

# EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の免疫療法抵抗性に対する LAG3 の関連性の検討と克服法の開発

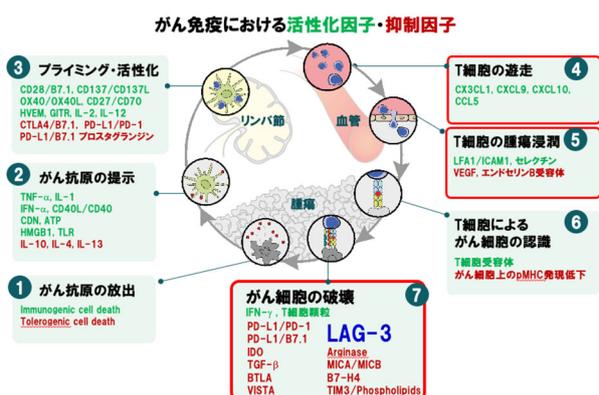
## [1] 組織

代表者：宮内 栄作  
 (東北大学大学院医学系研究科)  
 対応者：岡田 克典  
 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 85,880 円、旅費 44,120 円

## [2] 研究経過

肺癌治療における新規免疫チェックポイント分子の発見およびその阻害剤の研究・開発は、近年ますますその重要性を増している。本共同研究では、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の新たな治療抵抗性のメカニズムを明らかにすべく、今回、免疫抑制性因子である LAG-3 に着目し、その発現頻度と治療標的としての可能性を明らかにすることを目的として研究を行った。



研究の進捗に伴い、LAG3 だけでは十分な腫瘍免疫環境を評価できないことが判明し、種々の免疫チェックポイント分子を網羅的に解析し、EGFR 遺伝子変異の有無との相関を分析することとした。

研究打ち合わせに関して、月に1度ミーティングを開催し、研究の進捗状況、今後の方針について相談している。

## [3] 成果

### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。肺癌の組織検体を使用して、LAG3 だけでなく、TIGIT, TIM3, Foxp3, VISTA, CD4, CD8, CD68, PD-1 などの免疫チェックポイント分子を免疫組織化学染色によって評価し、予後との関連を解析した。これらの解析結果で着目すべきは、PD-1 陰性 CD8 陽性腫瘍浸潤 T リンパ球が多く存在する検体の予後が良好なことであり、そのほかの分子との関連についても現在結果の解析中である。さらに免疫担当細胞を誘導するサイトカインにも着目し、これらの血中濃度を ELISA にて測定し、がん免疫担当リンパ球との関連を解析予定である。

### (3-2) 波及効果と発展性など

上記研究の結果が、今後新規の免疫チェックポイント阻害薬開発のヒントになると考えている。また、腫瘍浸潤リンパ球だけでなく、腫瘍組織やマクロファージ、MDSC などの分子発現やリガンドに注目して、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における免疫機構を明らかとしていく予定である。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌には分子標的薬という高い奏効率を有する治療薬が存在するが、治療抵抗性となった時に、これらの免疫チェックポイント阻害薬が次の治療薬として活用される可能性があり、今後の肺癌治療の発展が期待されている。

## [4] 成果資料

今年度中に本共同研究で研究された学会発表、招待講演、論文発表等はないが、現在論文作成に向け準備中である。