
演題名：Galectin-9 を標的としたドライバー遺伝子変異・転座陽性肺癌の根治を目指す新規がん免疫療法

演者氏名：近藤孝憲

所属先：兵庫医科大学 医学部 呼吸器・血液内科学

・筆頭著者・共著者の氏名

近藤 孝憲 1)、南 俊行 1,2)、神取 恭史 1)、河村 直樹 1)、村上 美沙 1)、
清田 穰太郎 1)、徳田 麻佑子 1)、東山 友樹 1)、多田 陽郎 1)、柊木 芳樹 1,2)、
米田 和恵 1,2)、藤本 大智 1,2)、大搦 泰一郎 1,2)、三上 浩司 1,2)、
高橋 良 1,2)、栗林 康造 1,2)、木島 貴志 1,2)

・全著者の所属施設を記載

- 1) 兵庫医科大学 医学部 呼吸器・血液内科学
- 2) 兵庫医科大学 医学部 胸部腫瘍学特定講座

・抄録本文

【背景】ドライバー癌遺伝子変異／転座陽性肺癌に対する特異的阻害薬は高い奏効率と合併症の少なさにおいて肺癌治療の重要な一翼を担っている。しかし、治療抵抗性の細胞集団 drug-tolerant persisters (DTPs) が存在するため根治に至る事はなく、再発は必発である。一方、これら DTPs は数的には少数であるため、仮にこれら DTPs に有効な抗腫瘍免疫を惹起できれば、根治も可能と考える。腫瘍遺伝子変異量の少ないドライバー癌遺伝子変異／転座陽性肺癌については、抗 Programmed cell death-1 (PD-1) 抗体を用いた獲得免疫の活性化は効果が乏しいと推測され、自然免疫担当細胞である Natural killer (NK) 細胞を有効に利用することで DTPs の除去が可能か検証する事とした。

【方法】ドライバー遺伝子変異／転座陽性肺癌細胞として、Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌細胞と Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 転座陽性肺癌細胞をそれぞれ特異的小分子阻害薬に短期間および長期間暴露刺激し、免疫チェックポイント分子 (Immune checkpoint molecules: ICMs) の変化を解析した。DTPs や抗腫瘍薬耐性獲得細胞において強発現する ICM を制御する事で、NK 細胞の細胞障害活性が賦活化され、DTPs の根絶が可能かを解析した。

【結果】ドライバー遺伝子変異／転座陽性肺癌細胞における DTPs や獲得耐性細胞においては転写因子 interferon regulatory factor 1 の発現と核移行が亢進し、ICM の中でも Galectin-9 の発現が特に強く誘導されている事を見出した。Galectin-9 を遺伝学的にまたは阻害抗体によって抑制すると NK 細胞による DTPs や耐性獲得細胞に対する細胞障害活性が回復し、より少数の NK 細胞で DTPs の根絶が可能となった。以上の in vitro の結果から、Galectin-9 が DTPs に対して自然免疫による抗腫瘍免疫を惹起するのに有望な標的分子と考えた。現在、マウス皮下腫瘍モデルを用いて Galectin-9 の制御により in vivo でも自然免疫担当細胞によって DTPs の根絶が可能かを確認している。

【結論】ドライバー遺伝子変異／転座陽性肺癌の DTPs に対して自然免疫による抗腫瘍免疫を惹起しうる分子として Galectin-9 を同定した。