



肺がんにおける新たな腫瘍免疫微小環境の評価法の開発

ハイライト

- 肺がんの腫瘍免疫微小環境を腫瘍因子、免疫因子そして免疫を抑制する抗免疫因子の3つに分類して評価する新しい腫瘍免疫微小環境スコア (TIME score) を開発しました。
- 肺がんにおける組織型、遺伝子変異量、抗原特異的免疫応答、シグナル伝達異常等が TIME score に影響を与え、腫瘍スコアが高く、免疫スコアが低く、抗免疫スコアが高い群で予後が不良であることがわかりました。
- TIME score は、肺がんにおける予後予測や治療選択のバイオマーカーとして発展する可能性があります。

愛知県がんセンター腫瘍免疫制御トランスレーショナルリサーチ分野 篠原周一研修生、松下博和分野長、呼吸器外科部 黒田浩章部長、システム解析学分野 山口類分野長らの研究グループは、肺がんの腫瘍免疫微小環境^{*1}を腫瘍因子、免疫因子、抗免疫因子の3つの因子に分けて総合的に評価する腫瘍免疫微小環境スコア (TIME score) を開発しました。これまで、腫瘍免疫微小環境を総合的に評価し、患者さんの予後との関連性を検討した報告はほとんどなく、今回開発した TIME score は今後、肺がんの予後予測や治療選択に応用できる可能性があります。

本研究成果は、令和4年4月9日(日本時間)に、アメリカがん免疫学会誌「Journal for ImmunoTherapy of Cancer」に掲載されました。

研究の背景

免疫細胞が生体内に発生した腫瘍細胞を認識し排除する、いわゆる“がんの免疫監視”が成立するためには、がん免疫サイクル^{*2}の各ステップが滞りなく進行する必要があります。しかし、そのステップは腫瘍免疫微小環境の様々な因子により妨げられ、腫瘍が排除されずに最終的には臨床で発見されるがんになります。

したがって、がん患者さん一人一人の腫瘍免疫微小環境をより良く理解することが、その患者さんの予後予測や治療選択に結び付くと考えられます。これまで、腫瘍免疫微小環境の評価法として、腫瘍内の免疫細胞に焦点を当て、免疫細胞の種類、密度、浸潤部位でスコア化したイムノスコアや、がん免疫サイクルの各ステップに基づいたイムノグラムという方

法がありました。しかし、免疫細胞のみならず、腫瘍免疫微小環境の構成要素である腫瘍細胞や免疫細胞以外の間質細胞（線維芽細胞や血管内皮細胞等）を含めて総合的に評価し、患者さんの予後との関連性を検討した報告はほとんどありませんでした。

研究内容と成果

本研究では手術で切除された 113 例の肺がん患者の手術検体から DNA と RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて、遺伝子の変異や腫瘍免疫微小環境に関連する遺伝子の発現を網羅的に調べました。RNA シーケンス^{*3}のデータから腫瘍免疫微小環境を腫瘍因子、免疫因子、抗免疫因子の 3 つに分類し、各因子に関連する遺伝子群の発現の偏りを数値化 (single-sample gene set enrichment: ssGSEA) することによってスコアをつけました。腫瘍スコア (T score) が腫瘍の悪性度や進行度等の臨床データと、免疫スコア (I score) が T 細胞や B 細胞の数及び細胞傷害性活性と、そして抗免疫スコア (S score) が線維芽細胞や血管内皮細胞の数、免疫抑制分子の発現などと相関があることを示し、各スコアの妥当性を確認しました。

三つのスコアをそれぞれ高と低に分けることで、肺がん患者を 8 つのグループ (G1-8) に分類しました (図 1)。腫瘍スコアが高いグループ T^{high} (G5-8) は低いグループ T^{low} (G1-4) に比べて扁平上皮がんが多く、遺伝子変異量や変異由来抗原 (ネオアンチゲン) が多い傾向がありました。さらに、T^{high} の中で免疫スコアが低いグループ T^{high}/I^{low} (G5-6) は疲弊 T 細胞の割合が高く、抗原特異的免疫応答が低下していました。さらに、その中で、抗免疫スコアが高いグループ T^{high}/I^{low}/S^{high} (G5) は、抗腫瘍サイトカインであるインターフェロンガンマ^{*4}の産生が低下していました。

次に 990 症例の肺がん公開データベース (TCGA データ) を用いて、TIME score と患者さんの予後との関連性について検討しました。腫瘍スコアが高く、免疫スコアが低く、抗免疫スコアが高い T^{high}/I^{low}/S^{high} (G5) は最も予後不良で、その反対の T^{low}/I^{high}/S^{low} (G4) は最も予後が良好であることがわかりました (図 2)。また、TIME score は他の免疫スコアよりも予後予測能が高いことがわかりました。

さらに、肺がんにおける様々なシグナル伝達経路の異常が TIME score に与える影響を検討したところ、PI3K シグナル伝達経路が亢進している症例は腫瘍スコアが高く、免疫スコアが低く、そして予後が不良でした (図 3)。したがって、このような症例では PI3K 阻害剤により、腫瘍増殖を抑制し、免疫応答を高めることで予後が改善する可能性があります。このように、個々の患者の腫瘍免疫微小環境を明らかにすることで、その患者さんの治療選択につながり、予後の改善につながることを期待されます。

現在、肺がんに対して化学療法、放射線療法、分子標的治療、免疫療法、血管新生阻害薬治療等、様々な治療が行われています。分子標的薬の標的となる遺伝子変異が存在する症例を除いては、免疫チェックポイント阻害剤をはじめとする免疫療法とその他の治療の併用

が行われるようになりました。しかし、併用治療の組み合わせの厳密な基準はありません。この TIME score は、がん患者さんにどの治療の組み合わせが最適か、例えば、免疫チェックポイント阻害剤のみで効果が期待できるのか、または免疫チェックポイント阻害剤と血管新生阻害剤との併用で効果が見込めるか等を選別することに役立つ可能性があります。

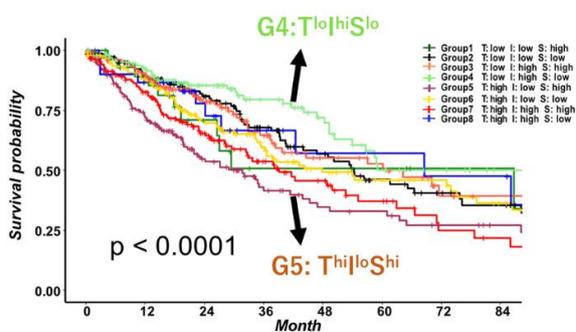
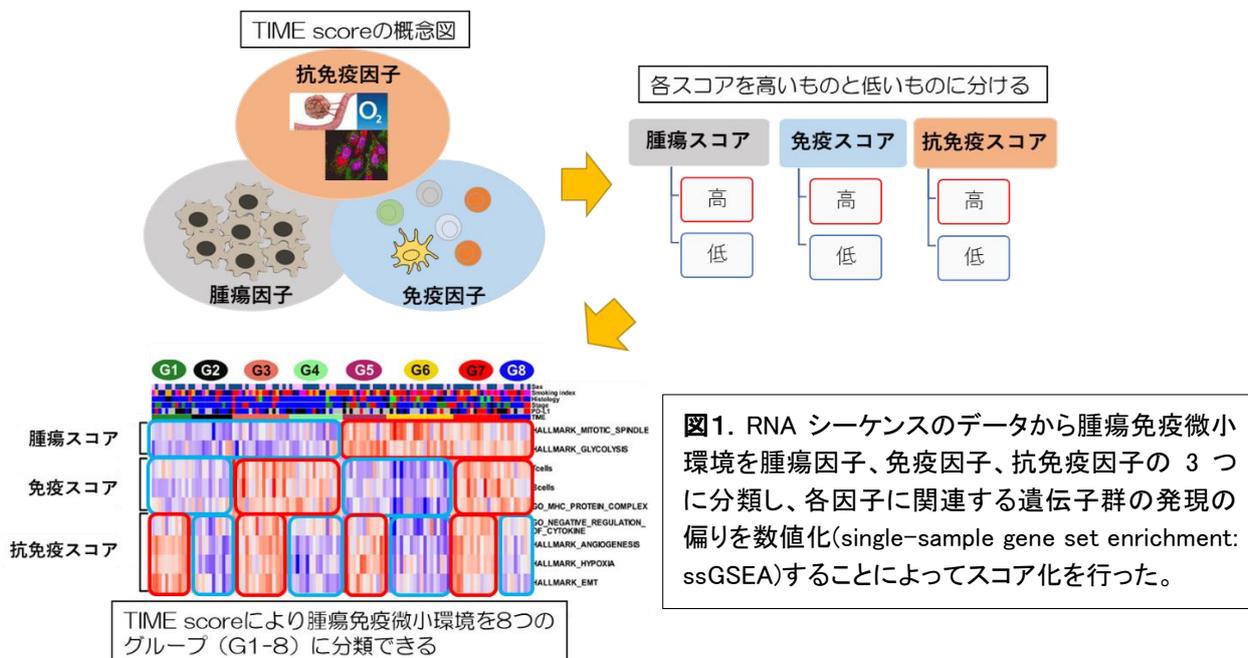


図2. 990 症例の肺がん公開データベース(TCGA データ)を用いて、TIME score と患者さんの予後との関連性について検討した。腫瘍スコアが高く、免疫スコアが低く、抗免疫スコアが高い T^{high}/I^{lo}/S^{high} (G5) は最も予後不良で、その反対の T^{low}/I^{hi}/S^{low} (G4) は最も予後が良好であった。

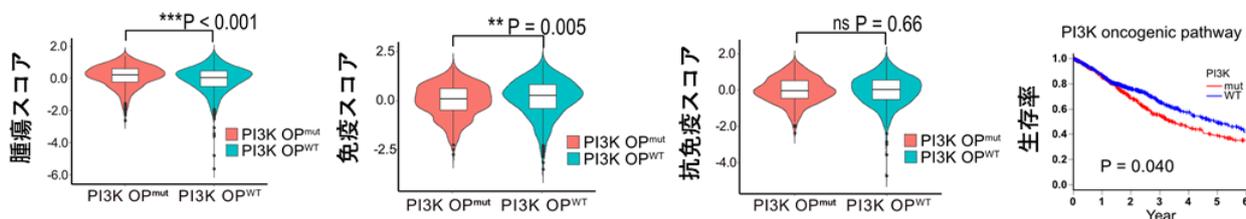


図3. PI3K シグナル伝達経路が亢進している症例(PI3K OP^{mut})は腫瘍スコアが高く、免疫スコアが低く、そして予後が不良であった。

今後の展望

本研究で開発した TIME score を、既存治療の治療選択に活かすだけでなく、今後はさらに、現在、研究開発が進められている免疫細胞を体内に移入する養子免疫療法やがん抗原を投与して免疫機能を高めるがんワクチン療法など新たな免疫療法の適応患者さんの選択に応用し、最終的に肺がん患者さんの予後を改善することを目指します。

研究支援

愛知県がんセンター重点プロジェクト研究

独立行政法人日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)

公益財団法人 日本呼吸器財団

一般財団法人 愛知健康増進財団

用語解説

*1 腫瘍免疫微小環境: 腫瘍細胞に加え、免疫細胞、血管系細胞、線維芽細胞などの様々な細胞及び非細胞成分で構成される複雑な微小環境のことを指します。腫瘍に対する免疫応答を抑制し、腫瘍の発生・進展に重要な役割を果たします。腫瘍内の低酸素・低栄養状態による免疫抑制も腫瘍の発生・進展を促進する因子です。

*2 がん免疫サイクル: 免疫系が腫瘍細胞を排除するダイナミックな過程をがん免疫サイクルといいます。がん免疫サイクルは、①がんの目印となる抗原が放出される段階⇒②樹状細胞によって抗原が取り込まれる段階⇒③樹状細胞ががん抗原をリンパ球に提示する段階⇒④リンパ球が活性化される段階⇒⑤リンパ球ががん組織に移動して浸潤する段階⇒⑥リンパ球ががんを認識する段階⇒⑦リンパ球ががんを攻撃する段階から成り立っています。

*3 RNA シーケンス: DNA に記録された遺伝子情報は細胞内で RNA に転写され、タンパク質に翻訳されます。この RNA の配列を次世代シーケンサーという機器を用いて読み込み、全配列を解読することを RNA シーケンスといいます。腫瘍内の遺伝子発現を網羅的に解析することが可能です。

*4 インターフェロンガンマ: 主にリンパ球から産生されるサイトカインという物質の一つであり、様々な細胞に働きかけます。具体的にはマクロファージや樹状細胞を活性化して腫瘍の貪食を促進したり、がん細胞に働きかけて免疫細胞に認識されやすくしたりします。抗腫瘍免疫応答に重要な物質と位置付けられています。

掲載論文

【タイトル】

New evaluation of the tumor immune microenvironment of non-small cell lung cancer and its association with prognosis

【著者】

Shuichi Shinohara¹, Yusuke Takahashi^{1,2}, Hiroyasu Komuro¹, Takuya Matsui¹, Yusuke Sugita¹, Ayako Demachi-Okamura¹, Daisuke Muraoka¹, Hiroto Takahara², Takeo Nakada², Noriaki Sakakura², Katsuhiko Masago³, Manami Miyai¹, Reina Nishida¹, Shin Shomura⁴, Yoshiki Shigematsu⁵, Shunzo Hatoaka⁵, Hajime Sasano⁶, Fumiaki Watanabe⁷, Katsutoshi Adachi⁷, Kazuya Fujinaga⁸, Shinji Kaneda⁹, Motoshi Takao⁹, Takashi Ohtsuka¹⁰, Rui Yamaguchi^{11,12}, Hiroaki Kuroda², Hirokazu Matsushita^{1,13}

¹Division of Translational Oncoimmunology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan

²Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

³Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

⁴Department of Thoracic Surgery, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan.

⁵Department of Respiratory Surgery, Ichinomiya Nishi Hospital, Ichinomiya, Japan

⁶Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Seto, Japan

⁷Department of Thoracic Surgery, Mie-chuo Medical Center, Tsu, Japan

⁸Department of Thoracic Surgery, Anjo Kosei Hospital, Anjo, Japan

⁹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

¹⁰Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹¹Division of Cancer System Biology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan

¹²Division of Cancer Informatics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

¹³Division of Cancer Immunogenomics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

【掲載雑誌】

The Journal for ImmunoTherapy of Cancer

問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター

腫瘍免疫制御 TR 分野

松下博和

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel: 052-762-6111 (内線 7010)

E-mail : h.matsushita@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課

虫鹿友規

Tel: 052-762-6111 (内線 2521)

Fax : 052-764-2963

E-mail : tmushika@aichi-cc.jp