
演題名 肺神経内分泌腫瘍における神経伝達物質を介した DLL3-TCE の耐性機構の解明

演者氏名 深見朋世

所属先 近畿大学外科学呼吸器外科部門、国立がん研究センター研究所腫瘍免疫分野

深見朋世^{1,2}、野村幸太郎²、熊谷尚悟²、津谷康大¹、西川博嘉²

1. 近畿大学外科学呼吸器外科部門、2. 国立がん研究センター研究所腫瘍免疫分野

【背景】小細胞肺癌（SCLC）および大細胞神経内分泌癌（LCNEC）を含む肺神経内分泌腫瘍（NEC）は、免疫チェックポイント阻害薬（ICB）や DLL3 標的 T 細胞エンゲージャー（TCE）が有効な治療法として期待されている。しかし、多くの NEC 症例で DLL3 の高発現が認められるにもかかわらず、TCE 単独では十分な治療効果が得られないことが臨床上の大きな課題となっている。本研究では、NEC における ICB および TCE 耐性の分子基盤を解明し、新たな治療標的を探索すること目的とした。

【方法】NEC 患者検体を対象に、トランск립トーム解析、免疫プロファイリングを組み合わせたマルチオミクス解析を行った。さらにマウス NEC モデルを用いて、ICB および DLL3-TCE に対する治療応答性を評価し、腫瘍由来セロトニン（5-HT）および腫瘍関連マクロファージ（TAM）上の 5-HT 受容体 HTR7 の機能について、薬理学的阻害および遺伝学的ノックアウトを併用して検討した。

【結果】解析の結果、DLL3 高発現腫瘍ではセロトニン（5-HT）生合成経路の亢進が認められた。特に、5-HT 合成の律速酵素である TPH1 (Tryptophan Hydroxylase 1) の発現上昇が確認され、腫瘍内 5-HT 濃度の上昇と一致していた。TPH1 発現が高い腫瘍では、CD8⁺T 細胞の浸潤が乏しく、M2-TAM が豊富に存在する免疫抑制的腫瘍微小環境が形成されていた。さらに、T 細胞は HTR7 を発現しない一方で、M2-TAM は HTR7 を高発現しており、腫瘍由来 5-HT が HTR7 を介して M2-TAM の免疫抑制機能を増強することが示された。マウス NEC モデルでは、腫瘍由来の TPH1 の発現レベルが高いほど ICB および DLL3-TCE への治療効果が低下したが、5-HT 産生の抑制または M2-TAM 上 HTR7 の阻害により、これらの治療への感受性が顕著に回復した。

【結論】本研究により、NEC において TPH1 依存性の 5-HT 産生が M2-TAM を介した免疫抑制的腫瘍微小環境を形成し、ICB および DLL3-TCE に対する治療耐性を誘導することが明らかとなった。これらの知見は、M2-TAM における 5-HT-HTR7 軸を新たな治療標的として提示するものであり、DLL3 高発現 NEC 患者に対する ICB や DLL3-TCE と 5-HT/HTR7 阻害剤の併用療法という新しい治療戦略の可能性を示唆する。これにより、NEC における免疫治療抵抗性の克服に寄与し、今後のがん治療の発展に大きく貢献することが期待される。