

令和元年6月21日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10579

研究課題名(和文) T細胞不活化経路をターゲットとする大腸癌肝転移の新規免疫療法の開発

研究課題名(英文) Research of new immunotherapy for colorectal liver metastasis using T-cell negative pathway

研究代表者

北東 大督 (Hokuto, Daisuke)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70526821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々はT細胞不活化経路の一つであるHVEM-BTLA経路に着目し、大腸癌肝転移のHVEMの強発現が独立した予後不良因子であることを発見した。さらに、HVEMが強発現した肝転移では腫瘍内浸潤リンパ球が有意に減少していることを発見した。また原発巣と肝転移のHVEM発現が同時性肝転移では有意に相関しているのに対し、異時性肝転移では相関していないことを発見した。これらの発見はこれまでに報告がなく、今後の腫瘍のHVEM発現をターゲットとした治療の開発に非常に有益な情報であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌肝転移は大腸癌の予後に最も影響を与える転移であり、その制御は重要である。肝切除により治癒する場合もあるが、切除不能の場合は化学療法がおこなわれる。しかし、化学療法の効果は限定的であり、さらなる治療の開発が求められている。本研究により、大腸癌肝転移に対してHVEMをターゲットとした免疫療法の効果が期待されることが判明した。この結果はこれまでに報告されておらず、非常に意義のある研究と思われた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the clinical significance of HVEM expression in human colorectal liver metastasis (CRLM). We examined the cases of 104 patients with CRLM who underwent curative liver resection at Nara Medical University between 2000 and 2014. High HVEM expression was observed in 49 patients (47.1%) with CRLM. HVEM expression was not associated with age, gender, the administration of preoperative chemotherapy, tumor size, the number of tumors, or histological differentiation. The high HVEM group exhibited significantly worse overall survival (OS) than the low HVEM group ($P=0.002$). Multivariate analysis revealed that high HVEM expression in CRLM is an independent poor prognostic factor for OS (HR: 3.35, 95%CI: 1.41-7.93, $P=0.006$). The numbers of tumor-infiltrating CD8+ and CD45RO+ T cells were significantly lower in the high HVEM group than in the low HVEM group. Conclusions. Tumor HVEM expression might play a critical role in CRLM.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌肝転移 免疫療法 T細胞不活化経路

1. 研究開始当初の背景

大腸癌肝転移は大腸癌の予後に大きな影響を与え、その制御は重要である。根治的治療は肝切除であるが、肝切除ができる症例は限られている。肝切除ができない場合は化学療法が治療の中心となるが、いまだその効果は限定的である。さらなる治療効果の向上のため免疫治療の選択肢がある。近年、癌免疫療法のターゲットの1つとしてT細胞不活化経路が着目されている。T細胞不活化経路は免疫応答の終息、恒常性の維持、過剰免疫の抑制など生体にとって極めて重要な機能を有している反面、腫瘍の免疫回避機構との関連が確認されている。その機序は腫瘍にT細胞を不活化する因子が発現すると宿主の腫瘍免疫が抑制され、腫瘍の進展が促進されるというものである。T細胞不活化経路の阻害により抗腫瘍効果が得られることは、臨床試験でも示された。PD-L/PD-1経路をターゲットとした抗PD-1抗体は、すでに胃癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、悪性黒色腫などで臨床応用されている。また、B7/CTLA-4経路をターゲットとした抗CTLA-4抗体による癌免疫治療も腎細胞癌、悪性黒色腫に臨床応用されている。しかし、これらの治療が適応となる癌腫が限られている。近年ではマイクロサテライト不安定性を有する腫瘍では免疫治療薬の一つであるペンブロリズマブが使用可能となったが、使用できる確率は低い。よってさらなる有効な免疫療法の開発が求められている。

2. 研究の目的

我々はT細胞不活化経路の一つであるHVEM/BTLA, CD160経路に着目し、腫瘍免疫における同経路の意義について研究を続けてきた。これまで腫瘍のHVEM高発現が、肝臓癌、大腸癌、食道癌における外科的切除後の予後不良因子であり、腫瘍内浸潤リンパ球が低下していることを英文誌に報告してきた。本研究の目的は、大腸癌肝転移とHVEM発現との関連を検討し、HVEM/BTLA, CD160経路をターゲットとした大腸癌肝転移の免疫療法の実現可能性について検討することである。

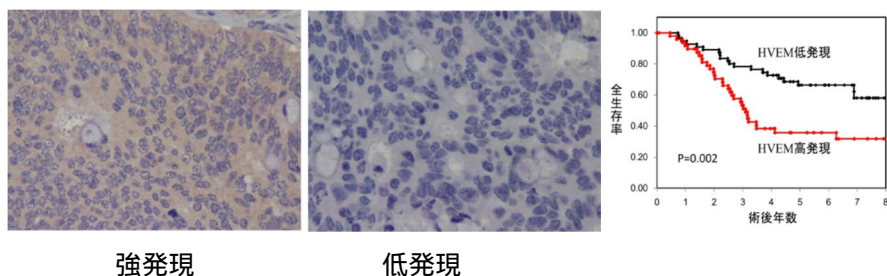
3. 研究の方法

奈良県立医科大学で大腸癌肝転移に対し肝切除を施行した104症例の切除標本を用いて検討を行った。肝転移標本の免疫染色を行いHVEM発現、腫瘍内浸潤リンパ球の検討を行った。また、肝転移を有する原発巣の免疫染色も行い、肝転移巣との対比を行った。

4. 研究成果

(1) 大腸癌肝転移のHVEM発現の検討

104例の大腸癌肝転移切除症例の検討を行ったところ、49例が高発現、55例が低発現であった。強発現は低発現よりも有意に肝切除後の予後が不良であった。このことから、大腸癌肝転移のHVEM発現が大腸癌肝転移の肝切除後の予後に大きな影響を与えていることが考えられた。これまでに同様の報告はなく、貴重な発見であったと考えられる。



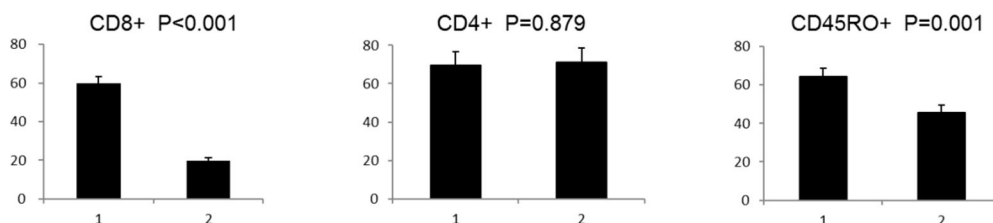
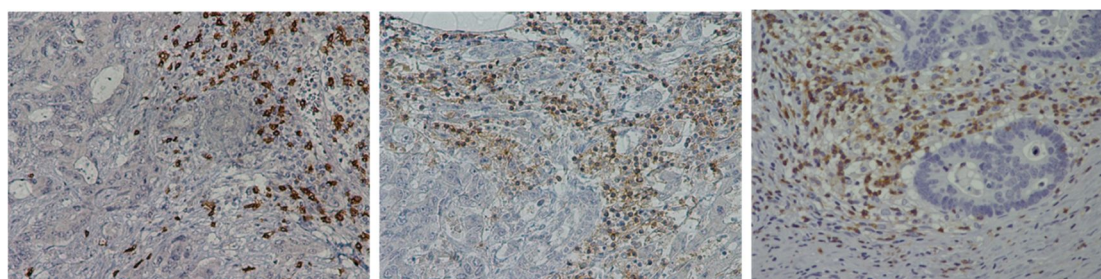
(2) 大腸癌肝転移の肝切除後の予後に関する多変量解析

当院の肝切除のデータから臨床病理学的因子で肝切除後の予後と相関する因子を検討したところ、年齢70歳以上、肝外転移の存在、肝転移個数5個以上、CEA (carcinoembryonic antigen) :20ng/dl以上、CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9:100 U/ml以上、原発巣リンパ節転移：N2-3、およびHVEM高発現が抽出された。これらの因子で多変量解析を行ったところ、大腸癌肝転移のHVEM高発現は、年齢70歳以上、肝転移個数5個以上とともに大腸癌肝転移切除後の独立した予後不良因子であった(P=0.002)。腫瘍マーカーや腫瘍個数に関わらず、独立した予後不良因子であったことの意義は大きいと考えられた。

(3) 大腸癌肝転移のHVEM発現と腫瘍内浸潤リンパ球の検討

肝転移にHVEMが発現することで腫瘍内へのT細胞の侵入を阻害している可能性があり、その検証のため腫瘍内浸潤リンパ球の免疫染色を施行した。

その結果、CD8陽性T細胞、CD45RO陽性T細胞において腫瘍内浸潤リンパ球はHVEMが高発現した大腸癌肝転移で有意に減少していた。このことは大腸癌肝転移の腫瘍細胞にHVEMが発現することで、T細胞に対してnegativeな信号を発信し、腫瘍内への遊走を阻止している可能性が示唆された。



(4) 原発巣のHVEM発現と肝転移巣のHVEM発現の関連の検討

これまでに我々は大腸癌の原発巣のHVEM発現は原発巣切除後の独立した予後不良因子であることを報告した。本検討では原発巣と肝転移巣のHVEM発現に相関があるかどうかを検討した。その結果、同時性肝転移では原発巣と肝転移巣が有意に相関していた。一方、異時性肝転移では相関は認めなかった。一般的に同時性肝転移は異時性肝転移よりも予後不良であり、これらの生物学的悪性度を考えるうえで興味深い結果が得られた。

5. 主な発表論文等

Daisuke Hokuto, Takeo Nomi, Masayuki Sho, et.al, Risk factors for unresectable recurrence after up-front surgery for colorectal liver metastases, 査読あり, World journal of surgery, 2018 Mar;42(3):884-891. doi: 10.1007/s00268-017-4195-0

Yoshiyuki Sasaki, **Daisuke Hokuto**, Takeo Nomi, et.al, Significance of herpesvirus entry mediator expression in human colorectal liver metastasis, 査読あり, Annals of surgical oncology, in press.

北東大督 他、大腸癌肝転移の治療方針、査読なし、2019年6月、消化器外科