

# 「小細胞肺がんの免疫機構と放射線治療抵抗性の病態解明」

スタンフォード大学  
後藤容子

## 【研究の背景と目的】

肺がんは日本人のがんによる死因第1位であり、罹患数も増加傾向である。小細胞肺がんの治療法はこの数十年大きな変化なく、進行期の2年生存率は10%未満と予後不良であり、有効な治療法開発が遅れているのが実情である。近年、免疫療法の発展が著しい。小細胞肺がんに対して抗 PD-1/PD-L1 抗体が FDA により承認され注目を集めているが、残念ながら約2ヶ月の予後延長効果に留まっており、より有効な治療法の開発が強く求められている。

放射線照射は腫瘍内微小環境を変え、腫瘍免疫に大きな影響を及ぼすことが知られており、放射線治療と各種免疫療法の併用療法が有望視されている。これまでに放射線治療が小細胞肺がん細胞およびその腫瘍内微小環境に存在する免疫細胞にどのような影響を及ぼすかは解明されておらず、その影響とメカニズムを解明することにより有望な放射線治療と免疫療法の組み合わせを見出すことに繋がり得る。本研究において申請者は、1) 放射線治療が小細胞肺がん細胞および腫瘍免疫に及ぼす影響を解明する。さらに、2) 放射線治療と組み合わせることで有効な免疫療法の治療標的となる因子の探索を行い、治療への展開を図る。

## 【具体的な方法と結果】

### 1) 放射線治療が小細胞肺がん細胞および腫瘍免疫に及ぼす影響の解明

まず私達は放射線照射が小細胞肺がん細胞にどのような影響を及ぼすのかについて、RNA シークエンスを行うことで転写レベルでの変化を網羅的に評価した。Gene Ontology 解析にて、放射線照射24時間後の細胞では炎症やストレス反応に関連した遺伝子の発現が上昇していることが示された (図 1A、1B)。さらにこの炎症やストレス反応を検討するため、放射線照射後の細胞上清を用いてサイトカインアレイを行った。その結果、マクロファージを腫瘍にリクルートし活性化するサイトカインとして知られている CSF-1, CCL2 などの濃度が照射細胞の上清で上昇していることが明らかになった (図 1C)。さらに、照射細胞の上清はマクロファージの貪食能および遊走能を上昇させることを見いだした (図 1D, 1E)。これらの結果は、小細胞肺がんへの照射によりマクロファージを腫瘍へリクルートし活性化することを示唆しており、放射線治療とマクロファージをターゲットにした治療法が小細胞肺がんに対して有望であることが期待できる。

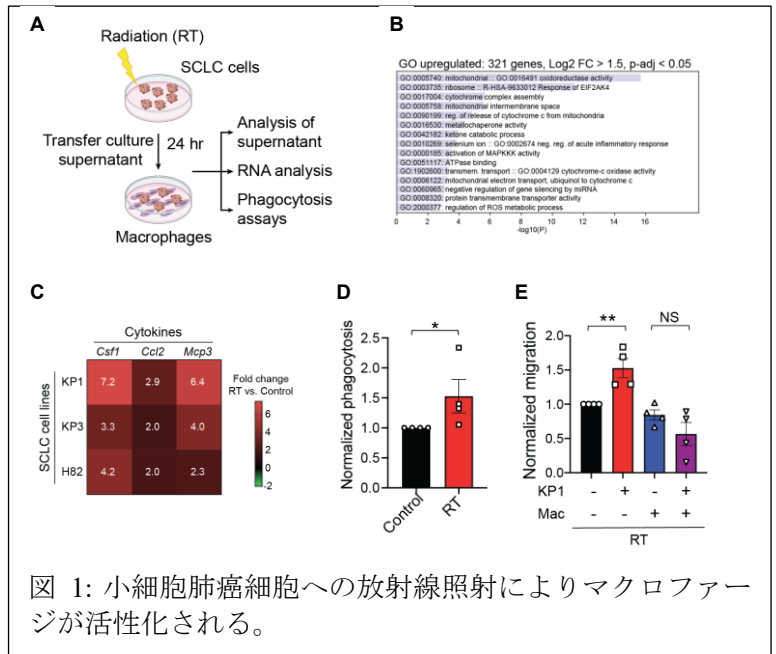


図 1: 小細胞肺癌細胞への放射線照射によりマクロファージが活性化される。

## 2) 放射線治療と併用することで有効な免疫療法の治療標的となる因子の探索を行い、治療への展開を図る。

私達は Weissman lab との共同研究で、“Don’t eat me” シグナルとして知られている CD47 が小細胞肺癌では高発現しており、抗 CD47 抗体を用いて“Don’t eat me”シグナルをブロックするとマクロファージによる小細胞肺癌細胞の貪食が促進されることを見出している。さらに、小細胞肺癌は腫瘍内微小環境に T 細胞が少ないいわゆる “cold tumor” だが、マクロファージは豊富に存在することが知られている。

このため、小細胞肺癌に対して放射線と CD47 阻害の組み合わせが有効な治療戦略になるのではないかと考え、小細胞肺癌の preclinical model を用いて評価を行った。まず免疫不全マウス (NSG マウス) にマウス小細胞肺癌細胞を皮下移植し、放射線照射および抗 CD47 抗体投与を行い、腫瘍サイズを測定することで治療効果を判定した。NSG マウスには T 細胞、B 細胞、NK 細胞が存在しないが、単球/マクロファージは存在する。このため、免疫不全 NSG マウスを用いた preclinical model を用いることで、マクロファージの関与を評価することが可能である。皮下移植腫瘍への照射は局所照射が可能な高精度照射装置を用いた。移植腫瘍への照射により、腫瘍増殖は抑制され、腫瘍へのマクロファージのリクルートメントが認められた (図 2A、2B)。さらに、照射に抗 CD47 抗体を併用することで、さらなる腫瘍増殖抑制効果増強とマクロファージの腫瘍内への浸潤増加を認めた。より臨床的な意義を評価するため、ヒト小細胞肺癌細胞を NSG マウスに皮下移植した Xenograft モデルを用いても同様の実験を行った。複数の Xenograft モデルにおいても、放射線照射と抗 CD47 抗体を併用することで抗腫瘍効果が増強することが確認された。私達はさらに、小細胞肺癌の syngeneic model においてもこの併用療法を評価し、T 細胞、B 細胞、NK 細胞存在下においても抗 CD47 抗体を用いることで放射線照射の効果が増強されることを認めた (図 2C)。

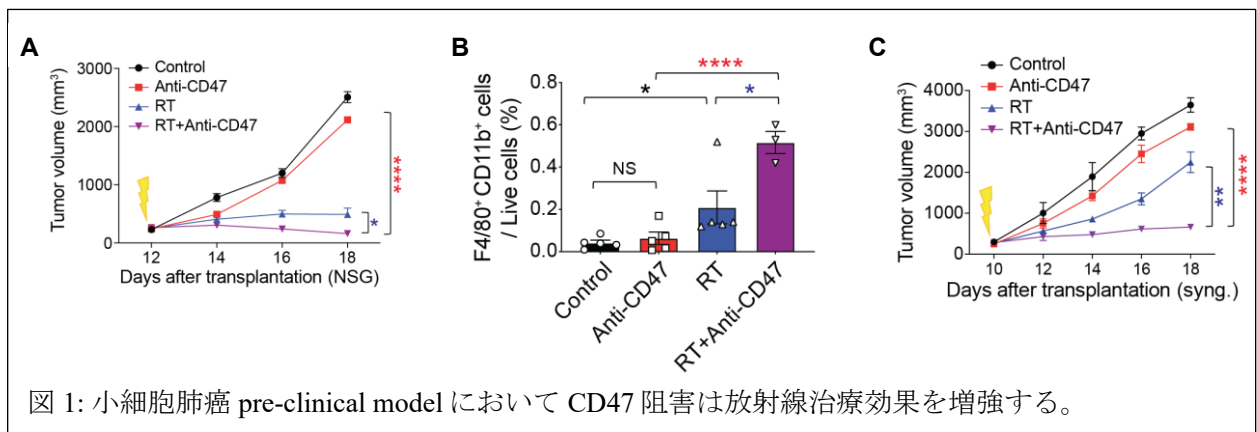


図 1: 小細胞肺癌 pre-clinical model において CD47 阻害は放射線治療効果を増強する。