  - (1) 腫瘍への放射線の照射には、がん細胞を死滅させ、潜在的ながん抗原成分を遊離させるとともに、腫瘍周辺の免疫抑制的な環境を変化させ、免疫細胞が抗腫瘍機能を発揮しやすくなる効果があることが知られています。一方、iDCは、がん抗原を取り込み成熟化するとともに、患者自身の免疫系にその情報を提示することで、がん細胞に対する免疫細胞による攻撃を促進します。本治療法は、これらを組み合わせることで、IMRTによってがん抗原を遊離させ、そこに直接iDCを投与することで、遊離したがん抗原を効率的に取り込ませ、体内に残存するがん細胞を攻撃させるように促します。
  - (2) CD8+CD56+細胞は、キラーT細胞（CD8+）としての機能を持つだけでなく、ナチュラルキラー細胞（CD56+）活性ももち、二重の細胞傷害活性を示すことが報告されています。
  - (3) ATは、潜在的にがんに対して細胞傷害活性を示す可能性がある他、免疫応答を刺激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、DCを活性化する分子を細胞の表面に発現するため、DCとの相互作用によって、DCの抗原提示やその後の免疫応答をサポートすることが期待されます。
  - (4) 活性化されたT細胞の培養液（Lymphocyte Conditioned Medium; LCM）中には、免疫細胞の機能を高める多くのサイトカインやケモカインが含まれていることが過去の研究<sup>※3</sup>で示されて

おり、iDCの腫瘍内への投与の際に一緒に投与されました。

● 研究の成果

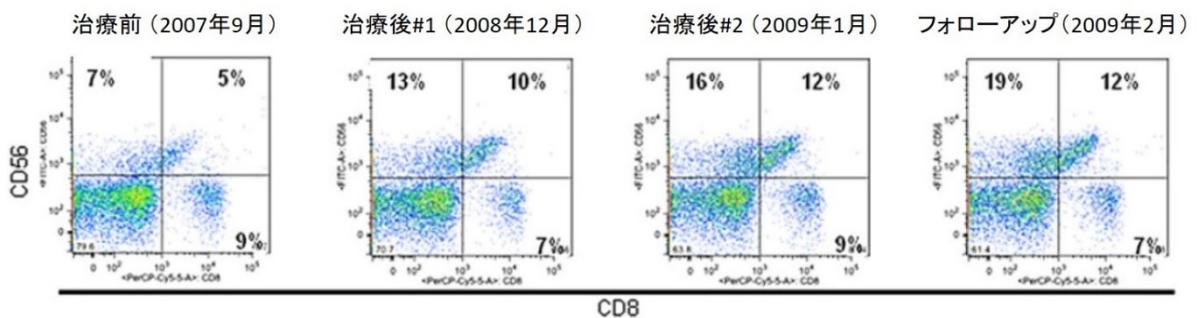
(1) 治療終了後1年経過時での評価の結果、全身の腫瘍数が5か所以下かつ各腫瘍サイズが3cm以下という条件 (Table 1の「適用内」) の患者において高い治療効果が認められました。一方、腫瘍数またはサイズが上記条件よりも多いケース (Table 1の「適用外」) では、治療効果は大きく下がりました。



**Table 1.** 治療後1年時点での治療結果 (テーブルから円グラフを作製)

CR：完全奏功 (腫瘍消失)、PR：部分奏功 (腫瘍3割以上縮小)、SD：変化なし、PD：悪化

(2) 治療を行った患者の多くで、血液中の単核球 (PBMC) のうち、抗腫瘍効果を示すことが知られている CD8+C56+の細胞 (Figure 2各図の右上のエリア) の割合の増加がみられました。例えば Figure 2に示す例では、治療前 (2007年9月) の5%から、治療後 (2009年2月) には12%まで増加していました。



**Figure 2.** 治療前後のPBMCのCD8, CD56の発現レベル (抜粋、改変)

(3) 上記の治療後に、がんが再発した患者に対し、血中の CD8+C56+細胞 (CTL) を抽出して体外で増やし、腫瘍内に投与した結果、Table 4 (円グラフ) に示す通り、高い治療効果が認められました。

- 今後の展望

将来、より有効な治療法を開発するために、この免疫放射線療法で治療された進行がん患者の臨床的および免疫学的反応のモニターを継続していきます。

- 用語説明

(1) 樹状細胞

免疫細胞の司令塔のような役目を持つ細胞です。

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) 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。

(3) 過去の研究

Products of anti-CD3/anti-CD28 activated lymphocytes induce differentiation and maturation of dendritic cells and have adjuvant-like activity in vitro and in vivo（抗 CD3/抗 CD28 によって活性化されたリンパ球の産物は樹状細胞の分化と成熟を誘導し、in vitro および in vivo でアジュバント様活性を有する）Clinical Immunology (2008) 129, 58–68

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691939/>

- 論文情報

タイトル Clinical response of advanced cancer patients to cellular immunotherapy and intensity-modulated radiation therapy

著者 Kenichiro Hasumi, Yukimasa Aoki, Ryuko Wantanabe, and Dean L Mann

掲載誌 Oncoimmunology. 2013 Oct 1; 2(10): e26381.

URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3858384/>

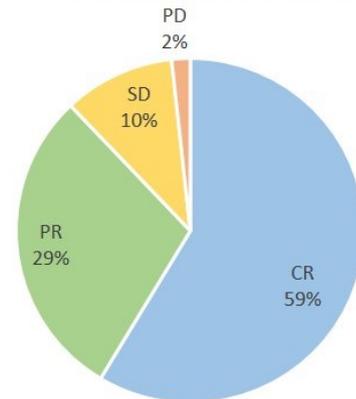


Table 4. CTL の腫瘍内投与後の反応  
(テーブルから円グラフを作成)