



Title	Optimization of radiation delivery regimen to induce the abscopal response in combination with immune checkpoint inhibitor
Author(s)	勝木, 翔平
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96241">https://hdl.handle.net/11094/96241</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏名 ( 勝木 翔平 )

論文題名

Optimization of radiation delivery regimen to induce the abscopal response in combination with immune checkpoint inhibitor (免疫チェックポイント阻害剤併用におけるアブスコパル効果誘発を目指した放射線治療レジメンの最適化)

## 論文内容の要旨

治療装置の発展により、放射線治療によるがんの局所制御率は向上してきているが、がん転移を有する患者では十分な生存期間の延長に至っていない。これは、X線だけでなく、より殺細胞効果が高い粒子線の一つである炭素イオン線についても同様である。近年、「放射線治療後に非照射腫瘍が退縮する効果」であるアブスコパル効果が注目されており、この現象は抗腫瘍免疫の活性化によって誘発されることが明らかになってきている。本研究は、膵管がんに対して炭素イオン線と抗CTLA-4抗体(C4)により治療を行い、治療効果の検討と治療後の腫瘍免疫環境の解析を行い、「アブスコパル効果を見込んだ放射線治療」の確立に資する研究である。

量子科学技術研究開発機構において膵管がん細胞Pan02をマウスの両脚皮下に移植し、9日後に片足の腫瘍にのみ炭素イオン線を照射し、同日より3日おきにC4を合計3回腹腔内投与した。定期的に腫瘍径の測定を行い、腫瘍体積の追跡と治療終了後9日目にマウスを安楽殺後、腫瘍を切り出し腫瘍内に浸潤している免疫細胞の解析を行なった。

高線量群として8.2 Gy/日×1日と4.1 Gy/日×3日の炭素イオン線の照射のみでは、局所制御はみられたものの、アブスコパル効果はみられなかった。これにC4を併用すると、局所効果の増強だけでなく、アブスコパル効果もみられた。治療後に摘出した腫瘍に浸潤した免疫細胞(細胞傷害性T細胞；CTL、制御性T細胞；Treg)の解析により、CTL/Treg比が4.1 Gy×3+C4の治療群で高い傾向がみられた。さらにそれより低い中程度の線量として5.1 Gyを1回照射と、それと等価な2.1 Gy/日×3日の照射にC4を加えると局所制御が得られた。非照射腫瘍に関しても2.1 Gy/日×3日とC4併用で有意な腫瘍体積の抑制が確認された。また、腫瘍免疫環境の解析によりCTL/Treg比が高い傾向がみられた。一方で、炭素イオン線5.1 Gyと等価なX線10 GyとC4を併用しても非照射腫瘍の制御は確認されなかった。

本研究で得られたデータをもとに、さらにアブスコパル効果の要因の詳細を検討し、照射側の腫瘍の局所制御と非照射腫瘍の制御のオッズ比5.44 [95%信頼区間：2.25-13.9、 $p<0.05$ ]が得られた。これよりアブスコパル効果を引き起こすためには局所制御が必要であることが明らかになった。

以上より、炭素イオン線治療とC4の併用時、局所腫瘍を制御することとCTL/Treg比が高い腫瘍免疫環境を促すことでアブスコパル効果が誘発される可能性が示唆され、また本研究では炭素イオン線でX線よりも低い等価線量においてもアブスコパル効果が確認されたことから、炭素イオン線は抗腫瘍免疫へ、X線と異なる影響を与える可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 勝 木 翔 平 )	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 小泉 雅彦
	副 査 教授 鎌田 佳宏
	副 査 教授 尾路 祐介

## 論文審査の結果の要旨

X線や炭素イオン線(C-ion)を用いた放射線治療によるがんの局所制御率は向上しつつあるが、転移のある患者では十分な生存期間の延長に至っていない。近年、放射線治療後に非照射腫瘍が退縮する「アブスコパル効果」が注目されている。本研究は膵管がんに対する「アブスコパル効果を見込んだ放射線治療」の確立に資する研究である。

膵管がん細胞をマウス両脚に移植し9日後に片足腫瘍のみにC-ionを照射し、同日より3日おきに抗CTLA4抗体(C4)を合計3回腹腔内投与した。腫瘍体積追跡と治療終了後9日目に腫瘍免疫環境を解析した。

高線量(8.2 Gy/日×1日と4.1 Gy/日×3日)のC-ionにC4を併用すると、局所制御と、アブスコパル効果もみられた。それより低い線量(5.1 Gy×1と2.1 Gy×3)とC4併用で局所制御とアブスコパル効果がみられた。無治療群と比較して、4.1 Gy×3もしくは2.1 Gy×3とC4の併用で腫瘍免疫環境内のCTL/Treg比が高い傾向がみられた。一方、C-ion 5.1 Gyと等価なX線10 GyとC4を併用してもアブスコパル効果は確認されなかった。得られた結果をさらに解析し、アブスコパル効果の誘発には局所制御が必要であることも明らかになった。

以上より、C-ionとC4の併用時、局所腫瘍制御とCTL/Treg比が高い環境を促すことでアブスコパル効果が誘発される可能性が示唆され、本研究ではC-ionでX線より低い等価線量でもアブスコパル効果が確認されたことから、C-ionは抗腫瘍免疫へ、X線と異なる影響を与える可能性が示唆された。

本論文は放射線腫瘍学、放射線生物学に大いに貢献する研究であり、博士(保健学)の学位を授与するに値する。