

Theme ● 免疫療法の新しい展開

免疫療法を含む併用療法 免疫療法と放射線療法の併用

Combined treatment with radiotherapy and immunotherapy

吉本 由哉¹ / 鈴木 義行²

Yuya Yoshimoto / Yoshiyuki Suzuki

群馬大学重粒子線医学研究センター助教¹

福島県立医科大学医学部放射線腫瘍学講座教授²

KEY WORDS

◆抗腫瘍免疫

anti-tumor immunity

◆放射線療法

radiotherapy

◆免疫チェックポイント

immune checkpoint

◆アブスコパル効果

abscopal effect

SUMMARY

抗腫瘍免疫は、がん患者における治療反応性と予後を決定する重要な因子である。近年の研究では、放射線療法においても腫瘍特異的な免疫反応が惹起され、その免疫反応が治療効果にも寄与していることが報告されている。われわれはこれまで、放射線により誘導される抗腫瘍免疫を新しい治療に応用するための検討を行い、化学放射線療法を受けた食道がん患者で腫瘍特異的なT細胞が誘導されること、さらにマウスの移

植腫瘍モデルにおいて抗腫瘍免疫は放射線療法の効果を決定する重要な因子であること、免疫チェックポイントの遮断によりこの抗腫瘍免疫を増強することができることなどを示してきた。本稿では、放射線療法により抗腫瘍免疫が誘導されるメカニズムと、現在報告されている臨床試験など、免疫療法と放射線療法の併用療法の可能性について論じる。

An anti-tumor immune response is one of the most important factors that can determine treatment response and the prognosis of cancer patients. Recent studies have demonstrated that radiotherapy can activate tumor-specific immune responses and that these responses contribute to therapeutic efficacy. We previously demonstrated that tumor-specific T cell responses could be induced in esophageal cancer patients during and after chemoradiotherapy. Furthermore, in a mouse model, immune responses played an important role in determining the local and systemic therapeutic efficacy of radiotherapy that could be augmented by the immune checkpoint blockade. In this review, radiotherapy-induced immune responses, the mechanisms underlying the induction of those responses, and a practical application of the therapy are discussed.

はじめに

がん抗原の相次ぐ発見や、抗細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen ; CTLA)-4抗体、抗programmed death-1(PD-1)抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の臨床的成功により、抗腫瘍免疫に注目が集まっている。しかし、2000年代初頭まではこれらに懐疑的な研究者・臨床医が圧倒的多数であったということも事実である。免疫編集仮説“immunoediting”によれば、臨床的な“がん”は、蓄積した遺伝子変異などにより免疫からの逃避が可能となった細胞集団であり¹⁾、このことが抗腫瘍免疫に対する否定的な見

方の一因となった可能性がある。一方、抗がん剤や放射線などによるがん治療が、がんやその微小環境を修飾することで新たに抗腫瘍免疫を誘導すること、誘導された抗腫瘍免疫ががん治療の治療効果そのものに関与していることも明らかになってきた²⁾³⁾。

本稿では、放射線療法により抗腫瘍免疫が誘導されるメカニズム、その治療への応用について解説する。

放射線照射による抗腫瘍免疫の活性化(図1)

放射線療法の臨床では以前より、照射された腫瘍のみならず照射範囲の外にあるほかの腫瘍も退縮する現

象が、“アブスコパル効果(abscopal effect)”として知られていた。アブスコパル効果は1953年、Moleによりはじめて報告されており、ラテン語の“ab”(離れた)と“scopus”(標的)からなる造語である。この現象はきわめて稀な現象であるが、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、肝細胞がん、腎細胞がんなどさまざまな種類のがんで報告されており、放射線照射による抗腫瘍免疫の活性化が主たる要因と考えられていたものの、メカニズムの詳細は不明であった⁴⁾。

近年、抗腫瘍免疫活性化を誘導する鍵となるイベントが、“immunogenic cell death(ICD)”であることがわかってきた。ICDは、細胞表面分子