

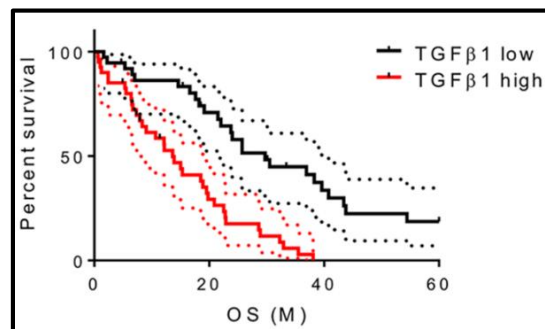
研究紹介：臨床研究部 病因・病態研究室

腫瘍免疫学の発展により、がんの進行における免疫逃避機構の関与が明らかとなっています。近年、この仕組みを標的とする免疫チェックポイント阻害薬が臨床応用されましたが、その効果は十分とは言えず、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。私たちは、呼吸器悪性腫瘍（肺癌・胸膜中皮腫など）の予後改善を目指して、以下のテーマで研究を進めています。

1. 肺癌・胸膜中皮腫患者さんの胸水に存在する液性因子（可溶性物質）の解析

これらの疾患では、しばしば胸水を伴います。胸水中には様々な液性因子（サイトカイン、可溶性免疫チェックポイント分子など）が含まれますが、胸水検査の治療への応用は進んでいません。そこで、胸水中の液性因子濃度を測定し、肺癌・胸膜中皮腫患者さんの予後予測や抗がん剤治療の効果予測につながる液性因子の探索に取り組んでいます。

1-1. 胸膜中皮腫患者胸水中の免疫抑制性サイトカイン TGF- β_1 濃度と生存率との関係



胸膜中皮腫患者さんの胸水において、TGF- β_1 高濃度は予後不良であることを明らかにしました。

Okita R, et al. Sci Rep, 2024.

1-2. 肺癌患者胸水中の免疫抑制性サイトカイン TGF- β_2 濃度と予後との関係（多変量解析）

Variable	HR	95% CI	p value
Age (per year)	0.995	0.971-1.020	0.710
Sex (male vs female)	0.608	0.314-1.175	0.139
cStage or ycStage (IVA vs IVB)	0.317	0.134-0.754	0.009*
Cancer type (NSCLC vs SCLC)	0.961	0.389-2.373	0.932
Pleural effusion cytology (class I-II vs III-V)	0.846	0.380-1.884	0.682
log10 TGF- β_2 (per log10 increase)	3.461	1.132-10.584	0.030*

*, p < 0.05.

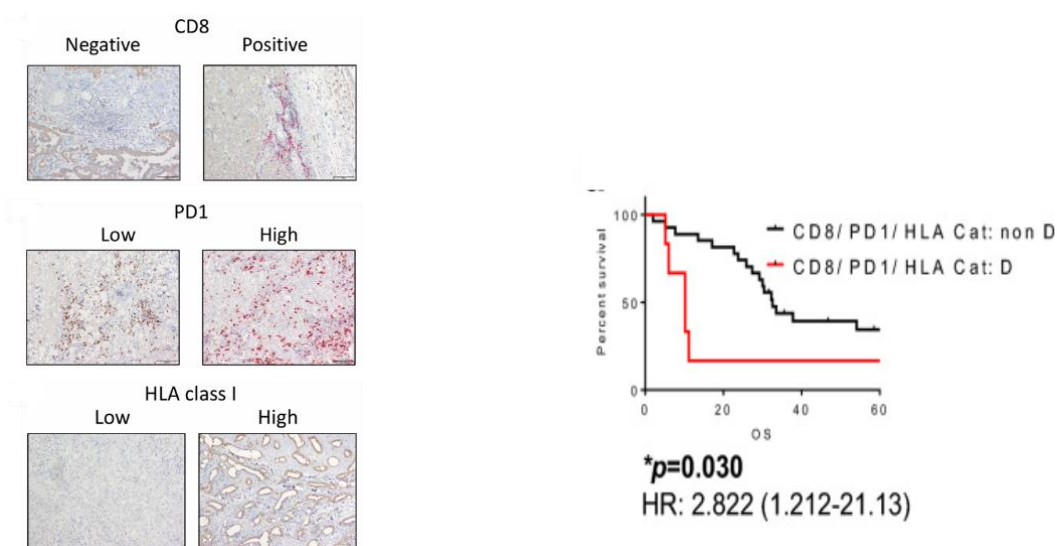
肺癌患者さんの胸水において、TGF- β_2 濃度が高いほど予後不良であることを明らかにしました。

Okita R, et al. Int J Lung Cancer 2026

2. 肺癌・胸膜中皮腫患者さんの組織検体を用いた腫瘍免疫微小環境の解析

これらの疾患において、免疫チェックポイント阻害薬単独での奏効率は 20-30%に留まり、治療耐性の克服が急務です。当院では、肺癌・胸膜中皮腫患者さんの組織検体について、腫瘍細胞や免疫細胞に特徴的に発現するタンパク質を解析し、予後予測や治療耐性予測に役立つ因子の探索を続けています。

2-1. 胸膜中皮腫組織中の CD8⁺T 細胞/PD1⁺リンパ球/腫瘍細胞 HLA class I 発現解析

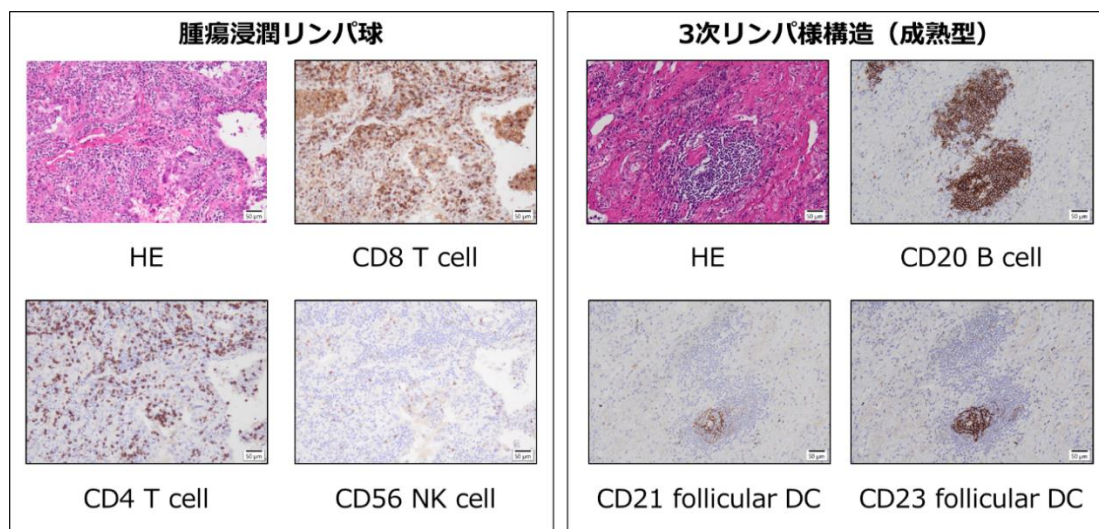


免疫組織化学法

CD8/PD1/HLA class I 解析による予後不良群の特定

Okita R, et al. Cancer Immunol Immunother 2023 より一部改変

2-2. 自然退縮を示したと考えられる肺癌症例の腫瘍免疫微小環境解析（症例報告）



自然退縮肺癌における 3 次リンパ様構造を評価した、我々の知る限り初めての症例報告です。

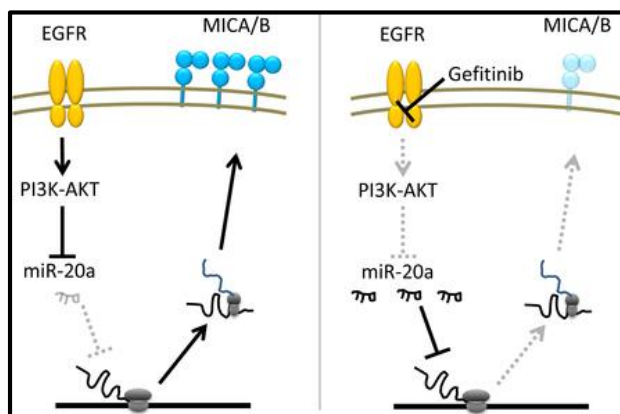
Okita R, et al. Int J Lung Cancer 2026 より一部改変

3. 腫瘍細胞における細胞内シグナル活性化と免疫逃避との関係性の解明

がん細胞の増殖に関わる HER ファミリー受容体（EGFR、HER2、HER3、HER4）を介した細胞内シグナルと、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および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機構、との関係を中心に研究に取り組んできました（J Immunol 2012, PLoS One 2015, 他）。

肺癌・胸膜中皮腫に特徴的な細胞内シグナルに着目し、細胞内シグナル活性化を介した免疫逃避機構の解明に取り組んでいます。最終目標は、免疫逃避を克服する新規治療法の開発です。

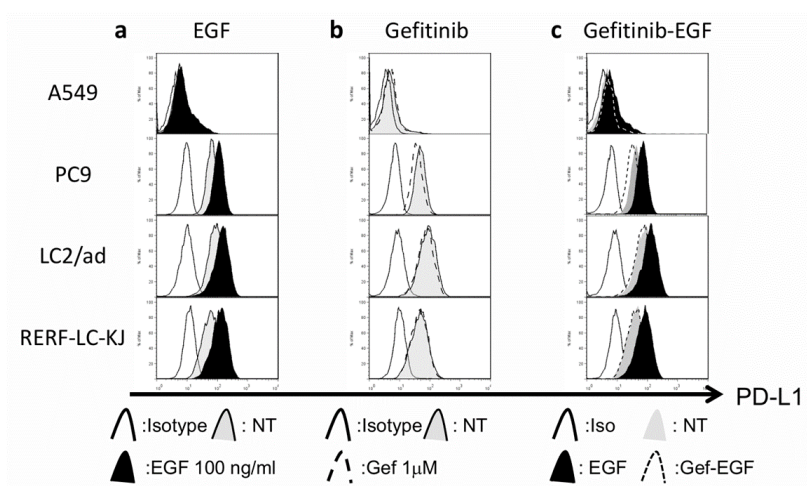
3-1. 肺癌細胞における EGFR/PI3K-AKT/miR-20a 経路を介した MICA/B 発現制御機構



EGFR シグナルを介した NK 細胞活性化リガンド MICA/B の発現制御機構を明らかにしました。

Okita R, et al. PLoS One, 2015.

3-2. 肺癌細胞における EGFR/ PI3K-AKT 経路を介した PD-L1 発現機構



EGFR シグナルを介した免疫チェックポイント分子 PD-L1 発現制御機構を明らかにしました。

Okita R, et al. Cancer Immunol Immunother 2017.

実施責任者として遂行中の臨床研究

施設内研究

1. 受付番号 30-5 : 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
3. 受付番号 2025-02 : 新たに改訂された TNM 分類第 9 版に基づく胸膜中皮腫の臨床病理学的因子の解析
4. 受付番号 2026-03 : 肺癌および胸膜中皮腫患者における胸水中炎症・栄養・免疫関連指標の臨床的意義に関する後方視的観察研究

国立病院機構共同臨床研究

1. H31-NHO（呼吸）-01 : 間質性肺疾患に合併した気胸症例における治療方針と治療成績の前向きリアルワールドデータ調査（**施設内研究責任者、症例集積終了**）
2. R6-EBM（癌呼）-01 : 肺癌術前の待機期間における炎症・免疫バランスの変化が術後の短期・長期予後にあたえる影響の評価（**施設内研究責任者、実施中**）
3. R7-EBM（癌呼）-02 : 胸膜中皮腫の胸水検体を用いて免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を事前予測可能な液性因子を探索する多施設前向き観察研究（**研究代表者、実施中**）

共同研究者

Prof. Rolf Kiessling, Karolinska Institutet, Sweden

<https://ki.se/en/people/rolf-kiessling>

主な論文（原著論文、論説）

1. **Okita R**, Mimura-Kimura Y, et al. Isoform-specific prognostic value of pleural effusion TGF- β_2 in patients with lung cancer. ***Int J Lung Cancer***, 2026. <https://doi.org/10.1016/j.ijlcan.2026.100056>.
2. **Okita R**. Beyond Sarcopenia: Body composition and outcomes after esophagectomy. ***Ann Surg Oncol***, 2026. doi: 10.1245/s10434-026-20048-x. (Editorial)
3. **Okita R**, Senoo T, et al. Characterizing soluble immune checkpoint molecules and TGF- $\beta_{1,2,3}$ in pleural effusion of malignant pleural mesothelioma. ***Sci Rep*** 14:15947,2024.
4. **Okita R**, Kawamoto N, 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** 13:5263,2023.

5. **Okita R**, Mimura-Kimura Y, 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** 72:865-879,2023.
6. **Okita R**, Shimizu K, 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.
7. **Okita R**, Maeda A, 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.
8. **Okita R**, Maeda A, 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, 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**, Shimizu K, et al. Lapatinib enhances trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity via upregulation of HER2 in malignant mesothelioma cells. **Oncol Rep** 34:2864-2870,2015.
11. **Okita R**, Wolf D, 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.
12. Kiessling R, **Okita R**, et al. Opposing consequences of signaling through EGF family members: Escape from CTLs could be a bait for NK cells. **Oncoimmunology** 1:1200-1201,2012. (Editorial)
13. **Okita R**, Mougiakakos D, 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.
14. **Okita R**, Yamaguchi Y, et al. Enhancement of lymphokine-activated killer cell induction using anti-CD25 and anti-CTLA-4 monoclonal antibodies. **Oncol Rep** 17:1429-35,2007.