

研 究 報 告 書
令和2年度：A課題

2022年 4月 15日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 がん研究会がん研究所

住 所 東京都江東区有明 3-8-31

研究者氏名 稲村 健太郎



(研究課題)

デジタル形態病理学とゲノム科学の融合による肺がん免疫微小環境ネットワークの特
徴化と個別化免疫療法への展開

令和3年 3月 1日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

【研究の背景と目的】

腫瘍免疫微小環境が PD-1/PD-L1 阻害薬などの抗がん免疫療法の有効性と密接に関係することがわかってきた。しかしながら、ゲノム科学の進歩により、腫瘍細胞の特徴化は飛躍的に進む一方で、種々の細胞間の相互作用からなる腫瘍微小環境は未だ不明な点が多い。免疫療法薬が効く肺がん・効かない肺がんを特徴づける免疫微小環境についての知見は不十分である。肺がんの個別化免疫療法を目指して、複雑な空間的ネットワークからなる肺がんの微小環境を特徴化することが本研究の目的である。

【研究方法】

肺腺がん手術検体 235 例を後方視的に解析した。免疫組織化学的検索

(CD45、CD3、CD4、CD8、CD20、FOXP3、PD-1 など) により免疫細胞の種類を同定し、腫瘍に浸潤する各種免疫細胞の浸潤密度を測定した。K-means 法によるクラスタ分析により、腫瘍微小環境に浸潤する免疫細胞によって肺がんを層別化するとともに、層別化群に特徴的な遺伝子変異および臨床病理学的因子を抽出した。

【研究結果】

腫瘍に浸潤する免疫細胞の種類や密度によって肺腺がん 235 例をクラスタ解析したところ、図 1 のような 4 群に層別化された (図 1)。Group 2 が最も症例数の多い群 (158 例) であり、他の群に比べ、免疫細胞の浸潤が目立たず、EGFR 変異の頻度が高かった。Group 1 (4 例) は PD-1 陽性リンパ球の浸潤が目立ち、CD8 陽性リンパ球数/CD3 陽性リンパ球数が高い傾向がみられた。全例が喫煙者であり、KRAS 変異の頻度が高く、TTF-1 (NKX2-1) 発現のみられない non-terminal respiratory unit (TRU) type が多かった。Group 3 (55 例) は FOXP3 陽性制御性 T リンパ球の浸潤が比較的目立ち、EGFR 変異の頻度が少なかった。Group 4 (17 例) は CD3 陽性 T リンパ球、CD8 陽性 T リンパ球、CD20 陽性 B リンパ球の浸潤が比較的多かった。三次リンパ濾胞がみられる頻度が高く、non-TRU type が多く、組織学的分化度は低い傾向がみられた。

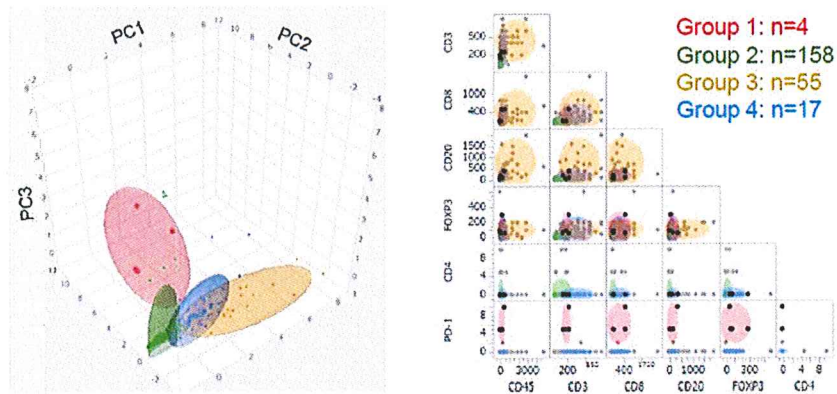


図1. 腫瘍浸潤免疫細胞による肺腺癌(n=235)のクラスタ分析

PD-L1 陽性肺腺がん（39 例）を腫瘍に浸潤する免疫細胞の種類・密度によってクラスタ解析したところ、図 2 のような 2 群に層別化された。Group 1（9 例）は CD3 陽性 T リンパ球、CD8 陽性 T リンパ球の浸潤密度が高く、CD8 陽性リンパ球数/FOXP3 陽性リンパ球数が高い傾向がみられ、腫瘍径は小さかった。2 群間でドライバー遺伝子異常の頻度の違いはみられなかった。臨床予後は Group 1 の方が Group 2 より良好であった。

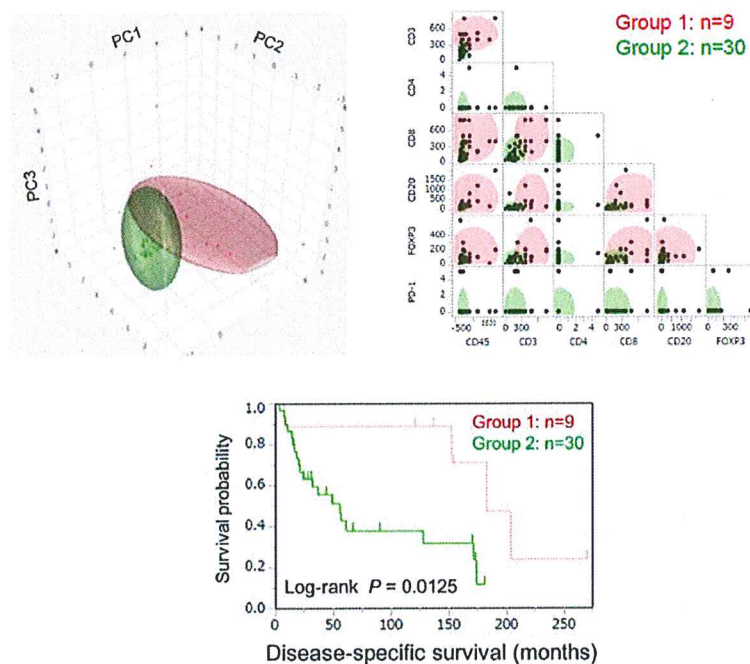


図 2. 腫瘍浸潤免疫細胞によるPD-L1陽性肺腺癌(n=39)のクラスタ分析

【考察と今後の展望】

肺腺がんは免疫細胞の腫瘍内浸潤という観点からも heterogeneous な集団であり、遺伝子異常や臨床病理学的因子との関連性がみられた。症例数と免疫細胞の種類を増やすとともに、網羅的ゲノム情報を付加させることにより、肺がん免疫微小環境の更なる特徴化が必要である。

現在、進行性肺がんの免疫微小環境のプロファイル化にも取り組んでいる。免疫チェックポイント阻害薬効果を含む臨床病理学的情報を加えた統合解析により、治療感受性肺がんに特徴的な免疫微小環境を同定するとともに、感受性予測マーカーの探索を進める予定である。

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、多大なるご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に心より感謝申し上げます。