

## 腫瘍局所への放射線治療により、 全身性の腫瘍特異的抗腫瘍免疫が誘導される

鈴木 義 行<sup>1</sup>

重粒子線治療や強度変調放射線治療 (IMRT) など、放射線治療の高精度化により有害事象 (副作用) を増やすことなく腫瘍局所への線量増加が可能となり、局所制御率の改善が認められている。本学でも 2010 年から重粒子線治療が開始されたが、放射線医学総合研究所の報告によると、これまでに 900 名以上の前立腺がん患者に重粒子線治療を施行したところ、予後はこれまでのどの治療よりも良く、かつ、Grade 3 以上の有害事象は僅か 1 例に認めただけであった。<sup>1</sup> 他にも、幾つかの腫瘍では、手術を含め、他の治療法と遜色のない、もしくは、それ以上に良い成績 (局所制御) が報告されている。しかしながら、多くの“がん”は全身性の疾患であり、どんなに高精度化された放射線治療でも、局所治療である放射線治療単独では、すべてを“治癒”できないことも明らかである。

放射線治療の業界では、放射線治療時に照射範囲以外 (放射線が全く照射されていない) の腫瘍も同時縮小するという、いわゆる“アブスコパル効果”が古くから知



られている。非常に稀な現象であり (10~20 年で 1 例出会うかどうか)、そのメカニズムについては、多くの人が“免疫”によるものと推測してはいるものの、これまで明らかにされていなかった。

私は、群馬大の放射線医学教室 (腫瘍放射線学) に入局以来、放射線感受性と腫瘍内酸素濃度 (最も放射線の効

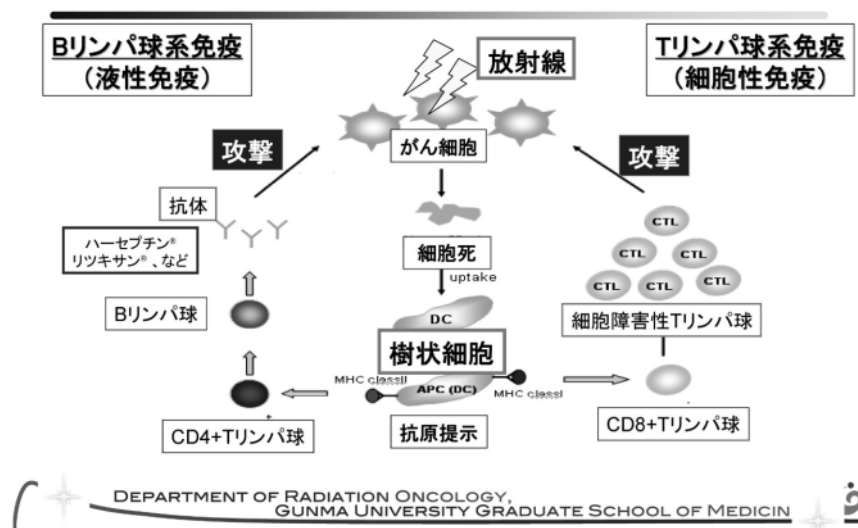


図1 抗腫瘍免疫のメカニズム

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍制御学講座腫瘍放射線学  
平成24年11月20日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍制御学講座腫瘍放射線学 鈴木義行

果に関係する因子) やがん遺伝子に関する研究を10数年していたが,<sup>2-5</sup> 私の高校時代からの親友(外科医)が10年程前から腫瘍免疫の研究を開始し、次々と素晴らしい成果が出ていたことから、「今のお互いの研究が一段落したら一緒に研究しよう」と話をしていて、2009年、彼の海外留学からの帰国を待ち、研究テーマを「放射線による抗腫瘍免疫誘導」とし、“アプスコパル効果”の解明を目指して、共同研究をスタートさせた。

まず開始したのは、マウスモデルで放射線照射により腫瘍特異的な抗腫瘍免疫が誘導されていることを示そう、ということだった。腫瘍特異的な抗腫瘍免疫は、昨年ノーベル医学生理学賞を受賞されたスタインマン博士らにより、樹状細胞が腫瘍抗原を取り込み、細胞障害性Tリンパ球の障害性を活性化することが、一つの重要なメカニズムであることが提唱されていた(図1。注:ハーセプチン®などの抗体療法は免疫療法の一つでもある)。この論理に沿って研究を行えば、比較的簡単に放射線照射により抗腫瘍免疫が誘導されていることを示せると考えていたが、放射線(のみ)による抗腫瘍免疫誘導は簡単に検出されるほど強いものではなく、検出方法の試行錯誤を繰り返し、200匹以上のマウスと約3年の時間を経て、最近、ようやく論文投稿にまでこぎつけた。

マウスモデルでの研究とほぼ同時に、放射線治療された患者さんの検体を用いて、放射線による腫瘍特異的な抗腫瘍免疫誘導に関する研究も開始した。簡単に説明すると、扁平上皮癌患者さんの放射線治療前後に血液(リンパ球)を採取し、腫瘍特異的な細胞障害性Tリンパ球(CTL)の増減を見る、というものだが、マウスモデルの実験で抗腫瘍免疫誘導の検出に試行錯誤した経験から、なかなか良い結果は得られないだろうと若干悲観的ではあったが、結果は、化学放射線療法が施行された食道がん患者16人のうち少なくとも6人で、腫瘍特異的(がん精巢)抗原を認識したCTLの有意な増加が確認された。こちらは、マウスモデルの研究に先立ち2012年8月にCancer Res誌に発表され、臨床検体で放射線治療によって腫瘍特異的な抗腫瘍免疫能が増強する、といった報告は世界初であった。<sup>6</sup>

現在、腫瘍放射線学の研究室では、樹状細胞やリンパ

球表面マーカー抗体などを用い、放射線による抗腫瘍免疫能の増強をさらに強化する方法、について研究が進められている。上述したように、“アプスコパル効果”は非常に稀であり、放射線治療だけでは臨床的に全身性の抗腫瘍効果の誘導は期待できないが、免疫能を高める方法と放射線治療を組み合わせた“免疫放射線療法”により、局所療法である放射線治療が全身療法となる可能性について追及していきたい。放射線により全身性の抗腫瘍免疫が誘導できるようになれば、照射範囲はますます小さくできる(予防的照射範囲が不要となる)ことから、有害事象のさらなる低減が期待できるし、重粒子線治療などの高精度放射線治療の適応が益々広がっていくことが期待される。

Cancer immunotherapy comes of age!!<sup>7</sup>

## 文 献

1. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, et al. Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer. *Int J Uro* 2012; 19(4): 296-305.
2. Suzuki Y, Nakano T, Arai T, et al. Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(5): 1229-1234.
3. Chakravarti A, Zhai G, Suzuki Y, et al. The prognostic significance of phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in human gliomas. *J Clin Oncol* 2004; 22(10): 1926-1933.
4. Nakano T, Suzuki Y, Ohno T, et al. Carbon beam therapy overcomes the radiation resistance of uterine cervical cancer originating from hypoxia. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7): 2185-2190.
5. Suzuki Y, Nakano N, Ohno T, et al. Prognostic impact of mitotic index of proliferating cell populations in cervical cancer patients treated with carbon ion beam. *Cancer* 2009; 115(9): 1875-1882.
6. Suzuki Y, Mimura K, Yoshimoto Y, et al. Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72(16): 3967-3976.
7. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480(7378): 480-489.