

放射線療法と免疫療法の併用治療を受けた進行がん患者の生存期間と腫瘍関連抗原に対する細胞性・液性免疫応答の検討

● ポイント

がん免疫療法と放射線療法を組み合わせた治療（HITV療法^{※1}）を行い、進行がんの患者についてがんに対する免疫応答が起こったかどうか、および生存期間の観点から評価を行いました。患者自身の腫瘍組織から細胞株が樹立できたいくつかのケースにおいて、免疫反応の詳細な分析を行ったところ、治療の過程でがんに対する特異的な免疫反応が起こっていることが明らかになりました。また、治療を受けた患者群について1000日以上にわたって追跡調査した結果、適応内のグループ（治療時において腫瘍の直径が3cm未満かつ5か所未満の患者群）の生存期間は、適応外のグループに比べて長いことが確認されました。この基準は、HITV療法の有効性を治療前に予測する指標となることが期待されます。

● 概要

- ・ HITV療法によって、自分のがんが持つ抗原に対する免疫反応（細胞性免疫、液性免疫^{※2}）が誘導されることが確認されました。
- ・ 抗がん剤を適用する前に HITV療法を受けた患者において、生存期間が有意に長くなりました（ $p=0.0145$ ）。
- ・ 受診時に「腫瘍の直径が3cm未満かつ5か所未満」という条件を満たす患者において、生存期間が有意に長くなりました（ $p<0.0001$ ）。

● 研究の背景

2013年に発表された論文^{※3}において、HITV療法の治療後、1年間の追跡調査の結果について報告しました。今回は、その後、長期にわたって継続して追跡調査した結果を報告しました。

● 研究の成果

本研究では、96名の患者が対象とされました。

年齢の中央値(レンジ)	63歳	(26~86歳)
男性の人数(割合)	50人	(52%)
女性の人数(割合)	46人	(48%)

各患者の腫瘍のタイプおよび内訳は、下記の通りでした。

腫瘍のタイプ	人数	腫瘍のタイプ	人数	腫瘍のタイプ	人数
虫垂	1	胃	4	直腸	6
胆管	1	頭頸部	5	腎臓	4
膀胱	1	肝細胞	2	胸腺腫	1

腫瘍のタイプ	人数
脳	1
胸部(乳房)	15
大腸	11
十二指腸	1
食道	3
胆のう	1

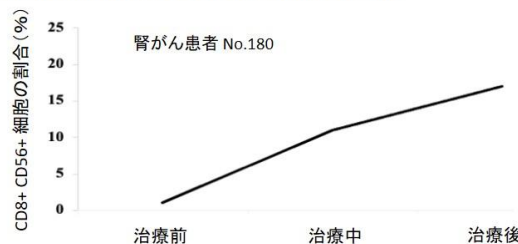
腫瘍のタイプ	人数
脂肪肉腫	1
肺	14
リンパ腫	2
卵巣	3
膵臓	2
前立腺	2

腫瘍のタイプ	人数
原発不明	3
尿路上皮	1
子宮	10
膣	1

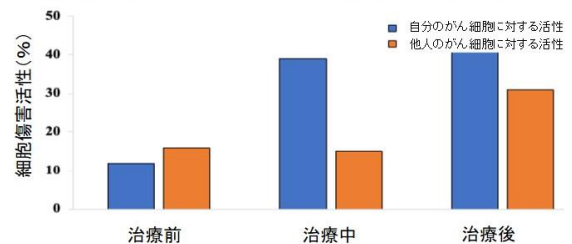
このうち、肺がん、腎がん、胃がんそれぞれ1名について、患者から摘出した腫瘍組織からがん細胞株（自己がん細胞株）を樹立しました。それらのがん細胞と HITV 療法による治療の前後で採取した血液検体を使用して検討したところ、以下のことが明らかになりました。

- 患者の血液中の CD8+ CD56+ 細胞（細胞傷害性 T 細胞の特徴 (CD8+) と、NK 細胞の特徴 (CD56+) の両方を合わせ持つ細胞）の割合が、治療前 < 治療中 < 治療後の順に増加しました。それに比例して、自己がん細胞株に対する細胞性免疫反応（細胞傷害活性）も高くなりました（Figure 1A/B）。以下、論文内の Figure 番号を使用し、内容を引用・改変して紹介）。これは、HITV 療法によって患者の免疫細胞が、がんに対する攻撃能力を獲得したことを示唆します。

A 末梢血内の CD8+ CD56+ 細胞の増加

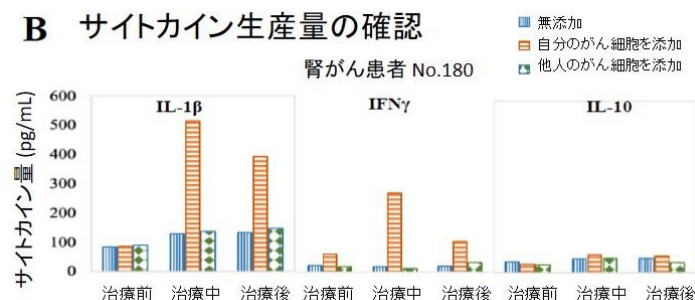


B がん細胞に対する攻撃能力（細胞傷害活性）



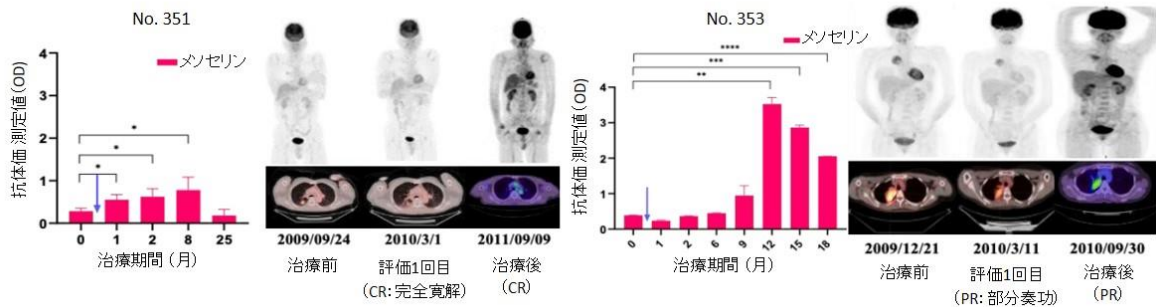
- 患者の血液細胞（PBMC）に自己がん細胞株を添加したところ、免疫系を活性化させるサイトカイン（例としてインターロイキン-1 ベータ (IL-1β)、インターフェロン・ガンマ (IFN-γ)) が分泌されることを確認しました。一方、免疫系を抑制するサイトカイン（例としてインターロイキン-10 (IL-10)) は分泌されていませんでした。また、この反応は他人のがん細胞株を添加した時には誘導されませんでした（Figure 2B）。これは、患者の免疫細胞が、HITV 療法によって自己のがん細胞を特異的に認識し、攻撃できるようになったことを示しています。

B サイトカイン生産量の確認



- ・肺がん患者 6 名の血液中のメソセリン（がん関連抗原として知られている）に対する抗体を調査したところ、そのうち 4 名について治療中の抗体価の増加が確認されました（Figure 3A）。この結果は、樹状細胞による腫瘍のワクチン化によって、リンパ球による細胞性免疫だけでなく、抗体による液性免疫も活性化されている可能性を示唆しています。

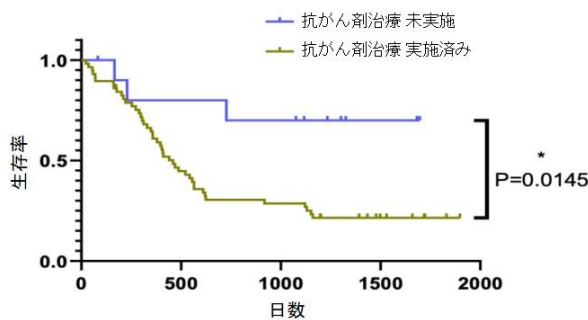
A. 患者血清中の抗メソセリン抗体とPET-CTレントゲン写真



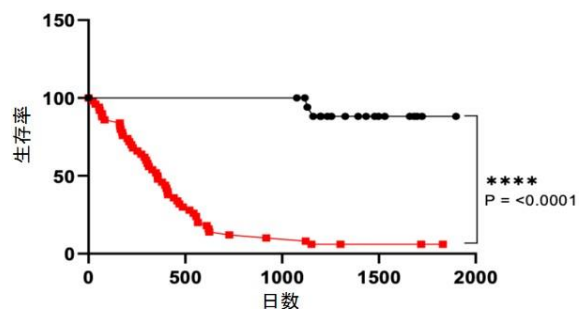
また、HITV 療法を受けた患者の生存期間について追跡調査を行ったところ、下記のことが明らかになりました。

- ・抗がん剤を適用する前に HITV 療法を受けた患者において、生存期間が有意に長くなりました（Figure 4B）。この結果から、HITV 療法を受ける場合には、抗がん剤治療の実施前であることが望ましいと示唆されます。
- ・受診時に「腫瘍の直径が 3cm 未満かつ 5 か所未満」という条件を満たす患者において、生存期間が有意に長くなりました（Figure 4D）。この条件は、治療開始時において、HITV 療法の有効性が期待できそうかどうかの指標となります。

B 抗がん剤治療実施済み患者と未実施患者の生存率



D 生存率



● 今後の展望

本研究で使用された治療は主に Protocol A（放射線療法と樹状細胞の投与の組み合わせを行う）と呼ばれるものですが、現在、放射線療法を併用しない Protocol D（いくつかの抗体薬と樹状細胞の投与の組み合わせを行う）という治療方法について検討を行っており、今後、こちらの治療成績についても報告される見込みです。

作成日：2023年7月1日

改定日：

- 用語説明

- (1) HITV 療法

- 未成熟樹状細胞と活性化した T 細胞を組み合わせるがん免疫療法の一種。

- (2) 細胞性免疫、液性免疫

- 細胞性免疫は、T 細胞やマクロファージといった免疫細胞が主体となって起こる免疫反応です。

- 基本的には、感染部位などの局所で働き、異物を攻撃します。一方、液性免疫は、B 細胞から作り出される抗体が主体となって起こる免疫反応で、体液中を循環して全身に広がり、異物を補足・排除します。

- (3) 過去の報告

- Clinical response of advanced cancer patients to cellular immunotherapy and intensity-modulated radiation therapy (細胞免疫療法と強度変調放射線治療 (IMRT) による進行がん患者の臨床効果) *Oncoimmunology* 2013, 2:10, e26381

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349874/>

- 論文情報

- タイトル Investigation of Cellular and Humoral Immune Responses to Tumor-Associated Antigens and Survival of Patients with Advanced Cancers Treated with Combined Radiation and Immunotherapy

- 著者 Dean L. Mann, Kathleen A. Berlyn, Etse H. Gebru, Kim G. Hankey, Ryuko Watanabe, Kenichiro Hasumi

- 掲載誌 Medical Research Archives, Vol 11 No 4 (2023)

- URL <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/3761>

以上