

研究報告書

平成29年度：A課題

平成31年 4月 27日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

所属施設 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所

住所 〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

氏名 武島 嗣英



(研究課題)

放射線がん治療後に誘導される抗腫瘍免疫応答を利用した新規がん治療法の開発

平成30年 3月 9日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しました
のでご報告いたします。

研究の背景

癌の放射線治療により患者体内で惹起する抗腫瘍免疫応答が放射線治療の効果に寄与することが近年わかってきた。この免疫応答はキラーT細胞(CTL)などの細胞傷害性の免疫担当細胞による細胞性免疫が主体であるが、抗体を中心とした液性免疫が応答するかは未知である。本研究ではX線治療後に液性免疫が活性化するかを調べるために、担癌マウスを用いてその指標となる癌反応性抗体(Tumor reactive antibodies, tAb)の血清中の量を測定した。ところで、近年免疫療法の一つとして樹状細胞療法が行われている。これは、癌患者の樹状細胞(Dendritic cells, DC)を体外で増幅し、それを患者に戻す治療法である。DCの移入により体内の癌反応性CTLが増加して腫瘍塊が縮小する。本研究ではDCの表面上にFc受容体が発現することを利用して、X線治療後に産生されるtAb(Radiation-induced tAb, R-tAb)を結合させたDC(R-tAb-DC)を担癌動物の治療に用いた。R-tAb-DCは通常のDCよりも腫瘍内へ集積し、従来のDC療法よりも治療効果が高まると予想した。

方法

担癌マウスとして、C57BL/6マウスに肺癌細胞株LLC-OVAを 1×10^6 個脚部に皮内接種したものをを用いた。X線治療後の血清中のR-tAb量を確認するため、腫瘍の大きさが6~8mmの腫瘍塊にX線を15 Gy照射し、照射後の所定の日に血清を採取した。R-tAb量はフローサイトメーターにて測定した。癌治療実験に用いるDCは以下のように得た。マウス大腿骨由来の骨髓細胞を10 ng/mlのGM-CSF存在下で培養し、非接着細胞を除去しながらDCに分化させ、6日後に回収して得た。R-tAbとDCの複合体(R-tAb-DC)がFc受容体を介して形成するかをフローサイトメーターにて確認後、別のLLC-OVA担癌マウスにR-tAb-DCを移入し、その治療効果を見た。

結果

未照射の担癌マウスでは血清中tAbの増加は見られなかったものの、腫瘍に15 Gy照射したマウスでは増加して照射7日後で最大になり、その後は減少した。R-tAbはDCのFc受容体に結合することが確認されたため、別のLLC-OVA担癌マウスのX線治療(15 Gy照射、Day 0)に合わせてR-tAb-DCを腫瘍近傍の皮下に3回移入したところ(Day 1、4、7)、通常のDCを移入したときに比べて腫瘍がより縮小した。

結語

X治療により、腫瘍に対するR-tAb(癌反応性抗体)が高頻度に産生され、液性免疫も活性化することがわかった。また、本研究で行ったR-tAbを用いるDC療法は既存のDC療法よりも有効である可能性を示された。

学会発表

武島嗣英、中島菜花子、下川卓志、長谷川純崇、放射線治療後に誘導される抗腫瘍免疫応答の解析：腫瘍内好中球の役割、第56回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 東京

謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝を申し上げます。