

研究紹介

・ がん細胞の免疫逃避機構と EGFR ファミリーシグナルとの関連を明らかにする。

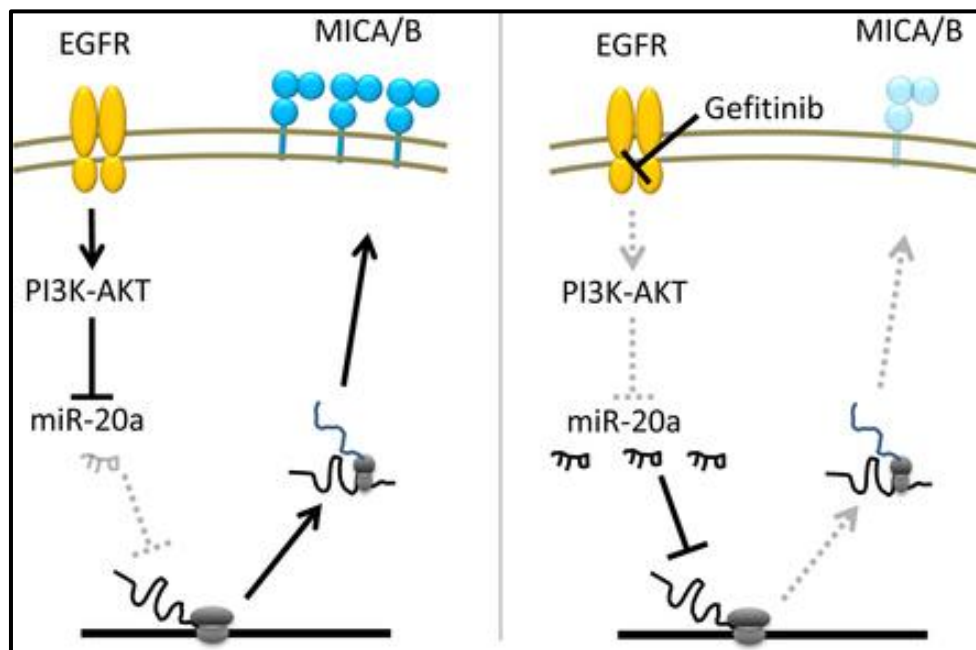
腫瘍免疫学の発展により、がんの進展への免疫逃避機構の関与が明らかとなりました。現在では、この仕組みを標的とした免疫チェックポイント阻害剤が開発され、臨床応用されています。しかし、その効果は限定的であり、治療効果を高める工夫について世界中で研究が進められています。

我々は免疫担当細胞のひとつである NK 細胞により認識される免疫チェックポイント分子の、腫瘍細胞での発現調節機構を解明すべく、研究を行っております。

これまでに、がん細胞内において、EGF ファミリーシグナルが NK 細胞により攻撃されるために必要な MICA/B、ULBP ならびに、NK 細胞、T 細胞による攻撃を減弱させる PD-L1 の発現に関与すること、および MICA/B や PD-L1 の発現の有無が、非小細胞肺癌手術症例における無再発生存率と関連することを報告してまいりました。

これまでの研究成果をもとに、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫細胞における免疫逃避機構の解明とその克服法の開発を目指しています。

EGFR/PI3K-AKT/miR20a を介した MICA/B 発現制御メカニズム



Okita R, et al. PLoS One, 2015.

進行中の臨床研究

受付番号 30-5: 悪性胸膜中皮腫、胸膜炎組織における免疫関連分子、EGFR ファミリー受容体の発現と局所浸潤リンパ球の検討

実施責任者 沖田 理貴

本研究に関連した主な研究業績

1. **Okita R**, Maeda A, Shimizu K, et al. Clinicopathological relevance of tumor expression of NK group 2 member D ligands in resected non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 10: 6805-6815, 2019.
2. **Okita R**, Maeda A, Shimizu K, et al. Effect of platinum-based chemotherapy on the expression of natural killer group 2 member D ligands, programmed cell death-1 ligand 1 and HLA class I in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 42: 839-848, 2019.
3. **Okita R**, Shimizu K, Nakata M. Epithelial-mesenchymal transition-induced metastasis could be a bait for natural killer cells. *J Thorac Dis* 2018. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.19 (Invited editorial).
4. **Okita R**, Maeda A, Shimizu K, et al. PD-L1 overexpression is partially regulated by EGFR/HER2 signaling and associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 66: 865-876, 2017.
5. **Okita R**, Yukawa T, Nojima Y, et al. MHC class I chain-related molecule A and B expression is upregulated by cisplatin and associated with good prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 65: 499-509, 2016.
6. **Okita R**, Wolf D, Yasuda K, et al. Contrasting effects of the cytotoxic anticancer drug gemcitabine and the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib on NK cell-mediated cytotoxicity via regulation of NKG2D ligand in non-small-cell lung cancer cells. *Plos One* 10 e0139809, 2015.
7. **Okita R**, Shimizu K, Nojima Y, et al. Lapatinib enhances trastuzumab- mediated antibody- dependent cellular cytotoxicity via upregulation of HER2 in malignant mesothelioma cells. *Oncol Rep* 34: 2864-2870, 2015.
8. Kiessling R, **Okita R**, Mougiakakos D, et al. Opposing consequences of signaling through EGF family members; escape from CTLs could be a bait for NK cells. *Oncoimmunology* 1: 1200-1, 2012. (Mini review)
9. **Okita R**, Mougiakakos D, Ando T, et al. HER2/HER3 signaling regulates NK cell-mediated cytotoxicity via MHC class I chain-related molecule A and B expression in human breast cancer cell lines. *J Immunol* 188: 2136-45, 2012.

共同研究者

Prof. Rolf Kiessling, Karolinska Institutet (Sweden).

<https://ki.se/en/onkpat/rolf-kiesslings-group>