

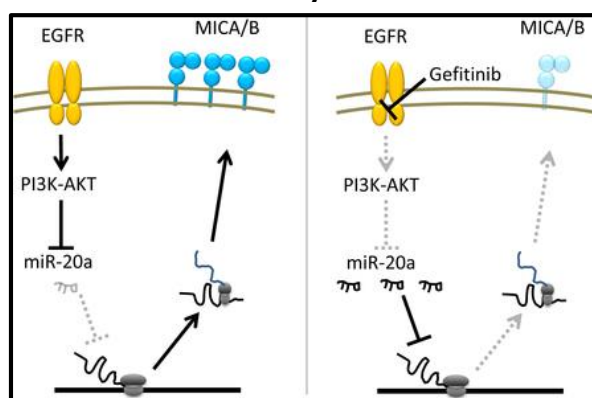
研究紹介

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、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臨床応用されていますが、その効果は限定的であり、治療効果を高めるための研究が、世界中で進められています。我々は、以下のテーマについて研究活動を行っております。

1. 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。

がん細胞がリンパ球から攻撃を受ける際の目印となる NK 細胞活性化リガンドならびに、リンパ球からの攻撃を回避する免疫チェックポイント分子の発現に、EGF ファミリーシグナルが関与することを報告してきました。特に悪性胸膜中皮腫の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 を介した MICA/B 発現制御メカニズム



Okita R, et al. PLoS One, 2015.

2. 悪性胸膜中皮腫の腫瘍微小環境と臨床病理学的因子との関連性の検討。

悪性胸膜中皮腫は従来型抗がん剤（殺細胞型抗腫瘍薬）の効果が乏しい腫瘍ですが、免疫チェックポイント阻害療法では 20-30%の奏効率を示し、本疾患の病勢進展には抗腫瘍免疫が大きく関わるということがわかりました。そこで、当院で診療を受けた悪性胸膜中皮腫患者さんから得られた血液、組織、胸水検体を用いて、治療効果予測因子を見出すべく、研究を行なっています。

実施責任者として遂行中の臨床研究

1. 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
2. 受付番号 2020-17: 胸水貯留例における胸水中サイトカイン、可溶性免疫チェックポイント分子の解析

本研究に関連した主な研究業績

1. **Okita R**, Kawamoto N, Okada M, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with PD-L1 expression in immune cells of patients with malignant pleural mesothelioma and predicts prognosis. *Sci Rep* 2023, DOI: 10.1038/s41598-023-31448-4.
2. **Okita R**, Mimura-Kimura Y, Kawamoto N, et al. Effects of tumor-infiltrating CD8+ T cells, PD1/PD-L1 axis, and expression patterns of HLA class I on the prognosis of patients with malignant pleural mesothelioma who underwent extra-pleural pneumonectomy. *Cancer Immunol Immunother* 2022, DOI: 10.1007/s00262-022-03292-4.
3. **Okita R**, Okada M, Inokawa H, et al. Prognostic values of preoperative C-reactive protein, albumin, and neutrophil ratios in patients with malignant pleural mesothelioma who underwent extrapleural pneumonectomy. *Surg Oncol* 2022, DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101813.
4. **Okita R**, Shimizu K, Nojima Y, et al. Tofacitinib overcomes IFNg-induced decrease in NK cell-mediated cytotoxicity via the regulation of immune-related molecules in LC-2/ad. *Thoracic Cancer* 12: 775-782, 2021.
5. **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.
6. **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.
7. **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).
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **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.

12. 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)
13. **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>