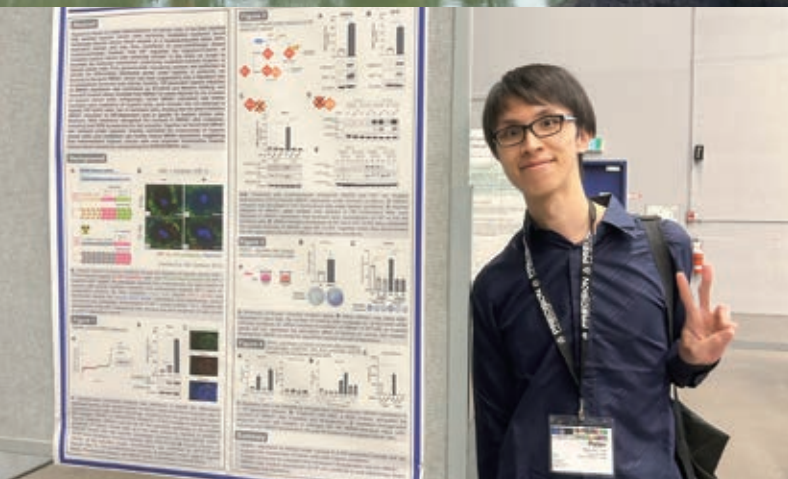


RBC 放生研ニュース NEWSLETTER



(左上) 京都の春 (右上) 令和5年度歓迎会
(左下) ICRR2023 (右下) Prof. Venkitaramanの講演

Contents

着任のご挨拶	2
退職のご挨拶	4
ミニレビュー 1 マクロファージによるアブスコパル効果	6

放射線生物研究センター 各種委員会委員候補者の選挙結果	11
編集後記	12

着任のご挨拶

この度2023年7月1日付けで、高田穰先生の後任として京都大学大学院生命科学研究科ゲノム損傷応答学分野、附属放射線生物研究センター晩発効果研究部門を担当させて頂くことになりました安原崇哲と申します。本誌面をお借りしまして、簡単にご挨拶申し上げます。

私は、東京大学教養学部理科三類から同医学部医学科に進学し、4年次修了後にはPhD-MDコースにて同大学院医学系研究科に入学いたしました。宮川清先生のご指導の下で研究に取り組み、2015年に博士号を取得しました。当時の日々長時間にわたるディスカッションは、その後現在に至るまでの研究活動の原点ともいえるもので、大変貴重な経験を積ませていただきました。博士号取得後も研究を継続したいと考え、医学部医学科は中退し、2015年より8年間にわたり、宮川先生の下で助教を務めさせて頂きました。宮川先生をはじめとして細谷紀子先生、榎本敦先生には長らくの間大変お世話になりました。その8年の間には、2018年から3年半ほど米国マサチューセッツ総合病院がんセンターのLee Zouのラボに留学することができました。運悪く滞在の半分がコロナ禍という状況ではありましたが、Lee Zouをはじめとして同僚にも恵まれ、非常に充実した日々を送ることができました。宮川先生のご退職に伴って医学系研究科から離れることとなりましたが、和田洋一郎先生のご高配により2023年4月には東京大学アイソトープ総合センターにて特任講師、さらに様々な先生方にご支援を頂き、幸運にも放射線生物研究センターにて職を与えて頂きました。この度は、この放射線生物研究センターという伝統ある、素晴らしい環境で研究室を主宰する機会を与えていただきました

着任のご挨拶

京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター、ゲノム損傷応答学分野安原研の牟安峰と申します。2024年1月付けで、助教を拝命いたしました。今号の放生研ニュースの誌面をお借りして、着任のご挨拶をさせていただきます。

私は大学時代、中国太原理工大学で応用物理学を専攻していましたが、4回生の時、理学部の中の細胞核を研究する教室を志望することにしました。その研究室では物理的な手段を応用し、外力を加えることで癌細胞を死滅させる研究を行っていました。そこで、癌という現象の生命科学的メカニズムに興味をわき、基礎実験の重要性を実感しました。修士課程は京都工芸繊維大学の竹谷茂教授の研究室へ進学し、ヘムの生合成経路について研究を進めました。竹谷教授が定年退官になったため、今後の研究について竹谷教授と相談したところ、京都大学放射線生物研究センターの高田穰教授を紹介して頂き、京都大学大学院医学研究科博士課程へ進学しました。

博士課程の成果としては、新規遺伝子疾患であるADD症候群(Aldehyde degradation deficiency)を報告しました。高田研

こと、大変光栄に存じますとともに、深く感謝申し上げます。

研究に関しましては、学生時代より一貫して、放射線などによって生じるゲノム損傷に対する細胞応答の分子メカニズムについて興味をもって研究を進めております。将来的には、加齢性の変化や環境によって生じるストレスに対して、細胞核を正常に維持するための分子応答の解明、またそれらの破綻が引き起こす疾患発生メカニズムの解明を見据えて、長寿社会における諸問題の解決の足掛かりとなるような発見ができればと考えております。また唯一の被爆国として日本が放射線生物研究において果たすべき使命、役割を十分に意識しながら、当センターの運営、放射線施設の管理、公衆への情報発信、人材育成等にもしっかりと取り組んで参ります。まだまだ若輩者ではございますが、放射線生物研究センターの歴史を大切にしつつ、今後のさらなる発展に貢献できるよう、精一杯努めていく所存でございますので、今後ともご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

安原 崇哲

晩発効果研究部門
ゲノム損傷応答学分野
教授



究室はファンコニ貧血 (FA) の発症機構に関連する基礎研究をすすめるかたわら、日本人FA患者の原因遺伝子診断による分子疫学研究を推し進めてきました。こういった研究を進める途上で、医薬基盤研究に設置されたJCRB 細胞バンクに、佐々木正夫名誉

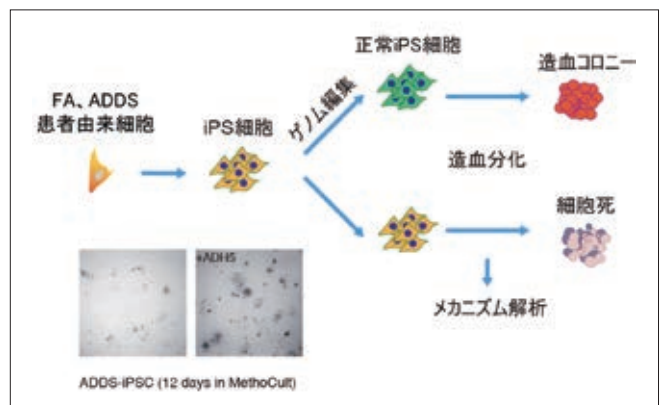


図1 難治性疾患iPS細胞モデル

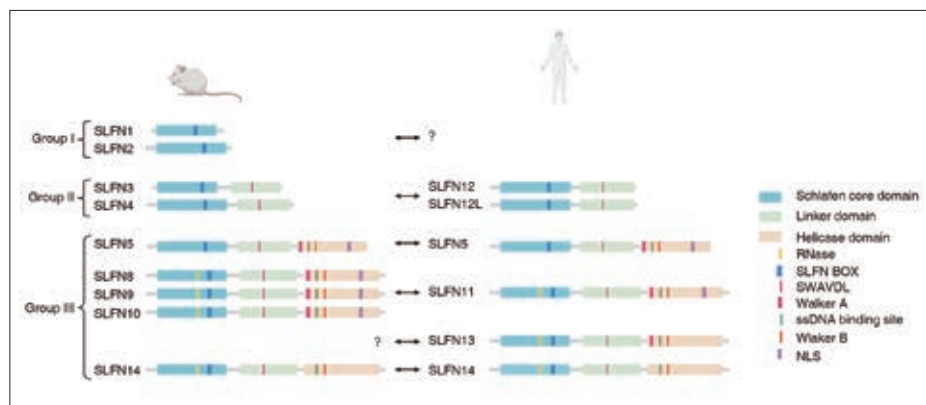


図2 ヒトとマウスにおけるSLFN遺伝子ファミリーの対応関係

教授が、原因不明の小児再生不良性貧血で、Sister Chromatid Exchange (SCE) 高値を示す一群の症例サンプルを登録保存されていることに気づきました。これらのサンプルのエクソーム解析を発端に検討を行い、ホルムアルデヒド分解酵素ADH5の両アレル変異とアセトアルデヒド分解酵素ALDH2のヘテロ変異(E504K, A型アレル)をあわせ持つ10代の患者を合計7名見出しました。ケンブリッジ大のグループとの共同研究の成果として共同第一著者として論文を発表しました (Dingler FA., Wang M., **Mu A.**, et al., *Molecular Cell* 2020)。さらに、第二報は、これら患児の疾患がADH5/ALDH2の変異によって発症することを、モデルiPS細胞を作成して証明し、疾患概念を確立して米国血液学会誌 *Blood* に発表しました (**Mu A.** et al., *Blood* 2021)。造血系の分化プログラムにおいては、多数の遺伝子が発現誘導と抑制を繰り返しており、ヒストン脱メチル化などのエピジェネティック再構成が進行しています。これらの結果から、我々は、脱メチル化によるホルムアルデヒド産生が、FAやADDsにおけるゲノム損傷蓄積の原因ではないかと考えています。造血分化において内因性ホルムアルデヒドが産生され、ADH5とALDH2が協調してその除去を行っていること、除去が不十分な場合ゲノム損傷が引き起こされ、FA経路によって修復されること、これらの防護機構の不全状態では造血幹細胞の障害が惹起されることを示しています。以上の論文で、2021年5月、医学博士号を取得しました。その後も、ポスドク研究員に続き特定助教として高田研において研究を進めてきました。たとえば、zebrafish 疾患モデルを用いたFAおよびADDs 病態解析や治療法検討の研究論文を責任著者として発表しました (**Mu A.** et al., *Molecular Biology Reports* 2023)。さらに、ADDs及びFAの患者由来のiPS細胞を用いて、これらの疾患の発症メカニズムや治療法に関する研究を進めています (図1)。

ゲノム修復機構に関して、哺乳類ゲノム上で多重化し、霊長類でも迅速に進化していると考えられるSLFN遺伝子ファミリーに着目しました。FAモデル細胞がDNA損傷に対して高感受性であること、また、SLFN11が骨髓幹細胞で特に発現が高いことに気

づき、SLFN11がFAの造血不全などの病態に関与することを想定し、研究をスタートしました。SLFN11の研究については、様々なノックアウト細胞の準備やアッセイを分担してきており高田研からの最初のSLFN11の論文 (Okamoto et al. *Blood*) においては第3著者として参画しました。SLFN11遺伝子破壊をFANCD2欠損HAP1細胞において行い、そのDNA損傷後の生存率が改善することを確認し、さらに、それが染色体断裂とチェックポイント活性化の低下を伴うことを発見しました。これは

SLFN11の存在が、HUやMMCによる複製フォーク停止に伴うDNA損傷を増幅・悪化させることを示唆しています。我々は、その分子機構を探索し、複製ストレス下のDNA新生鎖の長さを測定し、複製ストレス下に発生する停止複製フォークの分解が減弱・軽快していること、停止複製フォーク分解こそが、SLFN11によるDNA損傷増大の本質である可能性を見出しました。我々の研究 (Okamoto, et al., *Blood* 2021) で、初めてSLFN11の抗がん化学療法感受性を高める機能が、実は複製ストレス下におこるフォーク分解活性と関連していることが明らかになりました。岡本博士の留学によって、私がおの後のSLFN11の研究を全面的に引き継いでおり、所属している学生の指導を行い、SLFN11の機能解析による論文を責任著者として発表しました (Qi F. et al., *Genes to Cells* 2023)。また、マウスにおけるヒトのSLFN11のホモログを同定し、責任・最終著者として論文を発表しました (Alvi E. et al., *Communications Biology* 2023) (図2)。

これらの研究活動を通じて、私は遺伝性疾患の理解を深めるとともに、がんやウイルス感染症などの治療や予防法の発展に貢献できることを強く願っています。新教授である安原先生のご指導のもと、研究室の皆様と協力し、刺激的な研究活動を行っていきたいと思います。どうか、これからの研究活動にご支援とご鞭撻を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。



安原 安峰

晩発効果研究部門
ゲノム損傷応答学分野
助教

退職のご挨拶

昨年3月の退職後、すでに一年近くになります。このたび、原田センター長より、放生研ニュースの記事としてみなさまにご挨拶の機会をいただきました。

私は、1982年に岡山大学医学部を卒業し、内科研修ののち、様々な病院での地域医療に従事する期間をへて、1987年、岡山大第二内科にて研究のまねごとを開始しました。研究環境に欲求不満で悪戦苦闘するうちに、1992年、ニューヨーク郊外のLederle Laboratoriesにて独立された黒崎知博先生にポスドクとして拾っていただき、1995年の帰国後は、京大のバイエル寄付講座分子免疫アレルギーの教授になられた武田俊一先生のラボに参加させていただきました。そうすると予想していませんでしたが、これらの出会いの結果、基礎分野の研究者に転向したことになります。以来、2000年に川崎医大にて独立した教授職を得、広島大学原医研をへて、大変幸運なことに2007年には京大放射線生物研究センターに採用いただきました。その後、京大大学院医学研究科の協力講座、人間環境学研究科の協力教員、生命科学研究科の基幹講座として、教育研究に従事しておりましたが、あっという間に時間がたって、約30年の基礎研究者としてのキャリアが終わってしまいました。

2000年の独立時に見えていたのは、当時放生研の佐々木正夫先生が取り組まれていたファンコニ貧血の患者細胞が、武田研在籍中に作成したRAD51パラログのノックアウト細胞によく似ているということでした。それなら、ファンコニ貧血は相同組換えの欠損ではないか、という単純な発想で、佐々木先生、米国の共同研究者Larry Thompson博士、英国のAshok Venkitaraman博士らのおすすめもあり、ファンコニ貧血のDT40細胞ノックアウトの構築に取り組みました。基本的に間違っはなかったようで、同時期

に巻き起こってきたファンコニ貧血原因遺伝子の同定ラッシュもあり、シグナル伝達・ユビキチン化経路や患者さんサンプルの遺伝子解析をやりながら、大きなトラブルなく楽しい研究生活をおくることができました。中でも、佐々木正夫先生の残された患者さんサンプルを解析し、症状からはファンコニ貧血類似の新規遺伝性疾患であるAldehyde degradation deficiency syndrome (ADDS)の同定に至ったことは、私の研究人生のハイライトであり、放生研における研究の継続性を示す上でも良かったなと思っています。

退職後は主に臨床医として働きつつ、週1で放生研にやってきて、放射線管理の仕事など、お手伝いしております。この間、残った研究室メンバーの助けでいくつか残りデータを論文にし、またレビュー論文を2つ書きました（一つはまだ査読受けているところですが）。これで打ち止めだと思います。

お付き合い頂いた先生がた、私の研究に協力いただいた共同研究者のみなさま、研究室に参加してくれた若い人たち、学生さん、研究補助員ならびに秘書の方たちに、あらためてこの機会にお礼を申し上げます。サンプルを提供いただいた患者さんと家族の方々にも感謝申し上げます。ありがとうございました。

高田 穰

京都大学大学院 生命科学研究所
ゲノム生物学
附属放射線生物研究センター
研究員・特任教授



退職のご挨拶

昨春、21年間奉職した京都大学・生命科学研究所を無事に定年退職し、全学組織である学術研究展開センター（KURA）のセンター長を拝命しました。

KURAは、京都大学にいる約40名のURA (university research administrator) を擁する組織で、全学の研究力の向上に貢献することがその使命です。多くのURAは自分で研究した経験を持ち、博士号を取得している者も多い。その前職はアカデミアの研究者あるいは企業の研究・開発・企画に携わった者などさまざま、専門分野も理工・生命医薬・人文社会など多彩です。ヒンズー語を喋る者、1級建築士、MBA取得者など才能の宝庫といえま



インド理科大学院生物学部門長訪問@バンガロール



ことでその改善に貢献しています。

生命科学研究科および放射線生物学研究センター在籍中は、20余年が瞬く間に過ぎ去りました。赴任当初は北部キャンパスにある理学部1号館で過ごし、つらいときには農学部演習林や理学部植物園でうろつき回りました。南部医学キャンパスに来てからは研究と研究科業務を満喫しました。みなさまのお陰で、研究室で苦楽を共にした仲間はみな新たな職場を得ました。三好知一郎准教授(当時)は理研生命医科学研究センターのチームリーダーに異動し活躍しています。中岡秀憲助教は4月から徳島大学医学研究科に異動予定です。前々職の東京工業大学から含めると、合計36名の博士を育てることができました(まだ数人残っています。。。)。これも放射線生物学研究セン

ターをはじめ研究科のみなさまの暖かい支援のお陰です。センターの益々の発展を祈っております。

す。一般の研究者には、URAは科研費などの競争的資金申請の支援で知られることが多いですが、それは数多くの職務のほんの一部です。例えば、研究者・研究支援者の国際的ネットワークの構築、若手研究者の育成支援、部局の概算要求支援、JSPS, JSTなどの各種助成組織の支援動向調査など、本学の研究力向上に資することであれば、さまざまな場面で積極的に活動しています。

教員と職員は同じような組織に長年勤務することが多いので、自分の職場を他組織と比較することはほとんどありません。その結果、ある職域の執行部は、局所最適解を得ることは長けていても、大学全体のパフォーマンスにとって最適であるか否かを判断することが難しい場合があります。URAは、大学全体の研究力を把握する

ターをはじめ研究科のみなさまの暖かい支援のお陰です。センターの益々の発展を祈っております。



石川 冬木

ユールエー副学長・
学術研究展開センター (KURA)
センター長

マクロファージによるアブスコパル効果

放射線治療はがん治療において重要な役割を果たすが、常に腫瘍の縮小、根治をもたらすわけではない。また、放射線治療の局所治療としての性質が治療適応を限定している面もある。近年、腫瘍免疫学の発展が著しく、免疫療法は第4のがん治療とみなされるようになった。放射線治療と免疫療法の併用は相性が良いと考えられ、多くの基礎研究および臨床研究が行われている。放射線治療による全身効果であるアブスコパル効果は1953年に報告されたが、実際の臨床ではほとんど経験することがなく非常に稀であった。近年の免疫療法の台頭により、症例報告も増え研究も進み、注目を集めている。私達の研究では、マウスを用いた実験で、放射線治療とマクロファージを標的とした免疫療法を併用することにより、局所効果の増強のみでなくアブスコパル効果ももたらすことを見出した。そして興味深いことに、この抗腫瘍効果はマクロファージ依存性であった。免疫療法・放射線治療の研究および開発において、T細胞のみでなく、マクロファージといった他の免疫細胞を標的にする方法も有用である。本総説では放射線治療と免疫療法の併用、アブスコパル効果の歴史、現在、将来の展望について概観する。

はじめに

多くのがんに対して標的治療が開発され多くの成功を収めているが、放射線治療は依然としてがん治療の中心にあり、日本では約4分の1の患者が、欧米では半数以上のがん患者が放射線治療を受ける(1)。放射線治療はがんの三大治療のひとつであり、強力な局所治療である。放射線治療の主な作用機序はがん細胞に対するDNA損傷である(2)。近年の放射線物理学の進歩により、腫瘍への線量増加と正常組織への線量軽減が可能になった(3)。その結果、より効果的に安全に放射線治療が多くの患者に適應されるようになった。しかしながら、放射線治療は常にかんを根治できるわけではなく、また放射線治療の局所治療としての性質が転移を有する患者への放射線治療の使用を限局的なものとしている。

このような臨床での経験および観察から、放射線治療と他の治療の併用療法が研究されてきた。これまでに放射線治療と化学療法の併用療法が多くの癌で研究され、実際に化学放射線治療が多くのがん治療において標準治療となっている。近年、放射線治療と免疫療法、特にT細胞チェックポイント阻害剤との併用療法が注目を集めている(4-6)。放射線と免疫療法の併用療法での臨床試験では有望な結果が報告されている(7, 8)。一方で、臨床研究および基礎研究が進むにつれて、放射線治療が免疫細胞に及ぼす影響は複雑で、照射による免疫細胞の変化が腫瘍増殖を促進する場合も抑制する場合もあるということが分かってきている(9)。免疫療法として多くはT細胞を標的としているが、実は好

中球やマクロファージといった自然免疫を担う細胞も有用な標的であることがわかってきている。そのため、放射線治療と免疫療法の併用を検討する際に、T細胞以外の免疫細胞も考慮して評価することが重要である。

本総説では、腫瘍内の免疫細胞、特にマクロファージに焦点をあて、マクロファージを標的とした免疫療法および、放射線治療との併用の試みについて紹介する。

放射線治療と免疫療法

放射線治療の主な作用機序はがん細胞に対するDNA損傷である。DNA損傷は放射線照射により直接的に、そして照射により生じたreactive oxygen species (ROS)等により間接的に生じる。以前は、放射線照射による腫瘍縮小効果はDNA損傷による影響が主だと考えられていた。しかし、実は腫瘍縮小には放射線照射に伴う免疫反応も寄与していることが徐々に明らかになっている。動物実験において、同じがん細胞を移植して形成した腫瘍でも、免疫が保たれたマウスに比べて免疫不全マウスでは放射線照射の効果が減弱することがよく知られている(10)。免疫不全マウスとして広く用いられているのはヌードマウスである。ヌードマウスは、胸腺を欠いており、T細胞の機能を著しく欠如している。ヌードマウスと免疫が保たれたマウスとの比較から、T細胞が照射後の腫瘍縮小に参与していることが強く示唆されている。さらに、T細胞のなかでも、特にCD8+T細胞が重要な役割を果たすことが示唆されている。動物実験において、抗体を用いてマウスの体内からCD8+T細胞を除去すると、除去していないマウスに比べて放射線照射による抗腫瘍効果が減弱することが多くのマウスモデルにおいて示されている。一方でT細胞以外でも、好中球、マクロファージといった各免疫細胞をマウスの体内から抗体を用いて除去すると、放射線治療の抗腫瘍効果が減弱もしくは増強することが報告されている(11, 12)。これまでに行われた多くの動物実験の結果から、放射線照射による抗腫瘍効果には複数の種類の免疫細胞が複雑に関与し合っているということは明らかである。

免疫療法は第4のがん治療法として期待され、その発展が目覚ましい。以前は治療効果が乏しいと考えられていた免疫療法は、今では標準治療の一部となっている。抗PD-1/PD-L1抗体や抗CTLA-4抗体といった免疫チェックポイント阻害剤は悪性黒色腫や非小細胞肺癌を始めとする多くのがん種において、顕著な臨床効果を示し、一部では長期間治療効果が継続する症例も確認されている(13, 14)。しかしながら、免疫療法の問題点も明らかになってきている。免疫療法特有の副作用として内分泌障害や肺障害、胃腸障害、神経筋障害が稀ではあるが生じうること、免疫療法は特定のがん種では効果が顕著であるが、他のがん種では効果の得られる患者の割合が低いこと、がん種によっては治療効果

が一時的で治療効果向上がわずかであるといったことである (15, 16)。これらの問題点に対して、免疫療法と他の治療法を併用するというのが一つの解決策である。そのなかでも特に免疫療法と放射線治療の併用療法は有望と考えられ、多くの基礎および臨床研究が行われてきている。放射線照射による腫瘍内微小環境及び全身の免疫細胞の変化は、抗CTLA-4抗体や抗PD-1/PD-L1抗体治療による免疫細胞の変化と重複しないもしくは弱点を補い合うような側面があり、併用により相加もしくは相乗効果が期待できる (4, 5)。例えば、放射線照射により生じた免疫誘導細胞死により Damage-associated molecular patterns (DAMPs) などの可溶性分子が放出され、放出されたDAMPsが免疫細胞を活性化させることが報告されている。一方で、放射線照射によりがん細胞の表面にPD-L1発現が誘導され、腫瘍が免疫逃避機構を働かせることも報告されている (17)。抗PD-1/PD-L1抗体を放射線照射に併用することで、腫瘍の免疫逃避機構を抑制しつつ、免疫細胞の活性化が期待する。実際、臨床試験においても、有望な結果が報告されている。非小細胞肺癌では免疫療法(抗PD-L1抗体、Durvalumab)を化学放射線治療にくわえることで、5年生存率は33.4%から42.9%に有意に改善している (7, 8)。しかしながら、まだ改善の余地が残されているのは確かである。

アブスコパル効果の歴史

放射線照射によるシステミックな抗腫瘍効果(アブスコパル効果)は1953年にMoleらによって初めて報告された (18)。アブスコパル効果は、ひとつの腫瘍に放射線照射後に、照射野外の離れた部位にある腫瘍に生じる抗腫瘍効果のことである。この効果は以前から免疫系が関わっていると考えられていた。これまでは、臨床の現場ではアブスコパル効果は非常にまれな現象であった。症例報告も、1969年から2014年の間に46例の報告があるのみである (19)。このため、あまり研究が行われてこなかった。しかし、免疫療法が臨床で用いられるようになるにつれて、アブスコパル効果の臨床報告例が増えてきており、近年注目を集めている。特に有名な症例として2012年にNew England Journal of Medicineで報告されたメラノーマの一例がある (20)。放射線治療とイビリムマブ(抗CTLA-4抗体)を併用したメラノーマの症例で、アブスコパル効果を報告している。さらに、放射線治療前後でがん抗原であるNY-ESO-1や血中の免疫細胞の変化と抗腫瘍効果との相関も見ている興味深い症例である。症例報告のみでなく、アブスコパル効果を評価する臨床試験も行われている。低悪性度B細胞リンパ腫の29人の患者に対し、局所に低線量の放射線治療(4 Gy/2回)と腫瘍内Toll-like receptor 9 (TLR9)アゴニスト投与を行い、治療を行った腫瘍および非治療の腫瘍の効果を評価し、非治療の腫瘍の反応をシステミックな効果として評価した臨床試験がある。治療関連の重篤な有害事象は認めず、ほぼすべての患者で治療した腫瘍の縮小を認めている。非治療の腫瘍の反応は、24人の患者で縮小を認めている(1人は完全奏功(CR)、5人は部分奏功(PR)) (21)。2015年には転移を有する41人の固形

がんの患者群で、放射線治療(35 Gy/10回)と免疫療法(GM-CSF)の併用療法でのアブスコパル効果を評価する臨床試験の結果が報告された (22)。全体で27%の患者でアブスコパル効果が認められたとの結果だった。まだ十分ではないが、転移を有する患者の約25%で治療反応が見られるのは、有望であると言える。放射線治療によるアブスコパル効果をさらに高い頻度で得ることができるになれば、アブスコパル効果を考慮に入れて放射線治療の適応を検討することができるようになり、放射線治療は局所治療以上の役割を果たすことができるようになるだろう。

放射線治療によるアブスコパル効果のメカニズムは完全には明らかにはなっていないが、T細胞が重要な役割を果たすと考えられている (23, 24)。それは、放射線照射によってがん細胞から腫瘍抗原が放出され、抗原提示細胞がそれを認識、リンパ節に移動してT細胞に抗原提示を行う。抗原提示を受けたT細胞は活性化し、照射された腫瘍および非照射の腫瘍に移動して抗腫瘍効果を発揮するというモデルである。マウスモデルを用いた実験で、いくつかのがん種で、放射線治療と抗PD-1抗体を併用することでアブスコパル効果を認めている (23, 25, 26)。そしてこれらのマウスを用いた実験では、ばらつきはあるものの、かなり高い確率でアブスコパル効果を認めている。マウスを用いた基礎研究と実際の臨床でのアブスコパル効果の頻度の違いは何か?これは今後の興味深い研究テーマであると言える。

マクロファージによる抗腫瘍作用

“Hot tumor”, “Cold tumor”という表現は主に腫瘍内の炎症性サイトカインやT細胞浸潤の程度で分類されている (27, 28)。メラノーマや非小細胞肺癌はHot tumorと考えられ、一方で乳がん、膵臓がん、小細胞肺癌はCold tumorと考えられる。Cold tumorはT細胞の浸潤も少なく、抗CTLA-4抗体や抗PD-1/PD-L1抗体といった免疫チェックポイント阻害剤への反応も不良な傾向にある。T細胞はがん細胞を攻撃・排除するのに極めて重要な役割を果たす細胞である。そのため、腫瘍免疫においてT細胞に多くの注目が集まっているが、腫瘍内微小環境には非常に多様な免疫細胞が存在する。そして腫瘍の種類および進行段階により、腫瘍内微小環境に存在する免疫細胞の種類、数、性質は大きく変化する。マクロファージは腫瘍内微小環境に最も多い免疫細胞のうちの一つであり、Hot tumorのみでなくCold tumorにおいても腫瘍内に比較的多く存在する (29)。マクロファージは全身の組織に広く分布し、遊走性をもち、自然免疫において重要な役割を果たしている。マクロファージは死んだ細胞やその破片、体内に生じた変性物質や侵入した細胞などの異物を貪食する。また抗原提示細胞でもあり、T細胞に抗原提示をすることで獲得免疫の活性にも寄与する。興味深いことに、腫瘍内微小環境に存在するマクロファージは多様なphenotypeがあり、anti-tumorの性質(M1マクロファージ)からpro-tumorの性質(M2マクロファージ)を持つものまで幅広いスペクトラムを有している (30, 31)。多くの場合、腫瘍内のマクロファージはM2-likeの性質を有し、腫

瘍増殖促進に寄与している (32)。マウスの実験において、抗体を用いてマクロファージをマウス体内から除去した場合に、腫瘍増殖が抑制されたという結果もこの考えを支持している。また、腫瘍内のマクロファージ浸潤の程度と患者の予後不良が相関するという報告もこの考えを支持している (33)。

このように、腫瘍免疫において、マクロファージは腫瘍増殖を促進する側面が目目されることが多い。一方で、マクロファージは異物であるがん細胞を貪食することで直接、抗腫瘍効果を発揮する能力を有している (34)。しかしながら、多くのがん細胞は巧妙にマクロファージの貪食から逃れている。では、どのようにしてがん細胞はマクロファージの貪食から逃れているのだろうか。がん細胞は負の貪食シグナルである“Don't eat me”シグナルをマクロファージに伝え、マクロファージの貪食から逃れているのである (35)。多くのがん細胞は細胞表面にCD47タンパクを高発現している。CD47はマクロファージの細胞表面のSIRP α タンパクと結合するとマクロファージに負の貪食シグナル (“Don't eat me”シグナル) を伝え、マクロファージのがん細胞に対する貪食を抑制させる (36, 37)。CD47は正常細胞にも発現しているが、がん細胞では正常細胞より高発現している。“Don't eat me”シグナルとしてCD47以外にも、CD24、PD-L1、LILRB1があり、さらに、マクロファージによるがん細胞の貪食を制御する経路も明らかになってきている (38-41)。抗CD47抗体を用いてCD47とSIRP α の結合を阻害すると、多少の程度の差はあるが、M1マクロファージもM2マクロファージもがん細胞に対する貪食が増加する (42)。またマウスを用いた実験において、抗CD47抗体を用いて移植腫瘍を治療すると、抗腫瘍効果を示すことが認められている (43, 44)。ヒトへの応用についても、CD47に対するヒト化IgG4モノクローナル抗体 (Hu5F9-G4) が開発され、臨床試験が行わ

れ、有望な結果が報告されている (45-47)。CD47はがん治療において有望な治療標的と考えられ、Hu5F9-G4以外にもヒトに対する抗CD47抗体が複数開発され、単独もしくは他の免疫療法との併用で臨床試験が進んでいる (48)。一方で、CD47は全身の多くの細胞で発現しており、抗CD47抗体治療に伴う副作用もある。抗CD47抗体治療の副作用として最も多い副作用は貧血である。これは赤血球もCD47を発現しており、抗CD47抗体治療に反応するためであり on-targetの副作用である。貧血は抗体投与後一時的であり、時間経過とともに回復することがサルを用いた動物実験およびヒトでの臨床試験で確認されている。さらに、少量のプライミングドーズを用いるという投与スケジュールの調整で貧血の程度の減少を認めている (45)。動物実験およびヒトでの有望な臨床試験の結果から、マクロファージを標的とする免疫療法が、新たながん治療の戦略として注目されている (49)。

マクロファージによるアブスコパル効果

アブスコパル効果にはT細胞が重要な役割を果たすと考えられているが、他の免疫細胞がアブスコパル効果をもたらすことはありうるだろうか。私達はマクロファージをターゲットとした免疫療法である抗CD47抗体と放射線治療を組み合わせ、その局所および全身の抗腫瘍効果を評価した (50)。実験では、T細胞の腫瘍内微小環境への浸潤が少なく、PD-1/PD-L1阻害剤の効果が乏しいいわゆる“Cold tumor”である小細胞肺がんのマウスモデルを用いた (43)。実験では、マウスの両側腹部に皮下移植腫瘍を形成し、抗CD47抗体の投与と片方の腫瘍のみへの放射線照射をおこない、腫瘍増殖および腫瘍内免疫細胞の評価を行った。まず免疫が完全に保たれたマウスにマウスの小細胞肺がん細胞を移植して実験を行った。抗CD47抗体と放射線治療の併用は照射単独に比べて有意に照射腫瘍への抗腫瘍効果を増強した。反対側の非照射腫瘍は、抗CD47抗体併用治療群では他の治療群 (コントロール群、放射線照射単独群、抗CD47抗体単独群) に比べて有意に腫瘍のサイズが小さかった。これは放射線治療と抗CD47抗体の併用療法がアブスコパル効果をもたらすことを示している。同様の実験を免疫不全マウスであるNSGマウスを用いて行った場合にも、局所効果の増強とアブスコパル効果を認めた。免疫不全マウスであるNSGマウスはT細胞、B細胞、NK細胞の機能が欠如しているが、モノサイト/マクロファージは存在している。このため、放射線照射と抗CD47抗体による抗腫瘍効果には、T細胞、B細胞、NK細胞を必要としないこと、マクロファージの関与が示唆されることがわかった。さらに、免疫が保たれたマウスで、抗体を用いてマウス体内のマクロファージを除去したところ、放射線照射と抗CD47抗体の併用療法による局所効果もアブスコパル効果もキャンセルされた。一方で抗体を用いてマウスの体内からCD8+T細胞を除去しても、抗腫

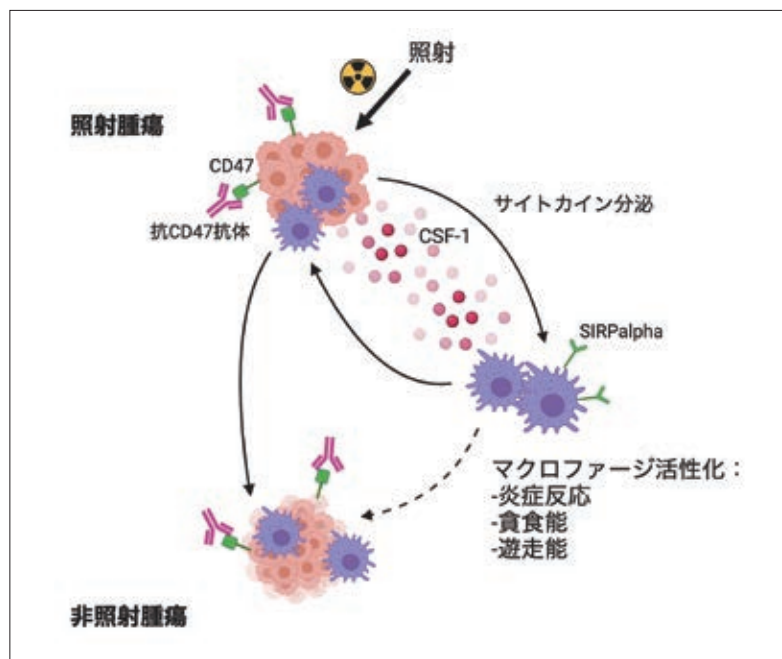


図 マクロファージによるアブスコパル効果のモデル

瘍効果はキャンセルされなかった。これらの結果より放射線治療と抗CD47抗体の併用療法による局所およびアブスコパル効果はT細胞を必要とせず、マクロファージによるものであるといえる。さらに、in vivo phagocytosis assay, in vivo migration assay, single cell RNA-seqを用いてその詳細なメカニズムを研究したところ、放射線照射により生じた炎症反応によりマクロファージが照射された腫瘍から非照射細胞へ遊走し、抗CD47抗体によって活性化してがん細胞をより貪食し抗腫瘍効果を発揮すると考えられた(図)。この抗腫瘍効果は小細胞肺がんのマウスモデルのみでなく、大腸がんおよびリンパ腫のマウスモデルでも認められた。また、この抗腫瘍効果にはT細胞は必要としないが、抗PD-1抗体を併用するとアブスコパル効果の増強が認められた。以上の結果より、放射線治療とマクロファージを標的とする治療戦略は多くの、特に転移を有する患者に有望な治療法となりうる。今後、他のがん種でも同様の局所およびアブスコパル効果がみられるか、マクロファージを活性化するのに最適な放射線治療の線量および分割の評価、また化学療法との併用での評価等が必要であると考えられる。

最後に

放射線治療が腫瘍内および腫瘍外の全身の免疫細胞に及ぼす影響およびその詳細な過程は、未だ解明されていない点も多い。免疫放射線療法の臨床応用を考える上で、放射線治療の線量および線量分割が及ぼす影響、放射線治療と免疫療法の併用のタイミング、効果予測のためのマーカーは重要なテーマである。今後、基礎研究および臨床研究がさらにすすむことで、多くのがん患者の予後改善につながる免疫放射線治療の開発および発展が期待される。

謝辞

本総説(放射線生物研究誌より許可を得、改編して転載)を書く機会を与えてくださいました京都大学の原田浩先生にお礼申し上げます。

● 引用文献

1. Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(12):688-99.
2. Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(10):578-85.
3. Baumann M, Krause M, Overgaard J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(4):234-49.
4. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation

- and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e498-509.
5. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(6):365-79.
6. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1325-32.
7. Favier-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):860-7.
8. Spigel DR, Favier-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1301-11.
9. McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(4):203-17.
10. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood*. 2009;114(3):589-95.
11. Jones KI, Tiersma J, Yuzhalin AE, et al. Radiation combined with macrophage depletion promotes adaptive immunity and potentiates checkpoint blockade. *EMBO Mol Med*. 2018;10(12).
12. Wisdom AJ, Hong CS, Lin AJ, et al. Neutrophils promote tumor resistance to radiation therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(37):18584-9.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46.
14. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
15. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(4):39.
16. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):392.
17. Sato H, Niimi A, Yasuhara T, et al. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nat Commun*. 2017;8(1):1751.
18. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol*. 1953;26(305):234-41.
19. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer*. 2016;40(1):25-37.
20. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012;366(10):925-31.
21. Brody JD, Ai WZ, Czerwinski DK, et al. In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic

- lymphoma regression: a phase I/II study. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4324-32.
22. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):795-803.
 23. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):862-70.
 24. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):313-22.
 25. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest*. 2014;124(2):687-95.
 26. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5379-88.
 27. Duan Q, Zhang H, Zheng J, et al. Turning Cold into Hot: Firing up the Tumor Microenvironment. *Trends Cancer*. 2020;6(7):605-18.
 28. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(3):197-218.
 29. Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(12):887-904.
 30. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol*. 2010;11(10):889-96.
 31. Italiani P, Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front Immunol*. 2014;5:514.
 32. Cassetta L, Pollard JW. A timeline of tumour-associated macrophage biology. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(4):238-57.
 33. Klein S, Schulte A, Arolt C, et al. Intratumoral abundance of M2-macrophages is associated with unfavorable prognosis and markers of T-cell exhaustion in small cell lung cancer patients. *Mod Pathol*. 2023;100272.
 34. Weiskopf K. Cancer immunotherapy targeting the CD47/SIRPalpha axis. *Eur J Cancer*. 2017;76:100-9.
 35. Weiskopf K, Weissman IL. Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer. *MAbs*. 2015;7(2):303-10.
 36. Feng M, Jiang W, Kim BYS, et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(10):568-86.
 37. Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, et al. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell*. 2009;138(2):271-85.
 38. Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy. *Nature*. 2019;572(7769):392-6.
 39. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*. 2017;545(7655):495-9.
 40. Barkal AA, Weiskopf K, Kao KS, et al. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy. *Nat Immunol*. 2018;19(1):76-84.
 41. Kamber RA, Nishiga Y, Morton B, et al. Inter-cellular CRISPR screens reveal regulators of cancer cell phagocytosis. *Nature*. 2021;597(7877):549-54.
 42. Zhang M, Hutter G, Kahn SA, et al. Anti-CD47 Treatment Stimulates Phagocytosis of Glioblastoma by M1 and M2 Polarized Macrophages and Promotes M1 Polarized Macrophages In Vivo. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153550.
 43. Weiskopf K, Jahchan NS, Schnorr PJ, et al. CD47-blocking immunotherapies stimulate macrophage-mediated destruction of small-cell lung cancer. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2610-20.
 44. Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell*. 2010;142(5):699-713.
 45. Maute R, Xu J, Weissman IL. CD47-SIRPalpha-targeted therapeutics: status and prospects. *Immunooncology Technol*. 2022;13:100070.
 46. Sikic BI, Lakhani N, Patnaik A, et al. First-in-Human, First-in-Class Phase I Trial of the Anti-CD47 Antibody Hu5F9-G4 in Patients With Advanced Cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):946-53.
 47. Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1711-21.
 48. Lakhani NJ, Chow LQM, Gainor JF, et al. Evorpacept alone and in combination with pembrolizumab or trastuzumab in patients with advanced solid tumours (ASPEN-01): a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1740-51.
 49. Xu S, Wang C, Yang L, et al. Targeting immune checkpoints on tumor-associated macrophages in tumor immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1199631.
 50. Nishiga Y, Drinas AP, Baron M, et al. Radiotherapy in combination with CD47 blockade elicits a macrophage-mediated abscopal effect. *Nat Cancer*. 2022;3(11):1351-66.



後藤 (西賀) 容子
スタンフォード大学

放射線生物研究センター各種委員会委員候補者の選挙結果

標記の件、郵送投票にて実施しました。ご協力いただき有り難うございました。
令和6年2月1日現在の登録会員総数が274、投票数は93、投票率は33.9 %でした。

投票締め切り日 令和6年1月24日 開票日 令和6年2月1日 開票立会人 田代 聡、古谷 寛治

1. 放射線生物研究センター運営委員候補について（以下敬称略、五十音順）

鈴木 啓司（長崎大学）

中村 麻子（茨城大学）

細谷 紀子（東京大学）

松本 義久（東京工業大学）

これら4名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（次点）田内 広（茨城大）、小林 純也（国際医療福祉大学）

2. 放射線生物研究センター共同利用・共同研究専門委員候補について（敬称略、五十音順）

香崎 正宙（産業医科大学）

笹谷 めぐみ（広島大学）

島田 幹男（東工大）

これら3名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（次点）増田 雄司（名古屋大学）、白石 一乗（大阪公立大）

3. 放射線生物研究センター将来検討専門委員候補について（敬称略）

今岡 達彦（量研放医研）

今岡 達彦氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（次点）篠原 美紀（近畿大学）

4. 放射線生物学研究連絡会議幹事について（敬称略、五十音順）

小林 純也（国際医療福祉大学）

田内 広（茨城大学）

田代 聡（広島大学）

細谷 紀子（東京大学）

幹事の互選により田代 聡氏が代表幹事として就任しました。

（次点：倉岡 功（福岡大学）、次々点：富田 雅典（電中研））

これら4名の方々の就任の報告が連絡会議よりセンター長宛にされました。

（田代、古谷 記）

編集後記

前回の放生研ニュース（173号）を発行してから1年以上が経ってしまいました。私の怠慢で申し訳ございませんでした。前号を振り返って見てもみたら、表紙には全員がマスク姿の巻頭写真がありました。改めて、2023年度が（周りの様子を伺いつつ）日常を取り戻した1年だったことを認識しました。本174号の巻頭写真として、この1年の様子をまとめてみました。放生研の来所制限もなくなり、多くの方々に実験にお越し頂いています。また、9月に放生研国際シンポジウムを開催する準備も始まっています。2024年度はコロナ禍前のアクティビティを超える1年にできればと考えています。一層のご支援を宜しくお願い致します。

（はらだ）



京都大学大学院 生命科学研究科附属 放射線生物研究センター

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

編集委員 原田 浩、南 ジンミン、小林 稔、池田 幸恵

お問い合わせ Tel: (075) 753-7551 E-mail: 150hosei-jimu@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

