

放射線治療システムの革新的な進化 Immuno-Radiotherapyへの当院の取り組み

佐藤俊彦

医療法人DIC 宇都宮セントラルクリニック 理事／放射線科専門医

はじめに

Immuno-Radiotherapy (免疫放射線療法) の最近の革新的な進化は、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) や体幹部定位放射線治療 (Stereotactic Body Radiation Therapy : SBRT) そしてその精度を担保する画像誘導放射線治療 (Image Guided Radiotherapy : IGRT) の進歩によって、より安全に寡分割照射 (hypofractionation) が可能になったこと、それに加えて免疫チェックポイント阻害剤の登場や免疫細胞療法が容易に実施できる環境が整備されたことが大きな要因になっている。

進行癌における小数転移 (オリゴメタスタシス) へのSBRTの保険収載もあり、今後放射線治療と免疫療法のコンビネーション治療が重要になってく

ると思われる。

宇都宮セントラルクリニックでの 放射線治療の現状

宇都宮セントラルクリニックでは2018年2月に放射線治療センターを開設し、放射線治療センターをサイバーナイフとトモセラピーの2台体制で稼働している。トモセラピーの運用には東京大学医学部附属病院の中川恵一医師、自治医科大学の白井克幸医師の2名の経験豊富な放射線治療医に来ていただき、サイバーナイフはさいたま赤十字病院の塚本信宏医師に指導を仰いでいる。サイバーナイフの件数がトモセラピーの件数よりも2倍程度多いのが特徴で、SBRTを多用している (図1)。最近では、前立腺定位照射が増えている。サイバーナイフでは、

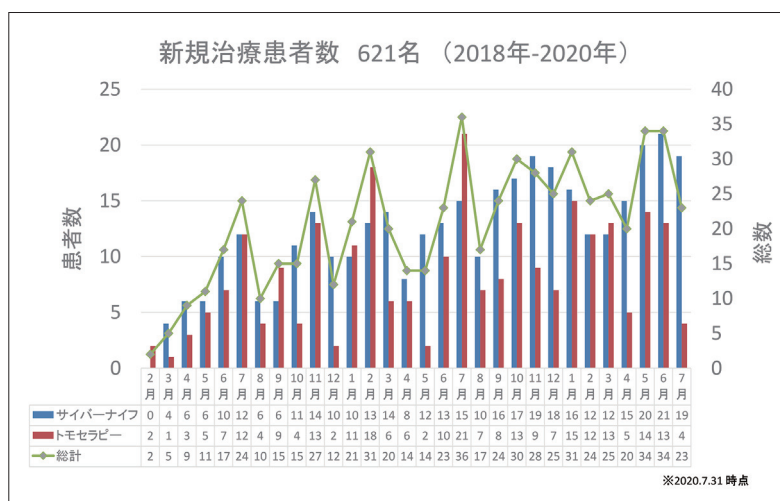


図1 宇都宮セントラルクリニック放射線治療センターの治療実績

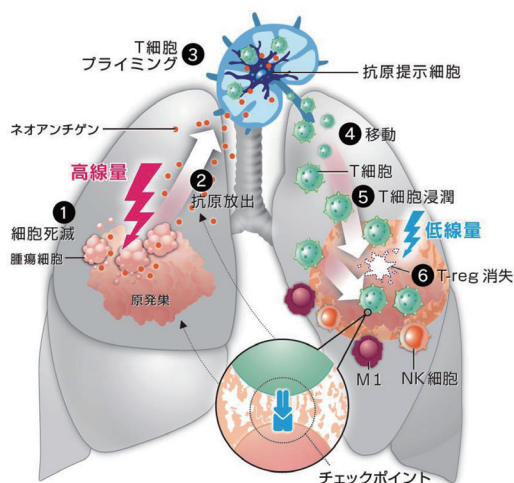


図2 アブスコパル効果の仕組み

肺癌・転移性脳腫瘍・前立腺の定位照射が多く、トモセラピーでは、多発病変に対するIMRTの適応が多い。

アブスコパル効果とは？

原発巣の癌細胞に放射線を照射すると、照射された癌細胞が死滅し、そこから免疫刺激作用があるタンパクや、癌抗原（ネオアンチゲン）などが放出される。その物質をマクロファージや樹状細胞が吸収し、腫瘍を特異的に攻撃する細胞障害性 T リンパ球を活性化させることで、転移巣の腫瘍も攻撃・治療されることになる（図2）。この効果をアブスコパル効果という¹⁾。

この効果の再現性には放射線照射が重要とされ、サイバーナイフやトモセラピーによる hypofractionation が有効である（hypofractionation は1回 2Gy 程度の通常分割照射と比較し、1回線量を増加させ照射回数を少なくした照射である）。

チェックポイント阻害剤や免疫細胞療法との組み合わせが有効と言われており、MD Anderson Cancer Center の Dr. Welsh らによれば、high dose/hypofractionation の放射線照射により、細胞死滅が起こると immunologic cell death を生じネオアンチゲンが放出される。それをリンパ節にある抗原提示細胞（APC）が、T細胞プライミングに

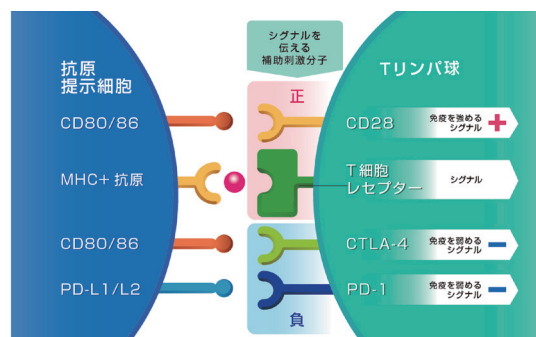


図3 チェックポイントの仕組み

よりキラー T細胞を教育することで転移巣に浸潤を開始し、癌細胞を攻撃する。その際に転移巣への low dose/hypofractionation の放射線照射を組み合わせると、制御性 T 細胞（T-reg）が放射線により抑制されて、強いアブスコパル効果を示すと言われている²⁾。

アブスコパル効果と予後については、転移性悪性黒色腫でイピリムマブを投与した120例のうち、緩和的照射をした21例においてアブスコパル効果が11例に認められ、それらはアブスコパル効果が見られなかった10例に比べて、明らかに予後が良好だった³⁾。

チェックポイントとは？

チェックポイントとは、抗原提示細胞と T リンパ球の間、そしてキラー T 細胞と癌細胞の間に存在し、免疫反応を弱めるシグナルを送る働きのある結合体のことを指す。

抗原提示細胞が、CD80/86 と T 細胞側の CD-28 が結合すると免疫を強めるシグナルを形成し、MHC + 抗原と T 細胞受容体が結合することで特異的免疫応答能力を獲得する。一方で、抗原提示細胞側の CD80/86 と T 細胞側の CTLA-4 の結合および抗原提示細胞側の PD-L1/L2 と T 細胞側の PD-1 の結合では免疫を弱める（図3）。現在 CTLA-4 阻害薬や PD-L1 阻害剤、そして PD-1 阻害薬がチェックポイントを阻害する抗体医薬として薬事承認されている。

PD-L1 阻害薬のイミフィンジは、キラー T 細胞の PD-1 と癌細胞の PD-L1 の間をブロックする

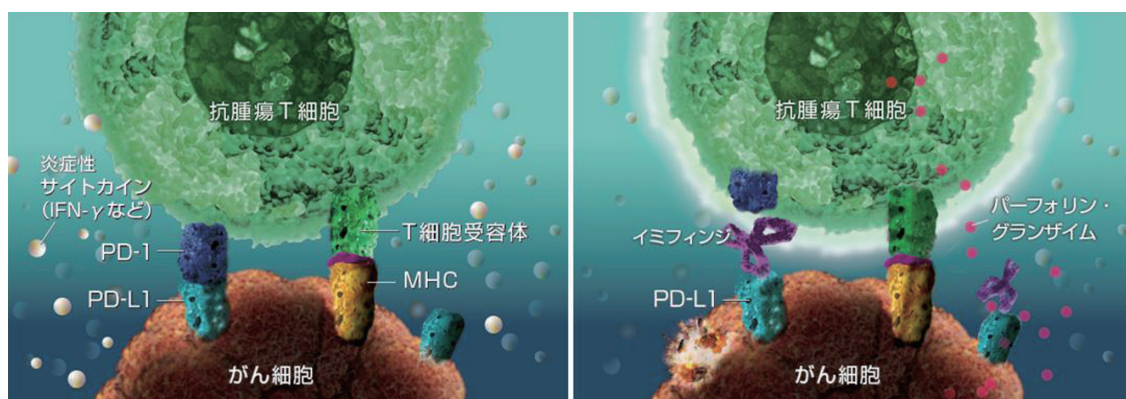


図4 (左)PD-L1による免疫逃避 (右)抗腫瘍免疫反応の回復

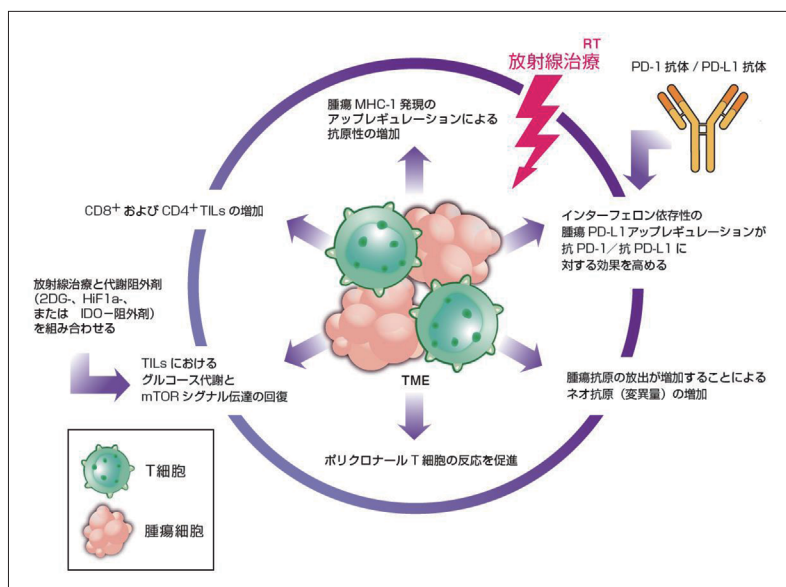


図5 放射線治療(RT)によって起こる作用

チェックポイント阻害薬である。PD-1とPD-L1の結合をブロックして、キラーT細胞からのパーフォリン・グランザイムの放出を促す(図4)。

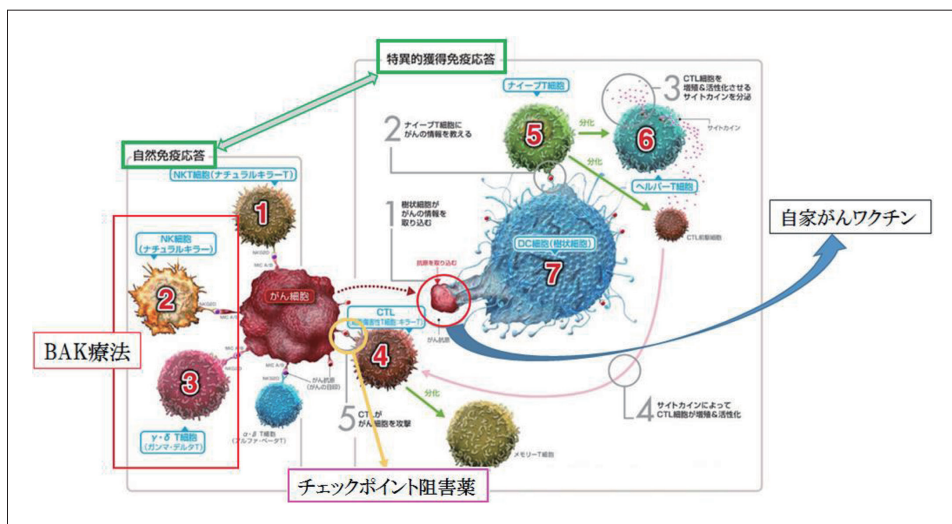
放射線照射とimmunologic cell death

放射線照射により、インターフェロンに依存するかたちで腫瘍側のPD-L1発現が促進され、抗PD-1および抗PD-L1療法が効きやすくなる。元来70%程度の腫瘍ではMHC-1発現がないために、キラーT細胞による攻撃ができない現象がある。しかし、放射線治療によりMHC-1発現が増加するため、抗原提示機能が増強され、キラーT細胞の攻撃力が

活性化される。CD-8およびCD4の腫瘍浸潤リンパ球(TIL)も増えることが確認されている(図5)。

放射線治療(RT)は、腫瘍表面MHC-IおよびPD-L1発現のアップレギュレーション(上方制御)を誘発し、有益なTILとそのエフェクター活性の割合を増加させ、ポリクローナルT細胞応答を促進し、適切なネオ抗原レパートリーを作り出すことができる。これらの効果は、抗PD-1/抗PD-L1の治療効果を高めることができる⁴⁾。

MHC-1を発現しない癌細胞が70%程度あるので、ここに放射線治療を実施することでMHC-1発現率を上昇させ、特異的免疫応答系+チェックポイント阻害薬での治療効率を上げることが可能だが、一



方で、依然 MHC-1 発現しない腫瘍に対しては、自然免疫応答系の NK 細胞や $\gamma \delta$ T 細胞による免疫細胞療法 (BAK 療法) が有効である (図 6)。

最近では、長く用いられてきた放射線治療の局所効果指標である生物学的効果線量 (Biological Effective Dose : BED) と違い「免疫反応の効果線量 (Immunological effective dose : IED)」という新しい概念が提唱されている⁵⁾。Dr.Serreらの論文では、1つの例として乳癌マウスモデルで8Gy×3回の照射は(6Gy×5回の照射よりBEDはやや少ないが)免疫効果線量としては十分な治療であるとしている。また、免疫反応は抗原が発現するとそのピークはおよそ1日後に現れ、3日後には消失する。やや遅れて免疫細胞が誘導され、10日くらい続くと推定している。これを考慮して、総治療期間を25日間と仮定すると、通常分割照射で50Gy (2Gy×25回) の場合に比べて、線量を分割して最初の2日間は3Gyを1日2回、10日後に2Gy×20回の照射をした場合、BEDはほぼ同等だが、IEDは通常分割照射の33倍になると計算されている。つまり、IEDはそれほど大きな線量を必要とせず、緩和照射レベルの照射で達成可能と思われる。

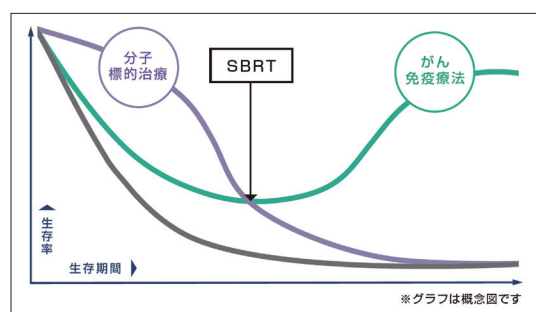


図7 進行癌に対する免疫放射線療法

分子標的薬で腫瘍を縮小させSBRTを実施、その後チェックポイント阻害剤および／または免疫細胞療法を組み合わせる治療法である。分子標的薬によりターゲットを小さくすることで、SBRT計画を安全に実施することが可能であり、免疫治療により完治例も経験している(図7)。

70代男性尿管癌で、術後局所再発と多発肺転移を主訴に来院した。抗癌剤が無効で多発肺転移が増大したため、尿管癌局所再発部位に60Gy/25FrでIMRTを実施し、キイトルーダを投与、3ヵ月後には完全奏効(CR)となった(図8)。

治療薬の選択

癌ゲノム医療の進展により、個々の癌患者のゲノム解析が可能になりつつある。現在、日本国内では腫瘍組織を用いて癌ゲノム情報を解析すること

進行癌に対する治療方針の決定

進行癌に対する当院での主な治療方針は、まず、

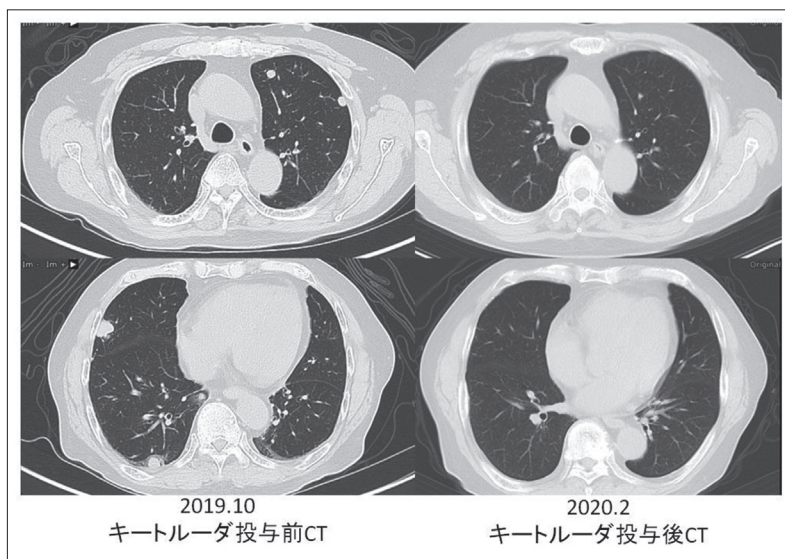


図8 顕著なアブスコパル効果を確認できた症例

活動性のある細胞が血液中にDNAを放出しています

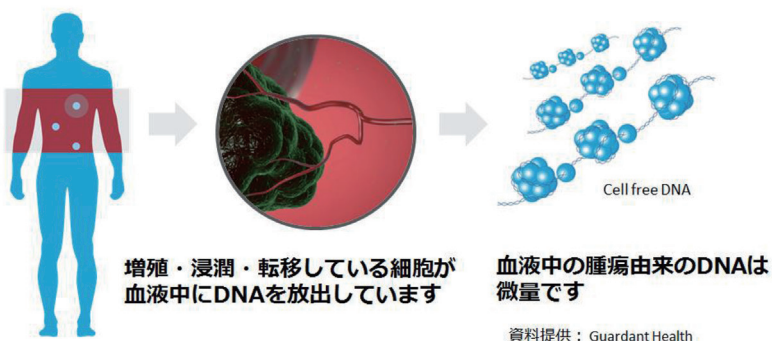


図9 活動性のある腫瘍細胞が血液中にcfDNAを放出している

が多いが、当院では米国 Guardant Health社が開発したGuardant 360を導入することで、血液中の cell free DNA (cfDNA) を解析して癌ゲノム情報を入手している。多くの報告によりcfDNAは体内で活動性のある細胞が放出していることが知られているが、腫瘍細胞が出しているcfDNAはごく微量であることが分かっている(図9)。その一方、患者の体内で増殖・浸潤・転移をしている腫瘍細胞はcfDNAを大量に放出しており、その解析プロファイルは患者のゲノム情報を反映している。

Guardant 360では一度の採血(20mL)で、74遺伝子について異常の有無と同時にMSI-Highについ

ても解析される(図10)。Guardant 360のレポートには検出された74の遺伝子異常と、それに対し適応が考えられる治療薬の情報(米国FDAの承認薬)と日本の治験情報が掲載されている。腫瘍組織が得られにくい患者に対しても採血だけでゲノム情報を取得でき、採血からゲノム情報の入手まで2週間以内と早いこともメリットと考えられる。また、複数回の採血により治療経過のモニタとしても有意で、治療薬が有効であったにもかかわらず、途中で治療抵抗性になった例では、別の遺伝子異常が発現していることが予想される。

以下に、本院で複数回のGuardant360を検討し

ガードント360のパネル遺伝子

Guardant360 version 2.11

点変異 – 挿入欠損 – 74 遺伝子

AKT1	ALK	APC	AR	ARAF	ARID1A	ATM	BRAF	BRCA1	BRCA2
CCND1	CCND2	CCNE1	CDH1	CDK4	CDK6	CDK12	CDKN2A	CTNNB1	DDR2
EGFR	ERBB2 (HER2)	ESR1	EZH2	FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR3	GATA3	GNA11
GNAQ	GNAS	HNF1A	HRAS	IDH1	IDH2	JAK2	JAK3	KIT	KRAS
MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAPK1 (ERK2)	MAPK3 (ERK1)	MET	MLH1	MPL	MTOR	MYC	NF1
NFE2L2	NOTCH1	NPM1	NRAS	NTRK1	NTRK3	PDGFRA	PIK3CA	PTEN	PTPN11
RAF1	RB1	RET	RHEB	RHOA	RIT1	ROS1	SMAD4	SMO	STK11
TERT*	TP53	TSC1	VHL						

*Includes TERT promoter region

Bold=full exome sequencing

*Focal amplification reported

増幅 – 18 遺伝子

AR*	BRAF*	CCND1*	CCND2	CCNE1	CDK4*	CDK6*	EGFR	ERBB2*
FGFR1	FGFR2*	KIT*	KRAS*	MET*	MYC	PDGFRA*	PIK3CA	RAF1*

融合 – 6 遺伝子

ALK	FGFR2	FGFR3	RET	ROS1	NTRK1
-----	-------	-------	-----	------	-------

MSI-High

資料提供：Guardant Health

Research Use Only

図10 Guardant360で解析されるパネル遺伝子のタイプ、同時にMSI-Highが報告される

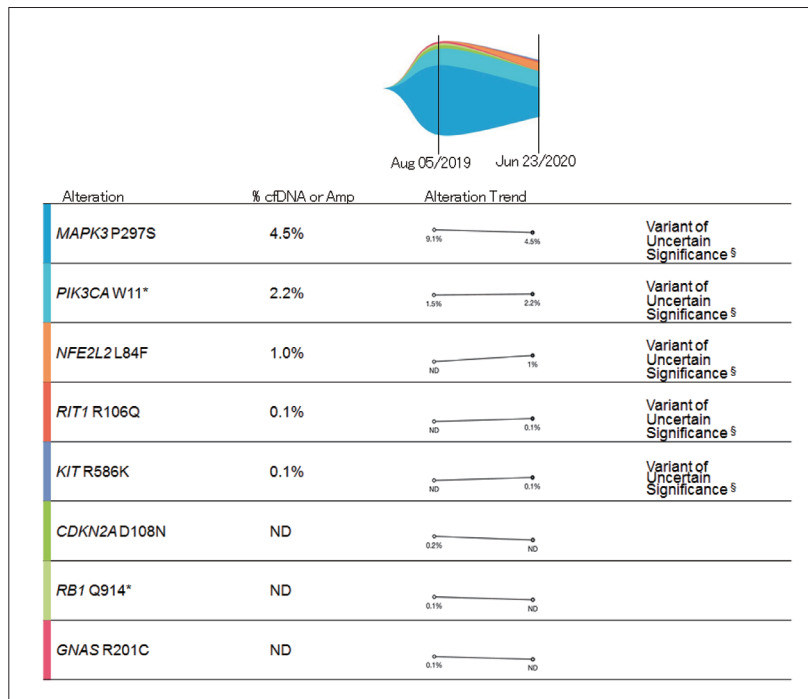


図11 Guardant360を複数回実施した症例

た59歳女性、子宮頸癌術後の肺・縦隔転移が出現した症例について紹介する(図11)。

2019年8月、最初のGuardant 360の結果により、MAPK3 P297S (9.1%)、PIK3CA W11* (1.5%)、

CDKN2A D108N (0.2%)、RB1 Q914* (0.1%)、GNAS R201C (0.1%)と複数の遺伝子異常が検出されたが、本結果から有効な分子標的薬の候補は得られなかった。

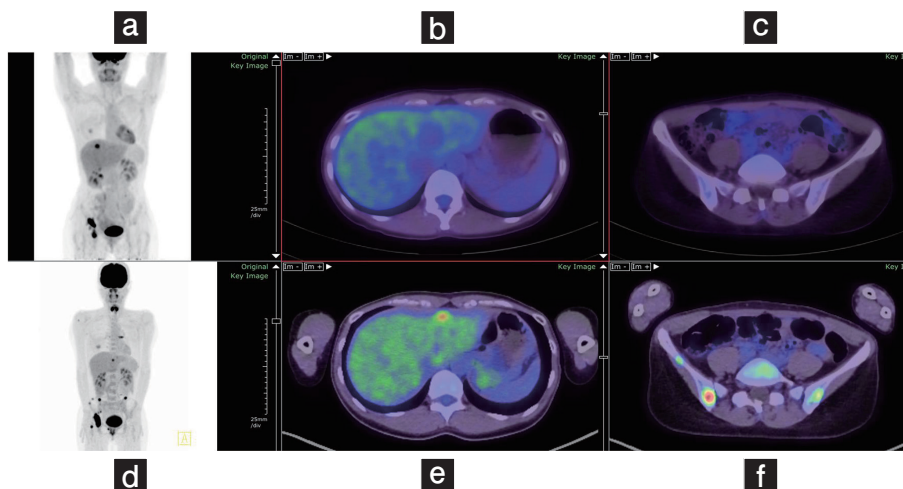


図12 Guardant 360を複数回実施した症例

A (上段): 治療前PET 検査画像。肝・骨転移を認める。

B・C (上段): パルボシクリブによりCRとなった。

D・E・F (下段): パルボシクリブを継続するも、前回と異なる部位に肝・骨転移を認めた。

その後、再発したため2020年6月に2回目のGuardant 360を実施したところ、CDKN2A D108N、RB1 Q914*、GNAS R201Cの3つの遺伝子異常は消失したのに対し、MAPK3 P297S (4.5%)、PIK3CA W11* (2.2%)は残っており、新たにNFE2L2 L84F (1.0%)、RIT1 R106Q (0.1%)、KIT R586K (0.1%)の遺伝子異常が検出された。2度目の採血で検出された5つの遺伝子異常はすべてVariant Uncertain Significance (VUS)であり、現時点ではpathogenicであることは確定していないが、将来の検討によりpathogenicと定義される可能性が考えられる。米国のUCSDのグループより2017年に報告された論文では、Guardant 360によりVUSが4個以上ある患者では、腫瘍免疫療法に対する感受性が高いことが示されており、本症例でも今後の検討項目として注目している⁶⁾。

次に、41歳女性、左乳癌術後の肝・骨転移の症例では、Guardant 360により、CCND1が陽性でアベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ (CDK4/6阻害剤)が有効である可能性が示され、パルボシクリブを開始しCRになったが、その後腫瘍マーカーが上昇したため再検査すると、PIK3CAが陽性で薬剤耐性遺伝子が発現していることが判明し、コパンリシブが非ホジキンリンパ腫にしか使えないた

めサイバーナイフによるSBRTを実施した(図12)。

40歳男性、大腸癌患者、多発肝転移・多発肺転移・後腹膜転移を認める症例のGuardant 360では、HER2強陽性で乳癌の分子標的薬が有効である可能性が示されている(図13)。日本国内における治療薬選択の課題としては、有効な治療薬がわかっても保険適応が受けられないことがある。その一方、本症例はGuardant 360のレポートに掲載されている治験情報に基づいて、国立がん研究センターに紹介した結果、治験に参加することが可能であり、治療継続に至った。

トモセラピーとサイバーナイフの併用治療のケース

中国人の87歳男性、咯血を主訴に来院した。肺癌のステージⅢで右S10末梢に肺癌があり、縦隔に巨大なリンパ節腫大を認める。保険診療では、CCRT (concurrent chemoradiotherapy)を実施してからイミフィンジを使うことが原則であるが、患者が化学療法を拒否したため、まず原発巣に対してはサイバーナイフでSBRTを実施し、縦隔リンパ節に対してはトモセラピーによるIMRT治療を実施した(図14)。

Summary of Somatic Alterations & Associated Treatment Options			
KEY ✔ Approved in Indication ✔ Approved in other Indication ✖ Lack of response			
Alteration	% cDNA or Amplification	Associated FDA-approved therapies	Clinical trial availability (see page 5)
KRAS Amplification	Low (+)	✖ Panitumumab, Cetuximab	Yes
ERBB2 (HER2) Amplification	High (+++)	✔ Lapatinib, Neratinib, Trastuzumab, Ado-trastuzumab emtansine, Pertuzumab, Alisertib	Yes
FGFR1 Amplification	Medium (++)	✔ Ponatinib, Lenvatinib, Pazopanib, Nintedanib	Yes
BRAF Amplification	Low (+)	✔ Regorafenib, Trametinib, Cobimetinib	Yes
CDK6 Amplification	Low (+)	✔ Palbociclib, Abemaciclib, Ribociclib	Yes
MET Amplification	Low (+)	✔ Cabozantinib, Crizotinib	Yes
TP53 l255fs	22.4%	None	Yes
MYC Amplification	Medium (++)	None	Yes
CCNE1 Amplification	Low (+)	None	Yes
EGFR Amplification	Low (+)	None	Yes

図13 男性大腸癌患者に乳癌の分子標的薬が有効なことが分かった症例

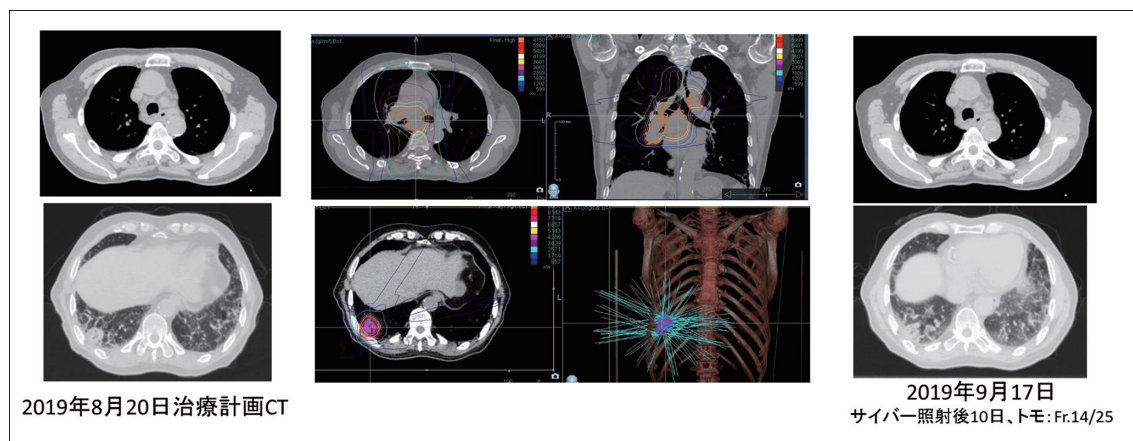


図14 サイバーナイフとトモセラピーの併用治療をした症例①

肺野の肺癌に対しては60 Gy/3Frで照射し、縦隔リンパ節は50 Gy/25Frで照射した。放射線治療中に咯血は止まり、中国に帰国後にイミフィンジによる治療を合計3回実施した。イミフィンジは1年継続する予定であったが、間質性肺炎の副作用が出てきたので中止せざるを得なかった。

11ヵ月後の経過観察のCTでは、CRとなっている(図15)。現在当該患者は症状もなく、腫瘍マーカーの異常も遠隔転移も認めない。また、もし転移や照射内再発が出現しても、サイバーナイフで追加照射し、免疫チェックポイント阻害剤の動注なども併用可能であると思われる。

B細胞ワクチン

オブジーボやキイトルーダなどのチェックポイント阻害剤の副作用は時に重篤な症状をもたらすが、現在、オーストラリアのIMUGENE社で開発されているPD1-Vaxxが臨床応用できるようになると、auto-regulationの効果を高め、免疫の暴走を阻止できるようになる(図16)。また、PD1-Vaxxは前臨床試験HER2+結腸直腸癌のマウスモデルにおいて、標準の抗マウスPD-1抗体よりも優れているということも報告している⁷⁾。

B細胞ワクチンにより、PD-1抗体と産生させ、

放射線治療後 経過観察

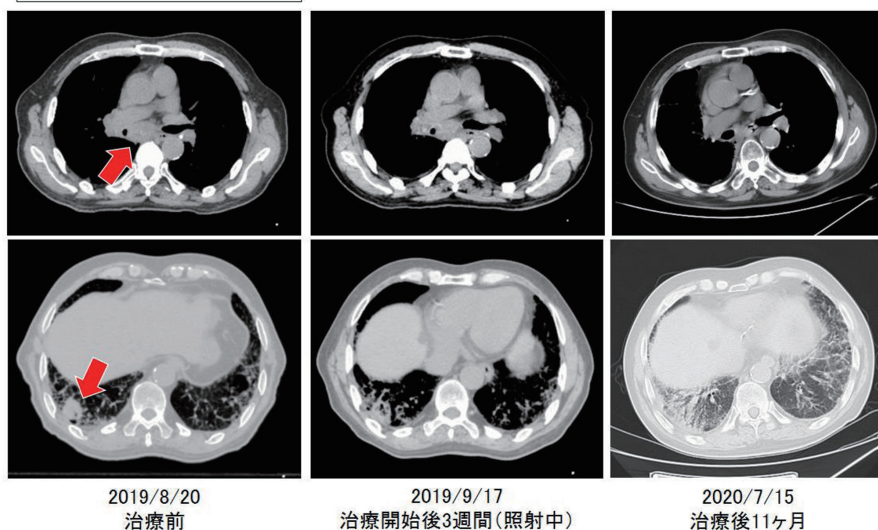


図15 サイバーナイフとトモセラピーの併用治療をした症例②



図16 PD1-Vaxxによる免疫反応

auto-regulationにより免疫の暴走を防ぐことが可能と思われる。

切らずに治す乳癌治療

乳癌患者で乳房切除を拒否する患者は少なくない。左乳房に多発する乳癌 (Luminal-A) 症例で、チェックポイント阻害剤の動注でCRを得たが、5年後に対側に再発 (小葉癌: Luminal HER2) で、ハーセプチンの動注と注射でCRであった。その後、急激な再発転移を認めたので、トモセラピーで照射し、2019年10月にはCRになっている (図17)。

去勢抵抗性前立腺癌に関する治療

現在、去勢抵抗性前立腺癌に関しては、化学療

法を実施するのが標準治療では進められているが、奏効率は低いままである。これからの選択肢として、免疫療法・トレミフェン・外照射+免疫治療、セラノスティクス (177Lu-PSMA) などが考えられる。

74歳男性、化学療法の無効な去勢抵抗性前立腺癌に対し、BAK療法 (NK細胞・ $\gamma\delta$ T細胞療法) を実施し、CRとなった (図18)。去勢抵抗性前立腺癌でも、免疫治療が有効であることがわかる。

別の70歳男性、ドイツWuerzburg大学での¹⁷⁷Lu-PSMAの治療ではPSAの改善が認められ、PETでも腫瘍が縮小しているのが確認できる (図19)。この患者はCRに至らず、免疫治療の併用を検討するべきと考える。

トモセラピーによるIMRTを実施したが、その後去勢抵抗性前立腺癌となり、多発肺転移をきたした例 (図20)。NKT細胞療法と丸山ワクチンの

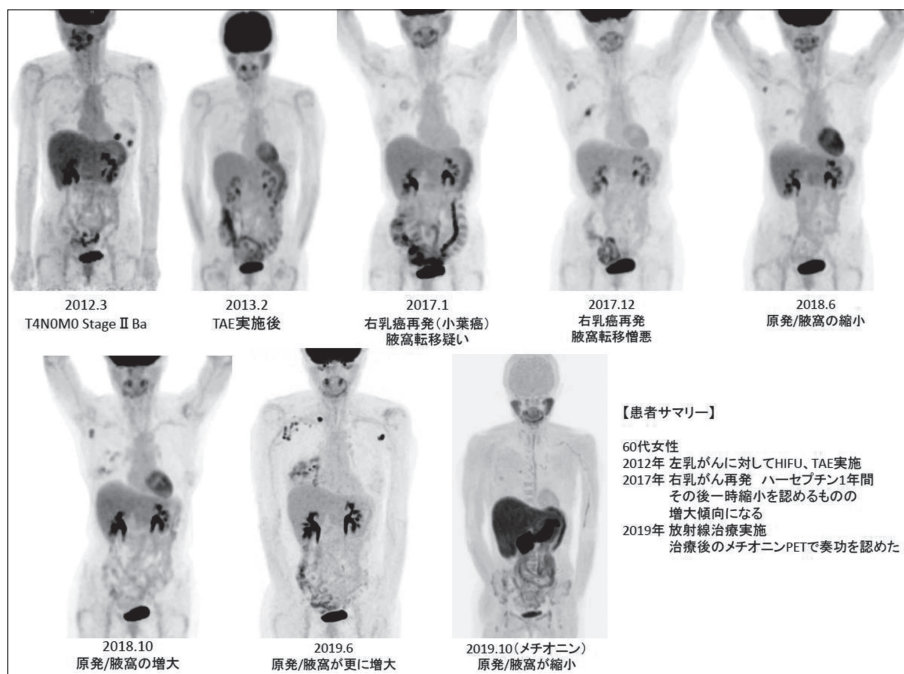


図17 乳房切除を希望しないケースの治療例

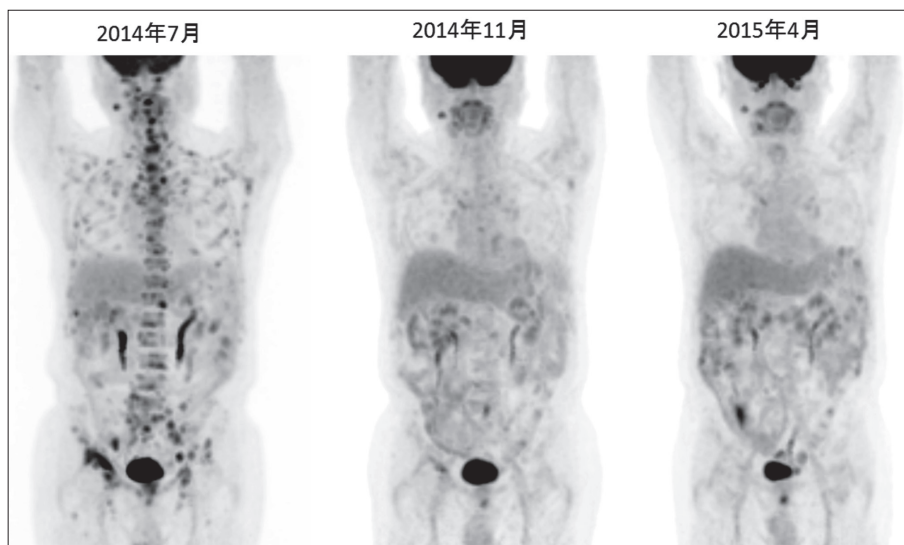


図18 去勢抵抗性前立腺癌の症例①

併用で多発肺転移が消失している。

おわりに

Immuno-Radiotherapy は、高精度放射線治療装置の登場に加えて、各種免疫チェックポイント阻害剤やB細胞ペプチドワクチンの出現により、今後ま

すまず期待される放射線治療の分野である。

日本の高度放射線治療の保険点数は米国の約1/20と安価であり、強い国際競争力があると思われる。オリゴメタスタシスに対する放射線治療が保険収載されたことは評価できるが、そのあとの免疫治療が重要であり、免疫チェックポイント阻害剤や免疫細胞療法との併用を実施するべきと考える。

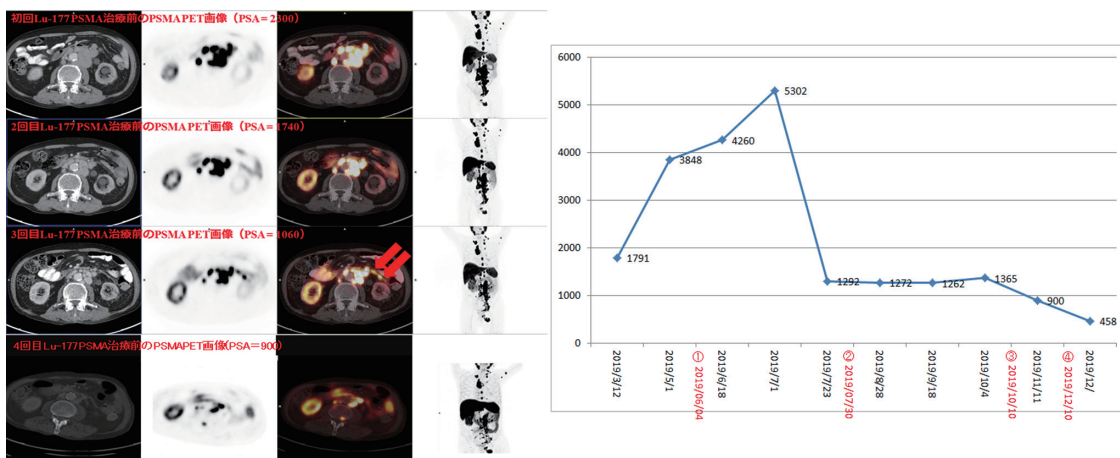


図19 去勢抵抗性前立腺癌の症例②

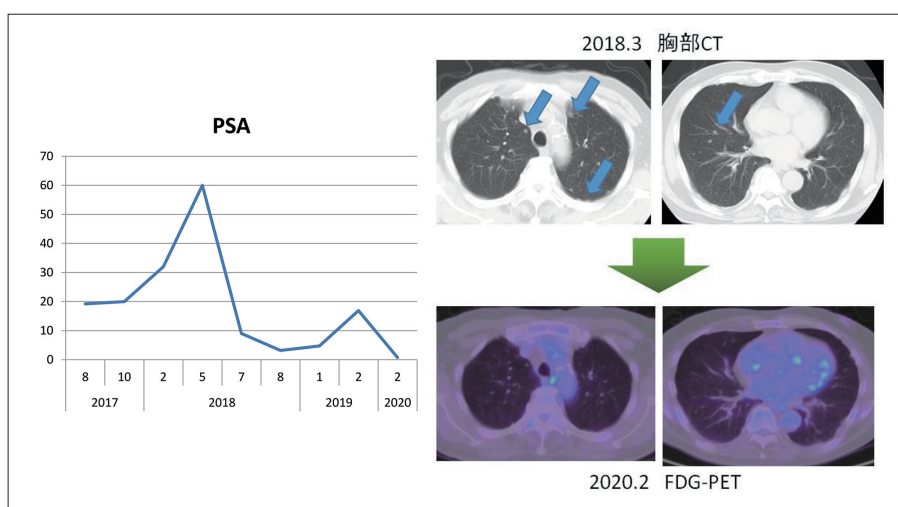


図20 放射線治療後の免疫療法を実施した症例

今後は腫瘍免疫を活性化し、アブスコパル効果を最大化する治療方法を検討していきたい。

“転移があるから化学療法しかない”時代から、“転移があるのでImmuno-Radiotherapyを選択する”時代が来ている。

◆参考文献

- 1) Abuodeh Y et al: Systematic review of case reports on the abscopal effect. Curr Probl Cancer 40 (1): 25-37, 2016
- 2) Hari Menon et al (2019). Influence of low-dose radiation on abscopal responses in patients receiving high-dose radiation and immunotherapy. J Immunother Cancer 7 (1): 237, 2019
- 3) Grimaldi AM et al: Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. Oncoimmunology 3: e28780, 2014
- 4) T. Kordbacheh et al: Radiotherapy and anti-PD-1/PD-L1 combinations in lung cancer: building better translational research platforms. Ann Oncol 29 (2): 301-310, 2018
- 5) Serre R et al: Immunologically effective dose: a practical model for immune-radiotherapy. Oncotarget 9 (61): 31812-31819, 2018
- 6) Yulian Khagi et al: Hypermutated Circulating Tumor DNA- Correlation with Response to Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy. Clin Cancer Res 23 (19): 5729-5736, 2017
- 7) IMUGENE Developing Cancer Immunotherapies. <https://www.imugene.com/>