

進行期非小細胞肺癌の免疫併用療法における NK細胞の役割の解明

〔1〕組織

代表者：突田 容子

(東北大学病院・呼吸器内科)

対応者：平間 崇

(東北大学加齢医学研究所・呼吸器外科学
分野)

研究費：物件費 12,000 円，旅費 118,000 円

〔2〕研究経過

免疫療法の登場により進行期非小細胞肺癌の予後は向上し、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) と細胞傷害性抗癌薬との併用療法は標準療法の一つとなっている。臨床現場では治療選択において、腫瘍の programmed death-ligand 1 (PD-L1) の発現割合が考慮されるが、特に併用療法における効果予測には不十分であり、適切な医療を提供するための簡便で高精度な効果予測因子の確立が望まれている。自然免疫系も抗腫瘍免疫において重要な役割を担うことが分かってきており、ナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) が注目されている (Nat Rev Cancer. 2020; 20: 437-454)。申請者らの予備実験の結果から、末梢血単核細胞 (PBMC) における NK 細胞の割合が ICI と細胞傷害性抗癌薬との併用療法の効果予測因子となり、そこに自然免疫系に関連するサイトカインが関わる可能性を認めたため (未発表データ)、NK 細胞の効果予測因子としての可能性を解明する研究を

立案した。

令和7年9月より出産休暇のため研究を中断しているが、令和8年4月よりテレワークを併用しながら加齢医学研究所の対応者と協力して研究を徐々に再開する予定である。

〔3〕成果

(3-1) 研究成果

出産および育児休暇中も、所内対応者と共に以下の研究体制を確立できた (図1)。

1. 治療開始前と化学療法2コースが終了するタイミングで患者血液を採取する。フローサイトメーターにより PBMC 中の NK 細胞の割合を同定する。NK 細胞は CD56 の発現強度や CD16 の発現により、異なる細胞傷害性を示す表現型が同定されている。これらの表面マーカーや活性化レセプター (NKG2D)、抑制性レセプター (NKG2A, PD-1)、サイトカイン分泌能 (グランザイム B, パーフォリン) の解析を行う。これらのデータと臨床効果 (抗腫瘍効果、無増悪生存期間) との関連を解析し、治療効果の予測因子となることを検証する。フローサイトメリーを加齢医学研究所で実施する。

図1 研究デザインと解析フロー (末梢血NK細胞バイオマーカー)



2. NK 細胞をソーティングにより採取し、腫瘍効果が得られた群 (PR 群) と抗腫瘍効果が得られなかった群 (SD/PD 群) との遺伝子発現の差異を解析する。探索的網羅的解析を行うことで、新たな標的分子の発見に繋がる可能性がある。
3. 血中のNK 細胞は炎症性サイトカインにより活性化され、活性化したNK 細胞は自らががん細胞を傷害し、さらにサイトカインを介してT 細胞などの免疫細胞を活性化する。凍結血漿検体を用いて、Cytometric bead array (LEGENDplex™ Biolegend 社) によりサイトカインを定量化して臨床効果との関連を解析し、また、①で検討したNK 細胞とサイトカインとの相関を解析する。サイトカイン測定を加齢医学研究で実施する。

(3-2) 波及効果と発展性など

ICI と細胞障害性抗癌薬との併用療法においては確立した効果予測因子がないため、PD-L1 の発現を加味しつつ、患者に複数の治療薬を投与して効果の有無を追跡するのが実情である。患者に対しては「投薬して経過をみなければ効果は分かりません」と説明せざるを得ず、複数の薬剤を併用することで有害事象の発生頻度が高くなるばかりではなく、免疫療法は非常に高価であるため医療経済にとっても好ましくはない。これらの日常臨床における問題を解決するために、比較的侵襲が少なく採取できる末梢血検体を用いて効果を予測することができれば、初回薬物療法のテーラーメイド医療の実現に大きく貢献できると考えた (表 1)。そのため、血液中のNK 細胞が効果予測因子として機能すれば、臨床現場の薬

物選択に与えるインパクトは大きい。さらには、ICI と細胞傷害性抗癌薬との併用療法におけるNK 細胞の役割を解明することは今後の治療開発に影響を与えうる。本研究のアドバンテージは、すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て貴重な臨床検体の入手が可能となっている点である。

[4] 成果資料

1. Yoko Tsukita, Masataka Taguri, Yasushi Goto, 他 7 名 . Multi-institutional study of osimertinib dose-optimization in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutation aged 70 years or older ('MONEY' trial). Jpn J Clin Oncol. 2024 Jun 1;54(6):730-734. 査読有

2. Yoko Tsukita, Takehiro Tozuka, Kohei Kushiro, 他 17 名 . Immunotherapy or Chemotherapy in Older Adults with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2024;10(12):1732-1733. 査読有

3. Yoko Tsukita, Rei Umezawa, Taku Nakagawa, 他 14 名 . Phase 2 Trial of Combination Radiotherapy and Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Metastatic NSCLC: NJLCG 1902. JTO Clin Res Rep. 2025 Feb 28;6(5):100817. 査読有

4. Nozomu Kimura, Yoko Tsukita, Risa Ebina-Shibuya, 他 9 名 . Peripheral blood biomarkers associated with combination of immune checkpoint blockade plus chemotherapy in NSCLC. Cancer Biomark. 2025 Jan;42(1):CBM230301. 査読有

表 1 解析パネル (末梢血NK 細胞関連バイオマーカー)

解析レイヤー	主要項目	目的・アウトカム
NK 細胞頻度	PBMC 中NK 細胞割合 (例: CD3- CD56+) T0/T1 の縦断変化	併用療法の効果予測因子候補 (奏効、PFS)
NK サブセット	CD56 発現強度、CD16 発現 (cytotoxic phenotype)	表現型の偏りと治療反応の関連
受容体プロファイル	活性化: NKG2D 抑制: NKG2A、PD-1	活性化/抑制バランスの評価
細胞傷害能	Granzyme B、Perforin (細胞内)	細胞傷害ポテンシャルと臨床効果の関連
血漿サイトカイン	LEGENDplex 等による炎症性サイトカイン定量 (凍結血漿)	NK 指標との相関、治療効果・PFS との関連
探索的解析	NK 細胞ソーティング → 遺伝子発現解析 PR 群 vs SD/PD 群	新規予測シグネチャ/標的分子探索

注) T0: 治療開始前、T1: 化学療法 2 コース後。奏効はRECIST 等に基づく PR/SD/PD を想定。PFS: 無増悪生存期間。