

Title	Experimental model for the irradiation-mediated abscopal effect and factors influencing this effect(Abstract_要旨)
Author(s)	Baba, Kiichiro
Citation	京都大学
Issue Date	2020-11-24
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k22826
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	馬場 希一郎
論文題目	Experimental model for the irradiation-mediated abscopal effect and factors influencing this effect (放射線照射に伴う遠達効果実験モデルの樹立と遠達効果に影響を及ぼす因子)		
(論文内容の要旨) 放射線照射は主に固形癌に対して行われる根治的あるいは姑息的な治療方法の一つである。放射線照射による抗腫瘍効果は、直接的あるいは間接的なDNA切断作用に加え、近年では系統的な免疫賦活作用も指摘されている。この免疫賦活作用として、放射線照射により崩壊した腫瘍を抗原として、活性化された腫瘍特異的CD8陽性T細胞がパーフォリン/グランザイムB系、Fasリガンド系を介し、アポトーシスを誘導する機序が明らかにされている。腫瘍特異的CD8陽性T細胞は、同一抗原をもつ放射線非照射部の腫瘍にも抗腫瘍効果を示すと考えられ、実際に、放射線治療中の癌患者の非照射部腫瘍が縮小する現象を遠達効果(Abscopal effect)と呼び、悪性黒色腫など様々なタイプの癌腫において報告が散見される。最近では遠達効果の出現した癌患者では、出現しない患者と比較し生存期間が延長したという報告もある。 一方、近年では免疫チェックポイント阻害剤が、多くの癌腫に適応を広げ、生命予後の改善に大きく寄与している。免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-1抗体)の抗腫瘍効果機序として、PD-1/PD-L1結合の阻害により腫瘍特異的CD8陽性T細胞の不活性化(免疫寛容)を阻害し、腫瘍特異的CD8陽性T細胞の活性化を維持して抗腫瘍効果を高めることが挙げられる。 本研究では放射線遠達効果の実験モデルを樹立すること、さらに遠達効果を促進する因子を明らかにすることを目的とした。本研究では、C57BL/6マウスの背側の2ヶ所(頭側/尾側)に腫瘍細胞(MC38細胞:マウス大腸癌株あるいはB16F10細胞:マウス悪性黒色腫株)を皮下注射(第0日)、第7,8,9日目に尾側の腫瘍にのみ放射線照射を行い、その後、放射線照射していない頭側の腫瘍体積を経時的に測定した。また、放射線照射に組み合わせて抗PD-1抗体を10mg/kgの濃度で腹腔内投与し、放射線遠達効果に及ぼす影響を評価した。 まず、放射線を照射する尾側の腫瘍体積を少量、大量にした2つの系に放射線照射(8Gy/回x3回)を行い、頭側(非照射部)の腫瘍体積の経時的変化を計測したところ、MC38細胞、B16F10細胞のいずれの細胞においても、大量の腫瘍に放射線照射した群のほうが、有意に非照射部の腫瘍体積が縮小し、遠達効果が強く誘導された(遠達効果実験モデルの樹立)。次に、放射線照射治療と抗PD-1抗体治療を組み合わせ、放射線遠達効果の誘導作用を検討したところ、MC38細胞、B16F10細胞のいずれの細胞においても抗PD-1抗体投与により遠達効果が強く誘導された。病理組織学的検討でも、放射線治療と抗PD-1抗体の併用治療した群の腫瘍組織内には、CD8陽性T細胞の浸潤が有意に高く、Perforin, ssDNAなど、アポトーシスを誘導を示唆する所見が有意に高度に見られた。 次に、抗PD-1抗体投与の下で、放射線照射する腫瘍の体積、また放射線照射する線量の違いにより遠達効果の誘導効果の違いを比較したところ、照射する腫瘍体積の大きいほど、また照射する線量の多いほど、MC38細胞、B16F10細胞のいずれの細胞においても、遠達効果が有意に強く誘導された。			

以上の結果より、放射線遠達効果の実験モデルが樹立でき、遠達効果の誘導に影響を及ぼす3つの因子(腫瘍量、放射線線量、抗PD-1抗体投与)を明らかにすることができた。

(論文審査の結果の要旨)
 放射線治療時に、放射線照射をしていない部位の腫瘍が縮小する現象はアブスコパル(遠達)効果として報告されている。近年、放射線照射と免疫チェックポイント阻害剤との併用が遠達効果を誘導することが報告され、活性化リンパ球(CD8陽性T細胞)の関与が示唆されている。遠達効果により、放射線照射していない遠隔転移巣の制御が期待されるが、この現象に関する基礎的検討は十分でない。申請者は、遠達効果の実験モデルを樹立し、その誘導に関わる因子を検討した。
 C57BL6マウスの背側2ヶ所に腫瘍細胞を皮下注射し、形成させた腫瘍の一方に放射線照射を行ない、もう一方の非照射部の腫瘍体積を経時的に計測した。MC38(大腸癌)、B16F10(悪性黒色腫)の2種類の細胞で検討した。これらの腫瘍に放射線照射を行うと、非照射部の腫瘍も縮小した(実験モデルの樹立)。抗PD-1抗体を併用して放射線照射を行うと遠達効果が増強した。抗PD-1抗体併用下では、照射する腫瘍体積の大きいほど、照射する線量の多いほど、遠達効果が強く誘導された。病理学的にも、抗PD1抗体投与下で放射線照射し、腫瘍縮小効果を認めた非照射部の腫瘍には活性化リンパ球が多数確認でき、この病態における細胞性免疫の関与が示唆された。
 以上の研究は遠達効果の実験モデルの樹立とその誘導因子の解明に貢献し、遠隔転移を伴う腫瘍に対する新たな治療法開発に寄与すると考えられた。
 したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和2年9月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。