

課題番号 22

免疫チェックポイント分子の発現制御による 新規肺がん治療法の開発

[1] 組織

代表者：沼崎 宗夫

(東北文化学園大学)

対応者：岡田 克典

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物品費：88,450 円

旅費：111,550 円

[2] 研究経過

研究の目的・概要

IL-36 は T 細胞を活性化し、Thelper 1 (Th1) 型免疫反応を増強する因子として報告された (Vigne *et al.*, Blood, 2011 & 2012)。我々は、Th1 型免疫反応を促進する作用を有する IL-36 を用いて、腫瘍浸潤リンパ球が少ない『Cold Tumor』を T 細胞ががん組織内に密に浸潤している『Hot Tumor』に変えることで、がんを治療できる可能性があるのではないかと考え研究を行なってきた。IL-36 β を発現する遺伝子組換えレトロウイルスを作成し、IL-36 β を産生するマウス大腸癌 (MC38)、悪性黒色腫 (B16-F10) および線維肉腫 (MC205) 細胞株を樹立した。樹立した細胞株は野生株 (Wild-type (WT)) などに比較して、同系マウスでの *in vivo* の増殖が著明に抑制された (Fig. 1)。

以上の先行研究の結果を基に、本共同研究は非小細胞肺癌組織での T 細胞の抗腫瘍免疫応答における IL-36 の役割を基礎的および臨床的に解明し、IL-36 の非小細胞肺癌組織での発現と非小細胞肺癌の切除手術を受けた患者の予後との関連性および肺癌治療への応用の可能性を検討することを目的としている。

また、東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野の医局にて、具体的な研究遂行に関する数回の打ち合わせを行った。

研究活動状況の概要

- ③ 手術で摘出された 140 症例の肺腺癌組織および 94 症例の肺扁平上皮癌組織の IL-36 の免疫組織染色を施行し、肺癌組織で IL-36 の発現が確認できる割合を組織型別に検討した。さ

らに IL-36 の産生の有無と生存率などとの関連性を検討し、さらに多変量解析にて IL-36 の産生の有無が独立した予後因子かを検討した。

[3] 成果

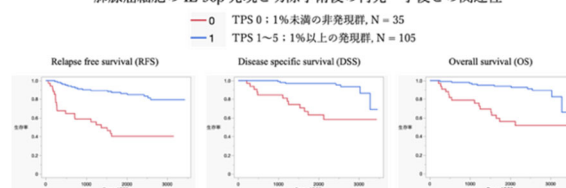
(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

- ① 手術で摘出された肺腺癌組織の IL-36 の免疫組織染色の結果より、約 73% の肺腺癌組織で IL-36 の産生が認められた。また、手術で摘出された肺扁平上皮癌組織の IL-36 の免疫組織染色の結果より、約 71% の肺扁平上皮癌組織で IL-36 の産生が認められた。
- ② 手術で摘出された肺腺癌組織の IL-36 の免疫組織染色を行い、IL-36 の産生が認められた症例と IL-36 の産生が認められなかった症例の手術後の生存率を検討した結果、肺腺癌組織で IL-36 の産生が認められた肺腺癌患者の手術後の生存率が、極めて良好であることが明らかとなった。

さらに、多変量解析による解析を行った結果、肺腺癌組織での IL-36 の産生が、独立した予後因子であることが明らかとなった。

肺腺癌細胞の IL-36 β 発現と切除手術後の再発・予後との関連性



- ③ 手術で摘出された肺扁平上皮癌組織の IL-36 の免疫組織染色を行い IL-36 の産生が認められた症例と IL-36 の産生が認められなかった症例の手術後の生存率を検討した結果、肺扁平上皮癌組織での IL-36 を産生の有無は、肺扁平上皮癌患者の手術後の生存率とは関連性がないことが明らかとなった。

(3-2) 波及効果と発展性など

肺腺癌細胞の IL-36 の産生の有無が、肺癌手術後の患者の独立した予後因子であることが明らかとなったことで、病期などの予後因子と組み合わせることで、予後予測の確度がさらに高まる可能性がある。さらに、

肺腺癌細胞からの IL-36 の産生が手術後の患者の予後を改善する詳細な機序の解明が、新たな肺癌治療法の開発につながる可能性がある。

〔4〕 成果資料
特になし。