

## 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

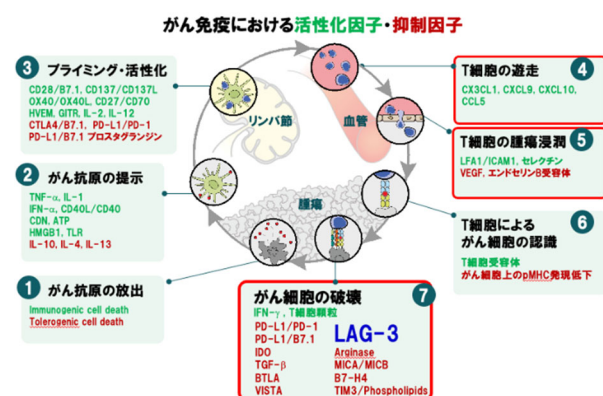
### [1] 組織

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 12 万円，旅費 3 万円

### [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。



研究打ち合わせ（ミーティング）を月に1回の割合で開催した。ミーティングのメンバーは代表者のほか、呼吸器外科医師、大学院生、病理診断医の計5名で行い、研究の進捗状況の確認及び、実験計画について話し合われた。

### [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。まず第1に、免疫チェックポイント阻害剤の効果があまり期待できないとされる、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の腫瘍内浸潤リンパ球数を免疫組織化学染色によって評価し、腫瘍免疫微小環境を定量的に分析した。結果は、肺癌、特に EGFR 遺伝子変異陽性肺癌は、ほかの組織型に比して、腫瘍浸潤リンパ球が10%程度と少ない傾向を認めた。これは、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌においては、腫瘍免疫抑制効果が限定されることを示している。

第2に、LAG3 の発現を同じく免疫組織化学染色にて評価した。結果は LAG3 の発現は極めて低く、このままでは LAG3 が治療標的免疫チェックポイント分子となり得ない可能性が示唆された。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

上記成果は研究の一部であり、現在、そのほかの免疫チェックポイント分子 (TIGIT, TIM3 など) にも焦点をあてて分析を進めており、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に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。