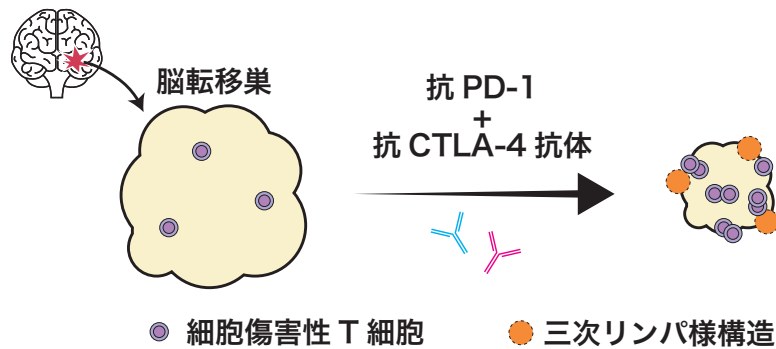


# 肺がん脳転移の「免疫の壁」を併用免疫療法が乗り越える可能性

## —脳転移の免疫抑制環境と免疫療法の作用を解明—

### 概要

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 細谷和貴医員（研究当時、現：同客員研究員／洛和会音羽病院 呼吸器内科 医員）、小笹裕晃講師、平井豊博教授らの研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞学 和氣弘明教授（兼：生理学研究所教授）らと共同で、非小細胞肺癌脳転移の免疫環境と免疫療法の効果を解析しました。抗 PD-1 抗体は非小細胞肺癌の標準治療の一つですが、脳転移では効果が限られることが報告されていました。本研究では、臨床情報、手術検体、マウス脳転移モデル、単一細胞 RNA シーケンスなどを組み合わせて解析しました。その結果、脳転移巣では CD8 陽性 T 細胞や三次リンパ様構造が少なく、免疫が働きにくい環境が形成されていました。マウスモデルでは、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用により CD8 陽性 T 細胞浸潤が増え、腫瘍の進展が抑制されました。さらに、三次リンパ様構造に類似した免疫細胞集簇が形成される可能性も示されました。本成果は新たな治療戦略の開発につながる可能性があります。本研究成果は、2026 年 7 月 7 日午前 10 時（ロンドン時間）に英国の国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。



**肺がん脳転移に対する抗 PD-1 + 抗 CTLA-4 抗体併用療法は、免疫抑制性の微小環境を覆すことで有効性を示す可能性がある**

図 1. 研究内容の概念図。非小細胞肺癌脳転移巣は細胞障害性 T 細胞浸潤・三次リンパ様構造形成が乏しい免疫抑制性の微小環境を有しているが、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用により免疫抑制性の微小環境を覆すことで有効性を示す可能性がある。作成：細谷 和貴

## 1. 背景

肺がんは世界的にがん死亡の主要な原因であり、その多くを非小細胞肺がん<sup>※1</sup>が占めます。治療薬の進歩により全身の病変の制御は改善しつつある一方で、脳転移<sup>※2</sup>は依然として大きな治療課題です。脳転移は、けいれん、麻痺、認知機能の低下などの神経症状を引き起こし、患者さんの生活の質と生命予後に重大な影響を及ぼします。

免疫チェックポイント阻害薬<sup>※3</sup>は、がん細胞に対する免疫応答を回復させる治療薬です。抗 PD-1 抗体<sup>※4</sup>は進行非小細胞肺がんでも広く使用されていますが、脳転移では十分な効果が得られない場合があります。その背景には、脳転移巣に免疫細胞が入り込みにくい、あるいは局所で十分に活性化されにくい可能性が考えられてきました。

一方、抗 CTLA-4 抗体<sup>※5</sup>は、T 細胞の活性化や腫瘍局所への免疫細胞の動員に関与すると考えられ、抗 PD-1 抗体との併用により抗腫瘍免疫を増強することが期待されています。しかし、非小細胞肺がんの脳転移において、抗 CTLA-4 抗体が脳転移巣の免疫微小環境をどのように変化させるのかは、十分には分かっていませんでした。

そこで研究グループは、非小細胞肺がん脳転移の免疫微小環境を多角的に解析し、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法が脳転移巣の免疫排除状態を改善するかどうかを検討しました。

## 2. 研究手法・成果

2-1. 非小細胞肺がん脳転移では CD8 陽性細胞障害性 T 細胞<sup>※6</sup> 浸潤と三次リンパ様構造形成<sup>※7</sup> が少ない  
研究グループは、非小細胞肺がん患者さんの原発巣と脳転移巣のペア検体、および公開トランスクリプトームデータを用いて、脳転移巣の免疫微小環境を解析しました。その結果、脳転移巣では原発巣と比べて、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞の浸潤が少なく（図 2）、免疫関連経路やケモカイン関連経路の発現も低下していました。また、リンパ球が局所に集まって抗腫瘍免疫応答を支える三次リンパ様構造も、脳転移巣では原発巣より少ないことが示されました。これらの結果から、肺がん脳転移巣では、がん細胞を攻撃する免疫細胞が腫瘍内に十分入り込めない「免疫排除型」の微小環境が形成されていると考えられます。

2-2. 脳転移を有する患者さんでは抗 PD-1 抗体単独療法の治療成績が不良である可能性がある

研究グループは、免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けた非小細胞肺がん患者さんの臨床経過を後方視的に解析しました。その結果、抗 PD-1 抗体単独療法を受けた患者さんでは、治療開始時に脳転移を有する場合の無増悪生存期間が、脳転移を有しない場合より短いことが分かりました。一方、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法を受けた患者さんでは、治療開始時の脳転移の有無による無増悪生存期間の明らかな差は認められませんでした。また、頭蓋内病変の病勢制御率は、抗 PD-1 抗体単独療法よりも併用療法で高い傾向を示しました。ただし、本解析は単施設の後方視的研究であり、症例数や患者背景に制約があります。臨床的な有効性を結論づけるには、前向き臨床試験による検証が必要です。

2-3. マウス脳転移モデルで、併用療法が腫瘍進展を抑制した

次に研究グループは、免疫機能が正常なマウスに、同じマウス系統由来の肺腺がん細胞を経内頸動脈的に移植し、肺がん脳転移モデルを作製しました。このモデルでは、脳転移巣における CD8 陽性 T 細胞の浸潤が原発肺腫瘍より少なく、ヒトの脳転移でみられた免疫排除型の特徴を再現していました。このモデルに抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体、または両者の併用療法を行ったところ、それぞれの単独療法の効果は限定的でした。一方、併用療法では脳転移巣の腫瘍増殖が抑えられ、生存期間も延長しました。

#### 2-4. 併用療法は CD8 陽性 T 細胞の浸潤と細胞傷害機能を高める

併用療法が脳転移巣の免疫環境をどのように変化させるのかを調べるため、単一細胞 RNA シーケンス<sup>※8</sup>、フローサイトメトリー、免疫蛍光染色を行いました。その結果、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法により、脳転移巣における T 細胞、とくに CD8 陽性 T 細胞の割合が増加しました (図 3)。これらの CD8 陽性 T 細胞では、インターフェロン応答、T 細胞活性化、細胞傷害性に関連する遺伝子の発現が高まり、蛋白レベルでも、細胞障害性を示唆する PD-1 陰性 Granzyme B 陽性細胞の割合が増えていました。さらに、CD8 陽性 T 細胞を除去すると、併用療法による腫瘍抑制効果と生存期間の延長効果はいずれも失われました。この結果は、併用療法の効果が CD8 陽性 T 細胞に依存していることを示しています。

#### 2-5. 併用療法により三次リンパ様構造に類似した免疫細胞集簇が形成される可能性

三次リンパ様構造は、慢性炎症やがんの組織内に形成されるリンパ組織様の構造で、B 細胞、T 細胞、樹状細胞などが集まり、局所の免疫応答を支える場と考えられています。本研究では、非小細胞肺がんの脳転移巣ではこの構造が少ないことが分かりました。一方、マウス脳転移モデルに抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体を併用すると、濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞様の細胞が増加し、治療に反応した脳転移巣では、T 細胞、B 細胞、樹状細胞を含む三次リンパ様構造に類似した細胞の集まりが観察されました。この結果は、併用療法が単に CD8 陽性 T 細胞を増やすだけでなく、脳転移巣の局所免疫応答をより組織化された状態へ変化させる可能性を示しています。

### 3. 波及効果、今後の予定

本研究は、肺がん脳転移が免疫細胞の乏しい「免疫排除型」の微小環境を形成し、それが抗 PD-1 抗体単独療法への抵抗性に関与する可能性を示しました。また、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用により、CD8 陽性 T 細胞の浸潤と機能が高まり、三次リンパ様構造に類似した局所免疫応答が誘導される可能性を明らかにしました。今後は、非小細胞肺がん脳転移の患者さんにおける併用免疫療法の有効性を、前向き臨床試験で検証する必要があります。あわせて、どの患者さんが併用療法の恩恵を受けやすいのかを予測するバイオマーカーの探索も重要です。さらに、三次リンパ様構造の形成や成熟を促す治療戦略を組み合わせることで、脳転移巣をより免疫療法に反応しやすい状態へ変える、新たな治療開発が期待されます。

ただし、本研究の臨床解析は後方視的研究であり、併用療法の有効性を直ちに臨床的に結論づけるものではありません。また、マウスモデルで得られた結果がそのままヒトに当てはまるとは限らないため、慎重な臨床的検証が必要です。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学、名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞学などの共同研究として実施されました。

本研究は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、科学技術振興機構 (JST) 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JST SPRING、課題番号: JPMJSP2110)、および日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (課題番号: 23KJ1264、22KJ2024、23K15186、23K07599、26K19306) の支援を受けて実施されました。

### <用語解説>

※1 非小細胞肺癌：肺癌は、気管支や肺の細胞から発生するがんです。非小細胞肺癌は肺癌の主要な病型で、肺腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんなどを含みます。進行例では薬物療法が治療の中心となります。

※2 脳転移：肺癌など脳以外の臓器に発生したがんが、血流などを介して脳に広がり、脳内で増殖する状態です。神経症状や生活の質の低下を来し、治療上の重要な課題となります。

※3 免疫チェックポイント阻害薬：がん細胞に対する免疫応答にブレーキをかけている仕組みを解除し、T細胞などの免疫細胞ががんを攻撃しやすくする薬剤です。抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体などがあります。

※4 抗PD-1抗体：T細胞上のPD-1という分子を標的とする免疫チェックポイント阻害薬です。T細胞の疲弊状態を解除し、抗腫瘍免疫を回復させることを目的に使用されます。

※5 抗CTLA-4抗体：T細胞の活性化を調節するCTLA-4という分子を標的とする免疫チェックポイント阻害薬です。抗PD-1抗体とは異なる仕組みで免疫応答を増強すると考えられています。

※6 CD8陽性細胞傷害性T細胞：がん細胞やウイルス感染細胞を直接攻撃するT細胞の一種です。本研究では、脳転移に対する併用免疫療法の効果に必須の細胞であることが示されました。

※7 三次リンパ様構造：慢性炎症やがんの組織内に形成されるリンパ組織様の構造です。B細胞、T細胞、樹状細胞などが集まり、局所で免疫応答を支える場になると考えられています。

※8 単一細胞RNAシーケンス：1個1個の細胞について、どの遺伝子がどの程度働いているかを網羅的に調べる技術です。複雑な腫瘍微小環境を細胞の種類ごとに解析するために用いられます。

### <研究者のコメント>

脳転移を伴う肺癌患者さんの診療を通じて、既存治療の限界を痛感してきました。本研究では、多くの患者さんからご提供いただいた検体や臨床情報を基に、脳転移巣の免疫環境の一端を明らかにしました。ご協力くださった患者さんにご家族に深く感謝申し上げます。今後も本研究で得られた知見をさらに発展させ、肺癌診療の進歩と、患者さん一人ひとりにより良い治療を届けることに貢献してまいります。(細谷 和貴、小笹 裕晃)

### <論文タイトルと著者>

タイトル：Anti-PD-1 Plus Anti-CTLA-4 Blockade Overcomes Immune Exclusion in NSCLC Brain Metastases by Enhancing CD8+ T Cell Responses and Promoting Tertiary Lymphoid Structure Formation

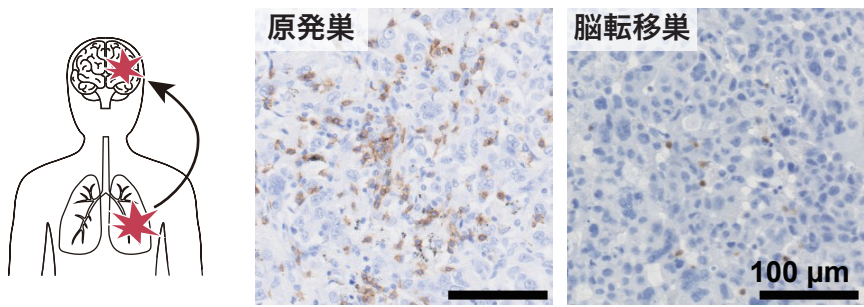
著者：細谷 和貴、小笹 裕晃、辻 貴宏、大井 昌寛、島 佑介、住永 圭一郎、橋本 健太郎、吉田 寛、船造 智子、味水 瞳、野溝 岳、吉田 博徳、桂川 広幸、辻 賢太郎、佐野 徳隆、高田 茂樹、峰晴 陽平、西川 滋人、毛受 暁史、吉澤 明彦、荒川 芳輝、和氣 弘明、平井 豊博

掲載誌：Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-026-74782-7

<参考図表>

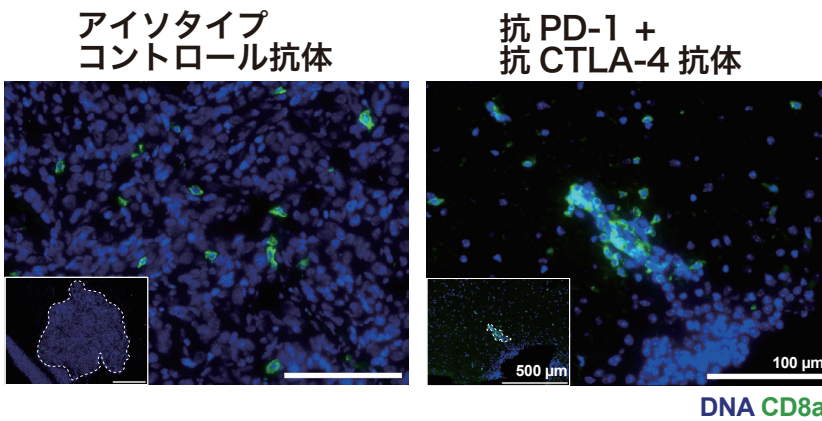
図 2. 臨床ペア検体を用いた、原発巣と脳転移巣における CD8 陽性 T 細胞浸潤の比較



肺がん脳転移巣は、  
肺原発巣に比べて CD8 陽性 T 細胞の浸潤が乏しい

CD8a

図 3. マウス脳転移モデルの各治療群における、CD8 陽性 T 細胞浸潤の比較



抗 PD-1+ 抗 CTLA-4 抗体併用療法は、  
脳転移巣への CD8 陽性 T 細胞浸潤を増加させる

DNA CD8a