

# 放射線治療と腫瘍免疫

アブスコパル効果の研究など、以前より、放射線治療と腫瘍免疫の関係が研究されてきましたが、免疫チェックポイント阻害剤の開発により、放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤の併用治療が一気に注目されてきています。stagell 肺癌では化学放射線治療後に、免疫チェックポイント阻害剤がルーチンに使用されており、今後、ますます、放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤が併用されることが多くなると予想されます。

なぜなら、免疫チェックポイント阻害剤との併用において、癌の3大治療の中で、放射線治療が最も相性が良いからです。手術では、アブスコパル効果は期待出来ませんし、化学療法は骨髄抑制により全身の免疫能を落とす可能性があります。放射線治療は、照射部位の局所免疫能を落とす可能性はありますが、アブスコパル効果が期待できます。また、私達の施設の研究では、照射による腫瘍免疫の賦活で、遠隔転移のみならず、局所制御も改善することを示唆する結果が得られています。このように、免疫チェックポイント阻害剤の併用で、様々な癌の放射線治療成績が、向上することが期待されます。

しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤との併用において、最適な線量分割、総線量、併用タイミングなど未解明な点が多く、ランダム化比較試験での解明は重要ですが時間がかかりますので、基礎的研究成果の応用が期待されます。私達は、放射線治療と腫瘍免疫について、知識を深める必要があります。

本特集は、このような趣旨により企画されております。この分野で研究成果を挙げられている先生に、放射線治療と腫瘍免疫について、基礎的な事項から、細胞レベル、動物レベル、臨床検体レベルでの、放射線治療が腫瘍免疫に及ぼす効果及び、臨床治験について、説明していただきます。

この特集が、今後の診療に、役立ちましたら、幸いです。

札幌医科大学 放射線治療科 坂田耕一

## 動物実験で明らかになった放射線治療後の抗腫瘍免疫反応

●量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 武島 嗣英

### 1. はじめに

筆者が当分野の研究を開始した2005年当時、周囲の放射線治療医の先生方が「免疫療法」を話題にする機会はほとんどなかった。しかし、その後の腫瘍免疫学の発展や免疫チェックポイント阻害剤の登場で、腫瘍の増大を免疫系の操作でコントロールできることが広く知られるようになった。2020年の現在では、免疫療法は多くの先生方に馴染み深いものになり、実際にこの治療を行ったり臨床試験に関わる先生方も多いと想像する。

放射線治療は免疫機能を全面的に低下させる、と考えられていたのは過去の話である。腫瘍に精度よく照射できる様々な方法が開発された今は、放射線治療自体がin situワクチン(生体内のワクチン)と言われ、

腫瘍に対する免疫が体内にできあがるとの報告が多数されている。

一口に抗腫瘍免疫反応とは言っても、その反応は複数存在する。本稿では、近年の動物実験で明らかになった放射線治療後のそれらを、難解な免疫学の専門用語の使用を最小限にして可能な限りわかりやすく概説する。尚、文字数制限の関係で参考文献の提示はできなかったが、お許しをいただきたい。

### 2. 放射線による腫瘍の殺傷メカニズム

腫瘍が一回の放射線照射を受けた後、がん細胞は合計3回の攻撃を受けて死に至ることが近年の研究でわかった。それらは、(1)放射線によるDNA損傷での死、(2)腫瘍内に流入する好中球が出す活性酸

素での死、そして(3)腫瘍内に流入する細胞傷害性T細胞(CTL)が出す傷害顆粒での死、である。以降、これらを順に解説する。図も参照されたい。

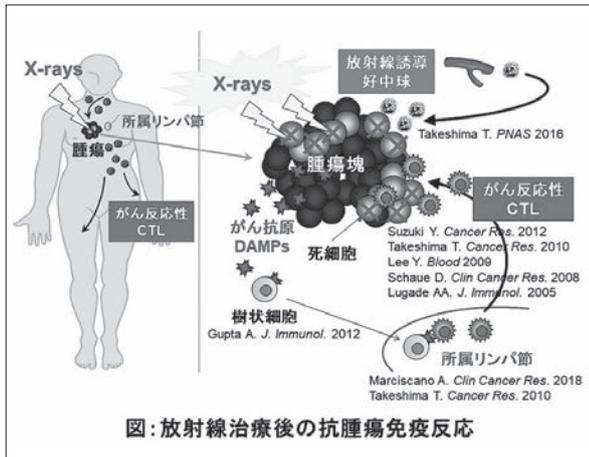


図:放射線治療後の抗腫瘍免疫反応

### (1) DNA 損傷での死

(1) ではがん細胞の他に、腫瘍内に存在し腫瘍増殖を助ける骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) や繊維芽細胞 (CAF) も同時に放射線で殺傷される。MDSCやCAFの機能停止も、一時的ではあるが腫瘍の増殖を止めると考えられる。その後、腫瘍内部やその周囲に、DAMPsと呼ばれる死細胞の断片に加えて、生き残った腫瘍内細胞から免疫細胞の活性化因子や誘引因子であるサイトカインやケモカインが放出されて、次の(2)の反応が引き起こる。

### (2) 好中球の活性酸素での死

(1) をきっかけに、腫瘍内に活性酸素 (ROS) を高産生する好中球が流入する。この流入は放射線照射の24-48時間後をピークに終了するが、その間にがん細胞は好中球から放出されたROSで殺傷される。

腫瘍内への好中球浸潤のメカニズムは未知だが、この反応は、微生物感染や組織傷害でおこる急性炎症時の初期反応と類似する。急性炎症時の好中球浸潤のメカニズムは次の通りである。まずは、微生物感染細胞や傷害組織から産生される断片 (DAMPs等) が急性炎症のきっかけを作る。次にこのDAMPsが傷害を受けた組織内の細胞を刺激して好中球誘引因子 (ケモカイン) の産生を促し、それと同時に血管内皮細胞の接着分子の発現を促す。その結果、血管を流れる好中球が血管内皮に接着し、血管外に出て傷害場所に向かって集積する。放射線照射後の腫瘍内でも同様のイベントが起こっていると推察される。

尚、これら2種類の好中球は活性酸素で組織を傷付ける点でも類似しており、お互いに同一である可能性もあるが現段階ではわかっていない。

好中球を放射線照射直前に一時的に除去したマウスでは治療の効果が低下したことから、好中球は放射線治療にとって必須の免疫細胞と言える。また、こ

の好中球を増殖させるか、腫瘍内での滞在時間を延長させるか、ROS産生を増加させることで、放射線治療の効果を高められる可能性がある。

### (3) 細胞傷害性T細胞 (CTL) が出す傷害顆粒での死

腫瘍への放射線照射の5-7日後、がん細胞を狙って殺傷するCTLが腫瘍内に流入する。このCTLはがん細胞が発現するがん抗原を目印にしてそれに接着し、パーフォリンやグランザイムと呼ばれる傷害顆粒 (細胞溶解タンパク質) を放出して細胞死に導く。

このCTLが体内で増殖するメカニズムは大体わかっている。CTLの増殖には、別の免疫細胞である樹状細胞が関わる。樹状細胞は、(1)と(2)の反応で生じたがん死細胞体の断片DAMPsで刺激を受けて貪食能が高まり、がん抗原を細胞体内に取り込む。この樹状細胞はリンパ液の流れに乗って所属リンパ節に到達し、細胞内で消化したがん抗原のペプチド断片を細胞表面上に出す。リンパ節内にはあらゆる抗原に反応するCTLが存在するが、この樹状細胞上のがん抗原ペプチドだけに反応するCTLと出会った後にそのCTLのみが分裂して増殖する。このCTLをがん反応性CTLと呼ぶ。

がん反応性CTLは、血管を通じて所属リンパ節内を出た後、血流に乗って全身を巡り腫瘍内に到達する。そこで、がん抗原を発現するがん細胞を見つけて結合し、パーフォリンやグランザイムをそれに向けて放出して細胞死に導く。

樹状細胞を除去したマウス、T細胞が体内に存在しないヌードマウスやCTLを除去したマウス、またパーフォリンを欠損するマウスでは、放射線治療の効果が落ちる。樹状細胞もCTLもパーフォリンも放射線治療に不可欠な細胞や分子であることがわかる。

免疫チェックポイント阻害療法他、樹状細胞ワクチン療法 (現在は研究段階) などの多くの免疫療法はCTL増幅を目的としており、同じくCTLを増幅する放射線療法との併用で相乗の治療効果が見られる可能性がある。そのような報告は多くされている。

### 3. 所属リンパ節の役割

2-(3)で、所属リンパ節はがん反応性CTLが増殖する場だと述べた。所属リンパ節を外科手術により切除したマウス、あるいは遺伝的にリンパ節が存在しないマウス (Aly/Alyマウス) に移植した腫瘍に放射線治療を行うと、治療の効果が激減した。また、別の動物実験で、X線を「腫瘍のみ」に照射する群に比べて「腫瘍と所属リンパ節」に照射する群のほうが腫瘍の治療効果が低いことがわかった。どちらの報告でも、がん反応性CTLが誘導されないことを理由にしている。この結果から、所見で所属リンパ節に転移が見られないに限り、そこを避けて放射線治療を行うのが良いのかもしれない。

#### 4. おわりに

本庶佑先生（京都大学、2018年ノーベル医学・生理学賞受賞）は2019年日本癌学会総会での講演で、すべてのがん治療医は免疫を理解すべし、と述べていた。外科手術、化学治療、放射線治療のいずれを行うにも、体にとって異物である腫瘍を制御するには免疫学の素養が不可欠ということだろう。

免疫と聞くと、T細胞やマクロファージ、樹状細胞、抗体などと、登場する役者が多く難しい印象を受けるかもしれない。しかし、これらの役者を整理して漫画のように図に示せば理解は容易だと筆者の経験から思う。

放射線と免疫併用療法の有効性を示す報告は増え

ているものの、副作用を含めてそれを総合的に判断できるだけの材料は不足しており、研究すべき課題は多い。ただ、基礎研究に関して言えば、この分野の研究を行うグループの数は世界全体を見ても少ない。まずは、本分野に興味を持つ研究者が増加することが望まれる（これを言い換えると、この分野はがん撲滅といった壮大なテーマを手掛ける割には競争が少なく、大きな成果を狙いやすいお得な研究分野とも考えられる）。

この分野に興味を持つ臨床医や研究者が増え、同じ目標を持って議論する仲間が多くできれば個人的には嬉しい。同時に、基礎研究者として未来のがん治療法開発に少しでも寄与できることを願っている。

## 基礎的観点からみた腫瘍免疫に対する放射線の役割

●大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 生体物理工学講座 高橋 豊

### 1. はじめに

多発転移を有する症例に対し放射線治療を行うと、極めて稀ではあるが照射野外の腫瘍に対しても抗腫瘍効果が得られる効果（アブスコパル効果）が古くから知られている。最近この分野の研究が進み、そのメカニズムが免疫介在性であることが解明されつつある。

近年、抗PD-L1抗体や抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害剤と放射線の併用により、このアブスコパル効果が高率にみられることが動物実験や臨床試験でも解明されつつあり、この分野の研究は高い注目を集めている。本稿では、これまでに報告されている放射線による免疫賦活メカニズムと免疫チェックポイント阻害剤と放射線の併用療法に関する基礎研究の現状を紹介する。

### 2. 腫瘍免疫の基礎

腫瘍免疫にはimmunity cycleと呼ばれる概念がある<sup>(1)</sup>。具体的には、①腫瘍細胞からの抗原放出、②末梢（腫瘍）で樹状細胞に抗原提示、③樹状細胞のリンパ節への移動、④T細胞などの免疫細胞への抗原提示、⑤抗原提示を受けたT細胞は外敵を認識した後、クローン増殖して血管内に移動、⑥T細胞の腫瘍中への浸潤、⑦T細胞による腫瘍殺傷、などである。このサイクルが永久的に回り続ければがんは制御されるが、実際にはそうにもいかず、がんが増悪してしまうことになる。

その増悪までの間に、腫瘍免疫は排除相、平衡相、逃避相への移行が起こる。排除相では腫瘍には多く

の抗腫瘍効果を発揮する免疫細胞が存在し、特に表面にCD8を発現しているT細胞は腫瘍免疫に中心的な役割を果たす。腫瘍からMHC-Iの上に載せられて提示された抗原をT細胞受容体が認識し、CD28とB7-1/2の副刺激経路とともにCD8+T細胞は活性化し殺細胞効果を持つ。しかし、腫瘍は巧みであり、腫瘍細胞の多くはMHC-Iを発現しておらず、T細胞は生体を駆け巡っている樹状細胞を介して抗原提示を受けて活性化される。CD4を表面に発現するヘルパーT細胞も抗腫瘍免疫に重要であり、IL2などのサイトカインを介して殺細胞性T細胞を誘導する。しかし、免疫環境は次第に悪化し、排除相ではT細胞上にPD-1やCTLA-4などの免疫チェックポイント分子が発現し、殺細胞性T細胞は疲弊してしまい、さらに制御性T細胞や骨髄由来抑制細胞などの抑制系の免疫細胞が集まり、腫瘍が増悪することになる。免疫チェックポイント阻害剤であるPD-1抗体はこのPD-1と腫瘍に発現するPD-L1の経路を遮断し、CTLA-4抗体はCTLA-4とB7/1/2との経路を遮断し、かつ、制御性T細胞に発現するCTLA-4を標的として、逃避相から平衡相へ、願わくは排除相までもっていく薬剤である（図1）。

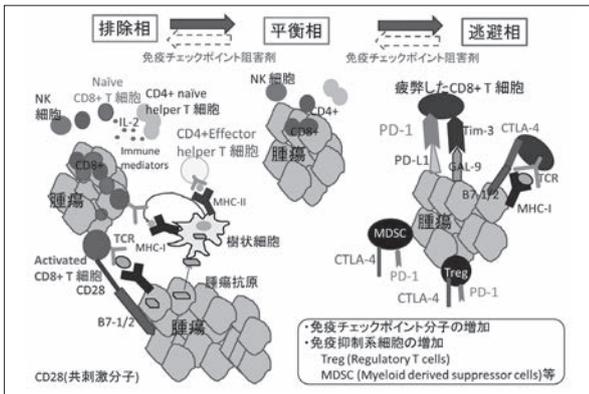


図1. 腫瘍免疫で提唱されている各相。

### 3. 放射線の免疫賦活効果

放射線は従来免疫抑制に働くと考えられてきたが、局所照射はむしろ免疫賦活効果があることが報告され、これがアブスコパルの一因であると考えられている<sup>(2,3)</sup>。具体的には、①死にかけの細胞から誘導されるデンジャーシグナルによる樹状細胞、T細胞の活性化、②I型インターフェロン経路の活性に伴う樹状細胞の誘導や自然免疫賦活、③T細胞の遊走や浸潤に関わるケモカインや接着因子の誘導、④T細胞受容体のアミノ酸配列の多様化<sup>(4)</sup>、などが報告されており、がん免疫サイクルの様々な相において、局所放射線照射による免疫変調機構が機能していると考えられている。そのため、アブスコパル効果を高率に誘導できれば遠隔転移の制御も可能になりうる。しかし、実際には放射線治療単独でアブスコパル効果を目にすることは極めて稀であり、局所放射線照射のみで遠隔転移を抑制することは不可能である。

### 4. 免疫チェックポイント阻害剤と放射線の併用効果

近年、基礎研究により抗PD-L1抗体や抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害剤と放射線の併用により、高率にアブスコパル効果が誘導され、遠隔転移の抑制や生存も延長されることが明らかになりつつある。特に、2種類の免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-L1抗体:P1と抗CTLA-4抗体:C4)との併用により、多くのがん種で良好な局所効果、アブスコパル効果、生存の延長がいくつかのマウスモデルで報告されている<sup>(4,5)</sup>。しかし、2種類の免疫チェックポイント阻害剤の併用は免疫関連有害事象を増加させることも報告されており、単剤で放射線との併用効果を検討することは重要である。

最近の乳癌マウスモデルでC4と30 Gyの単回照射、8 Gy x 3回の寡分割との併用を比較した研究では、8 Gy x 3回ではアブスコパル効果が起こったが、30 Gy単回照射では起こらなかったことが見出されている<sup>(6)</sup>。これは一度に大線量を照射することで、インターフェロンβを誘導する細胞質内二重鎖DNAを分解する酵素(Trex-1)が高度に誘導されたことに起因している<sup>(6)</sup>。

一方で、私たちは骨肉腫マウスモデルを用いて同様の検討をした結果、C4と10 Gy単回照射、4.5 Gy x 3回、2 Gy x 8回照射の併用ではアブスコパル効果が得られなかったが、16 Gy単回照射、8 Gy x 3回照射どちらでもC4と併用することで、C4単独治療に比べ高率にアブスコパル効果が誘導されたことから、分割方法に関わらず、局所腫瘍根絶レベルの線量がアブスコパル効果を引き起こすために必要であることを示す結果が得られている<sup>(7)</sup>。また、単回照射ではインターフェロンβが遅いタイムポイントで放出されることも確認されている<sup>(7)</sup>。また、同様なことが膵管癌マウスモデルでも確認されており、がん種によって最適な線量分割法や総線量が異なる可能性があることを示唆している。今後、より包括的な検討が必要である。

線量だけでなく、免疫チェックポイント阻害剤と放射線のタイミングも議論のあるところである。がん免疫サイクルを考えれば、CTLA-4はプライミング相に寄与するためにC4投与前、PD-L1はエフェクター相に寄与するために同時併用が良いと考えられているが、直接的に免疫チェックポイント阻害剤と放射線照射のタイミングを比較したマウスモデルを用いた研究では両者で有意な差があることを示した報告はない。しかし、放射線照射後に6日以上経過した場合には効果が低減する報告があり<sup>(8)</sup>、免疫チェックポイント阻害剤と放射線療法の間隔は長すぎない方が好ましい可能性はある。放射線照射後(特に免疫チェックポイント阻害剤併用時)には腫瘍内免疫環境は動的に変化するため、最適な併用タイミングを見つけるためにはイメージング技術をも用いた詳細な研究が必要である。

### 参考文献

- 1) Daniel S. Chen, Ira Mellman. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* 39,1-10. 2013,
- 2) Sato H, Okonogi N, Nakano T. Rationale of combination of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy and radiotherapy for cancer treatment. *Int J Clin Oncol* 25, 801-809, 2020.
- 3) Sharabi A.B, Lim M, DeWeese TL, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 13: e498-e509, 2015.
- 4) Victor CT, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and Dual Checkpoint Blockade Activate Non-Redundant Immune Mechanisms in Cancer. *Nature*. 520 (7547):373-7, 2015.
- 5) Takahashi Y, Yasui T, Minami K, et al. Radiation Enhanced the Local and

Distant Anti-Tumor Efficacy in Dual Immune Checkpoint Blockade Therapy in Osteosarcoma. PLoS One. 18;12 (12) : e0189697, 2017.

- 6) Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA Exonuclease Trex1 Regulates Radiotherapy-Induced Tumour Immunogenicity. Nat Commun. 8:15618, 2017.
- 7) Takenaka W, Takahashi Y, Tamari K, et al. Radiation Dose Escalation is Crucial

in Anti-CTLA-4 Antibody Therapy to Enhance Local and Distant Antitumor Effect in Murine Osteosarcoma. Cancers.12 (6) :1546, 2020.

- 8) Dovedi SJ, Cheadle EJ, Popple AL, et al. Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-cell Populations When Combined With PD-1 Blockade. Clin Cancer Res. 23 (18) :5514-5526, 2017.

## HPV 関連癌における腫瘍免疫と放射線治療効果との関係

●札幌医科大学医学部 放射線医学講座 染谷 正則、土屋 高旭、福島 悠希、坂田 耕一  
●札幌医科大学医学部 病理学講座 廣橋良彦、鳥越俊彦

### はじめに

これまで当講座では、放射線治療の効果予測マーカーとして、DNA 損傷修復の中でも非相同末端結合修復に関連するKu70/ku80/XRCC4といったタンパク発現を調べ、下咽頭癌、子宮頸癌、食道癌、前立腺癌、乳癌などの治療効果予測を行い報告してきた(文献1-5)。しかしDNA 修復タンパクの発現解析だけでは放射線治療の結果を説明できない部分があり、これまでの研究のlimitationであった。ところで2010年に、頭頸部癌においてHPV 感染により発現するp16が治療効果予測に有用であり、p16陽性癌の放射線治療成績が良好な事が報告された(文献6)。HPV 感染の有無が、放射線感受性とどのように関係しているのかを調べる事は重要であり、今回の研究を開始するきっかけとなった。

HPVは宿主細胞のDNAにintegrateされる形で感染し、E6やE7と言ったタンパクを産生し、それが細胞増殖や癌化に向かう事が知られている(文献7)。

化学放射線療法によって、HPV 陽性癌は、腫瘍由来のウイルス特異的抗原やHMGB1といった物質を放出し、それがマクロファージを刺激し、樹状細胞を活性化させ、腫瘍特異的CTL(細胞障害性T細胞)を産生し、腫瘍を攻撃するようになる(文献7)。

そこで、中咽頭癌および子宮頸癌の生検検体を用いて、p16、CD8(細胞障害性T細胞マーカー)、FoxP3(制御性T細胞マーカー)、PD-L1、HLA-1といったマーカー分子の免疫組織染色を行い、腫瘍免疫学的アプローチによる放射線感受性予測を試みた。

### 1. 根治的放射線治療を行った中咽頭癌症例における腫瘍免疫と治療効果の関係(文献8)

2005~17年にかけての92例を対象に、p16、CD8、PD-L1の染色を行った。p16陽性群の方が、腫瘍内・近傍のCD8陽性細胞数、腫瘍表面および腫瘍周囲の免疫細胞のPD-L1発現は高い傾向を示した。全生存率はp16陽性、CD8陽性、PD-L1

図1. p16とPD-L1 ICによって群分けした生存曲線

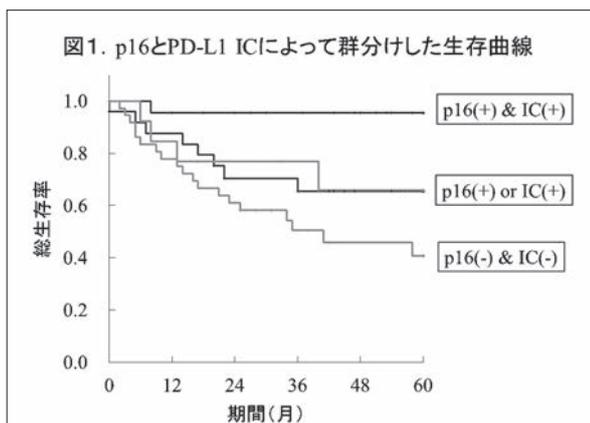
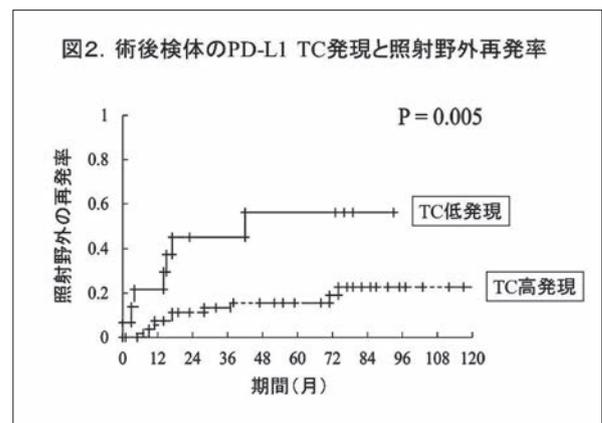


図2. 術後検体のPD-L1 TC発現と照射野外再発率



発現陽性群の方が良好であった。p16と免疫細胞のPD-L1発現の有無で4群に分けた所、p16とPD-L1がともに陽性の群が一番予後良好で、逆にp16とPD-L1が陰性の群で予後不良である事が示された(図1)。予後良好な群については治療強度低減の可能性がある事と、逆に予後不良群については免疫チェックポイント阻害薬の併用など新たな治療法の追加が必要と考えられた。

## 2. 術前照射を行った子宮頸癌症例における腫瘍免疫と治療効果の関係(文献9)

2000～11年にかけての104例を対象に、CD8、FoxP3、PD-L1、HLA-1の染色を行った。術前の全骨盤照射は中央値で40Gy、照射から手術までの期間は中央値22日間であった。治療前の生検検体の免疫染色では、CD8、FoxP3、PD-L1、HLA-1の発現が高い群で有意に予後が良い事が示された。術前照射によって、PD-L1発現は増強し、逆に腫瘍近傍のCD8、FoxP3陽性細胞数は減少した。手術検体においてPD-L1高発現であった群が予後良好で、特に照射野外再発率が低い事が示された(図2)。放射線治療によって腫瘍免疫が活性化されると、照射野外の微小な腫瘍細胞に対しても何らかの抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

## 3. 根治的放射線治療を行った進行子宮頸癌症例における腫瘍免疫と治療効果の関係(文献10)

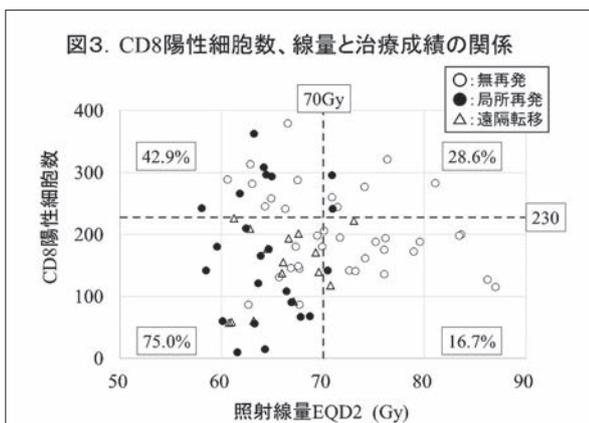
2011～17年にかけての81例を対象に、各種免疫染色を行ない、照射線量との関係を含めた解析を行った。CD8、FoxP3、HLA-1発現が陽性で、照射線量EQD2が70Gy以上の群で予後良好であり、PD-L1は予後との関連は示されなかった。CD8とFoxP3は共局在して浸潤する傾向があるが、CD8は腫瘍内に浸潤するのに対して、FoxP3は腫瘍近傍の間質にのみ浸潤するものが大半であった。照射線量およびCD8陽性細胞数で群分けすると、CD8陽性細胞数が多く(230個/20倍視野)、EQD2が70Gy以上の群で局所再発および遠隔転移の頻度が少ない事が示された(図3)。

## 最後に

ここまで述べた3つの研究により、HPV関連癌においては放射線治療が抗原提示能力を増強させ、抗腫瘍効果を高めている事と、腫瘍免疫関連タンパクを調べる事で放射線治療成績の予測が可能である事を示す事ができたと考えられる。また、放射線治療が効きづらいと予測されるタイプにおいても、免疫チェックポイント阻害薬をうまく併用する事で治療成績の向上が期待されると考えられた。

## 引用文献

- 1) Hayashi, Oncol Lett 2012.
- 2) Takada, MMM 2016.
- 3) Hori, MMM 2017.
- 4) Hasegawa, Strahlenther Onkol. 2017.
- 5) Kitagawa, Strahlenther Onkol 2019.
- 6) Ang NEJM 2010.
- 7) Andersen, Int J Cancer 2014.
- 8) Fukushima, Radiother Oncol 2018.
- 9) Tsuchiya, Strahlenther Onkol 2020.
- 10) Someya, JJCO 2020.



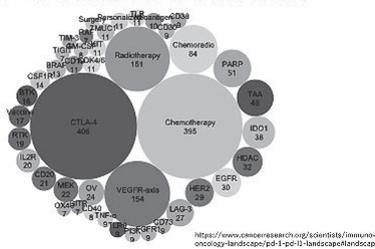
# 放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤併用の臨床応用への現状

●群馬大学 重粒子線医学研究センター 佐藤 浩央

## はじめに

免疫チェックポイント阻害剤の登場は、その高い臨床効果に加え、がん治療における免疫反応の重要性を決定づけたことから、がん治療・がん研究にパラダイムシフトをもたらした。現在では最適な併用療法探索のための研究が数多く進行中であるが、その中でも放射線治療は高い注目を集めている(図1)。

図1: 2019年時点での抗PD-1/PD-L1抗体との併用試験が行われている治療法。正中の上方が放射線治療。円内の数は臨床試験の数を表す。



近年の多くの研究から、放射線治療による、免疫活性化と免疫抑制の両方を含む様々な免疫反応の誘導が明らかになっている。活性化の反応としては、免疫原性細胞死の誘導、腫瘍関連抗原の放出、HLA class Iの発現誘導、そしてDNA損傷により開始されるcGAS/STING経路を介したI型インターフェロンの放出などが挙げられる。一方で、免疫抑制性細胞の誘導や、PD-L1発現誘導といった免疫抑制反応も同時に誘導される。言い換えれば、放射線治療は、免疫反応のアクセルとブレーキを両方踏み込んだ状態を作り出す。ここに免疫チェックポイント阻害剤を加え「ブレーキを離す」ことで、より効率的な免疫反応が期待できる。すなわち放射線治療は、免疫チェックポイント阻害剤がより効果的に機能する環境を作り出すと言える。

## 併用臨床試験の紹介

すでに数多くの併用治療に関する試験が報告されているが、本稿では代表的な5報について紹介する。

### PACIFIC 試験 (Phase III) (1, 2)

放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤併用の注目度を劇的に引き上げた、非常に有名な試験。切除不能局所進行非小細胞肺癌症例を対象とし、根治的化学放射線治療(chemoradiotherapy; CRT)後にDurvalumab(抗PD-L1抗体)を投与した群は、プラセボ群と比較し、無増悪生存期間中央値(16.8か月 vs 5.6か月)、全生存期間中央値(未到達 vs

28.7か月)いずれも有意に延長した。またGrade 3以上の有害事象発生率はDurvalumab群で30.5%、プラセボ群で26.1%と、ほぼ同等であった。本試験により、現在では本邦の肺癌診療ガイドラインでも、切除不能III期非小細胞肺癌に対する根治的CRT後のDurvalumab投与が推奨されている。

### CA184-043 (Phase III) (3, 4)

転移性去勢抵抗性前立腺癌症例を対象とし、1~5か所の転移巣に対する緩和的放射線治療(8 Gy / 1 fr.)から2日以内に開始したIpilimumab(抗CTLA-4抗体)またはプラセボを比較した試験。その結果、Ipilimumab群で無増悪生存期間中央値の有意な延長が報告された(4.0か月 vs 3.1か月)。さらに、2年目以降の全生存率はIpilimumab群で有意に良好であった。Grade 3以上の有害事象発生率はIpilimumab群で高かったものの、Ipilimumab単独治療の発生率とほぼ同等であった。

### PEMBRO-RT (Phase II) (5)

転移性非小細胞肺癌症例を対象に、定位放射線治療(Stereotactic Body Radiotherapy: SBRT)後のPembrolizumab(抗PD-1抗体)投与群と、Pembrolizumab単独群を比較した試験。SBRT併用群では、転移巣の一箇所に対するSBRT(24 Gy / 3 fr.)から7日以内にPembrolizumabが開始された。本試験のエンドポイントは非照射部位の客観奏効率(objective response rate: ORR)であり、12週ORRはSBRT併用群で36%、単独群で18%であった。無増悪生存期間および全生存期間はそれぞれ、併用群で6.6か月、15.9か月、単独群で1.9か月、7.6か月と、いずれも併用群で良好な傾向を認めた。また、併用群においてもGrade 3以上の治療関連有害事象の増加は認めなかった。

### 放射線治療+ Ipilimumab 併用試験 (NCT02221739) (Phase I/II) (6)

転移性非小細胞肺癌を対象に、転移巣の1か所に対する緩和的放射線治療(30 Gy / 5 fr.または28.5 Gy / 3 fr.)を行い、同時にIpilimumabを開始した単アーム試験。プライマリーエンドポイントは非照射部位の腫瘍縮小の有無であり、治療完遂例の33%にて、非照射部位のCRまたはPRが認められた。また、非照射部位の制御(CR+PR+SD)を認めた群

では、そうでない群と比較し、無増悪生存期間中央値および全生存期間中央値が有意に延長していた。この結果から、アブスコパル効果の誘導が生存期間延長にも寄与することが示唆された。

さらに、非照射部位のCRまたはPRを認めた症例において、放射線治療の前後で血清IFN $\beta$ 濃度が有意に増加していた。すなわち、全身的な腫瘍縮小には血清中IFN $\beta$ が寄与している可能性が示唆された。

#### KEYNOTE-001の後ろ向き解析<sup>(7)</sup>

進行期非小細胞肺癌に対するPembrolizumab単剤の効果を評価するPhase I試験（KEYNOTE-001試験）において、放射線治療歴の有無が治療効果に影響したかを評価した二次解析。興味深いことに、放射線治療歴のある群では、放射線治療歴がない群と比較し、Pembrolizumab開始からの無増悪生存期間中央値、全生存期間中央値いずれも有意に延長していた（それぞれ4.4か月 vs 2.1か月、10.7か月 vs 5.3か月）。さらに、頭蓋外への照射歴に限るとその傾向はさらに強まっていた。多変量解析の結果からも、PSなどと並び、過去の放射線治療歴が独立した予後良好因子であることが示された。本試験は厳密には併用試験ではないが、放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤併用の有効性を示唆する重要な結果と言える（2020年11月現在、引用回数422）。

#### 今後の展望

現時点では、根治的治療戦略としての併用療法のエビデンスはPACIFIC試験に限られており、大部分が緩和的治療としての併用療法となっている。一方で現在進行中の試験は、根治的放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤を併用したものが多く含まれることから、今後の結果によって根治的併用治療戦略が広がる可能性がある。

しかし最適な併用治療法を確立するためには、未だ解明すべき点が多い。例えば、最適な併用のタイミング、放射線治療の線量/分割方法、照射野設定、さらに粒子線治療との併用の有効性などは今後の課題である。今年のESMOにて、頭頸部に対するPhase III試験の結果、根治的CRTと抗PD-L1抗体の同時併用はCRT+プラセボ群に対し優位性を示さなかったという報告もあり、この併用療法の有効性に影響する因子の探究は依然として重要だろう。このように、併用治療戦略のさらなる向上のため、今後も基礎、トランスレーショナル、そして臨床試験を進めていく必要がある。

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377 (20):1919-29.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379 (24):2342-50.
3. Kwon ED, Drake CG, Scher HI et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15 (7):700-12.
4. Fizazi K, Drake CG, Beer TM et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur Urol.* 2020.
5. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019.
6. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med.* 2018;24 (12):1845-51.
7. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18 (7):895-903.