

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03734

研究課題名(和文) 難治性消化器癌に対する治療抵抗性克服による新規集学的免疫治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of multimodal immunotherapeutic strategy for refractory gastrointestinal cancer

研究代表者

庄 雅之 (SHO, MASAYUKI)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：50364063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌等の難治性消化器癌において治療抵抗性に関わる因子の解析を進めた。結果、腫瘍細胞のCD200発現が、術前治療を行った場合には非施行例に比較して有意に高値であり、高発現群の予後は不良であることを見出した。またそれらは腫瘍内浸潤T細胞とも有意な逆相関が認められ、CD200は広く消化器癌の宿主免疫機構において、治療抵抗性に関わる重要な因子であるものと考えられた。したがって、バイオマーカーとなるとともに治療標的分子としても有用であると考えられた。また、Patient-Derived Xenograft Mouse Model作成に取り組み、実際の膵癌手術標本からのin vivoモデル樹立に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌等の難治性消化器癌では、化学療法が急速に進歩する今日においては、治療期間が長期化することと相まって、治療抵抗性獲得が大きな臨床課題となってきた。今回CD200が治療抵抗性獲得機構の機序の一つとして明らかとなった。今後CD200が治療抵抗性のバイオマーカーとなり、CD200標的治療が実現すれば、現行の癌治療成績は飛躍的に改善する可能性がある。さらに癌患者特異的に作成するin vivoモデルは真の個別化治療の推進につながる可能性もあり、特に治療抵抗性を示す癌患者にとっては意義が大きいものと思われる。盲目的に行う一元的な癌治療の回避は、医療経済に及ぼす影響も大きいものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed factors associated with treatment resistance in refractory gastrointestinal cancers such as pancreatic cancer. We found that CD200 expression in tumor cells was significantly higher in patients treated with preoperative therapy than in those not treated preoperatively. Furthermore, we also found that the prognosis of the high CD200 expression group was poorer than that of the low expression group. The results also showed a significant inverse correlation with infiltrating T cells including CD4, CD8, and CD45RO. Taken together, data suggest that CD200 is an important factor in the host immune system of various gastrointestinal cancers, and plays a critical role in treatment resistance. Therefore, CD200 may be useful as a therapeutic target molecule as well as biomarker. In addition, we succeeded in establishing a patient-derived xenograft mouse in vivo model from actual pancreatic cancer surgical specimens, which could be a useful therapeutic tool in the future.

研究分野：消化器外科

キーワード：難治性消化器癌 免疫治療 放射線治療 治療抵抗性 CD200

1. 研究開始当初の背景

癌治療の進歩により消化器癌の予後は改善しつつあるが、未だに膵癌、胆道癌、食道癌等の消化器癌では、既存治療にしばしば抵抗性を示し予後は不良である。また、一般的には5年生存率の高い胃癌、大腸癌等でも術後再発・進行癌においては、一時的に治療による腫瘍縮小が認められたとしても根治に至ることや治療効果が長時間持続することは稀である。実際、日々の臨床では、化学療法や放射線治療が一旦は顕著に奏効したにもかかわらず、突然腫瘍が再増大、再燃することをしばしば経験する。つまり既存治療に対する治療抵抗性および抵抗性獲得が難治性消化器癌の一つの大きな特徴といえる。一方、免疫チェックポイント PD-1 阻害による免疫療法は癌治療に大きなパラダイムシフトを起こした。特に、マイクロサテライト不安定陽性腫瘍 (MSI-H) には PD-1 阻害が著効することが報告されたが、各消化器癌において MSI-H はわずか 1~8% であり、その効果はごく一部に限定されると予想される。さらに抗腫瘍効果を高めるために、一部に免疫治療/化学療法の併用療法が試みられ一定の効果が報告されているが、それらの臨床効果は现阶段ではわずかである。免疫治療を進展させ、生存率の低い膵癌、食道癌や再発・進行の胃癌、大腸癌といった難治性消化器癌に対して、治療成績を飛躍的に伸ばすためには、従来とは異なる新たな概念に基づく集学的治療戦略が必要であることは明らかである。我々は独自の研究結果から、免疫チェックポイント分子である CD200 がヒト膵癌において、腫瘍免疫に関わるだけでなく、化学放射線療法の治療耐性にも関わる極めてユニークな分子である可能性を見出していた。本研究では、CD200/CD200R 経路を既存治療と併用で特異的に阻害すれば、癌に対する免疫経路を賦活化することに併せて治療抵抗性獲得機構を制御することができ、放射線、化学療法と免疫療法の各々の抗腫瘍効果を最大限に引き出すことが実現し、根治性を飛躍的に高めた集学的癌免疫治療戦略を構築できるのではないかと着想していた。

2. 研究の目的

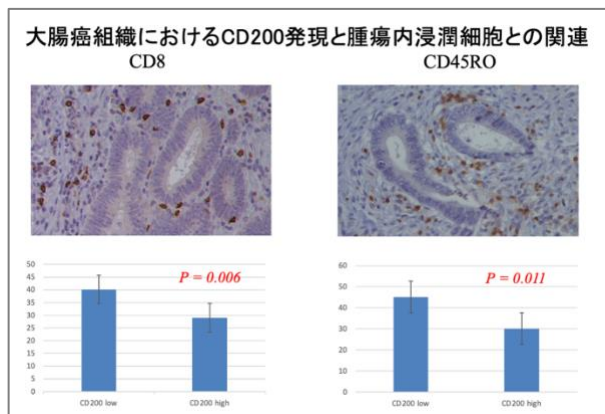
本研究では、新規免疫チェックポイント CD200 の腫瘍免疫と治療抵抗性に関わる可能性に着目し、新たな集学的癌免疫治療法の理論的根拠の構築を行い、臨床試験開始に向けて手術標本から得られた腫瘍組織を用いた実験的・前臨床検証を行うことを目指して *in vivo* モデルの確立を目的とした。これらの結果をもとに新たな集学的免疫治療戦略を構築することを最終目標とした。

3. 研究の方法

- (1) 教室で経験した食道癌、胆道癌、胃癌、大腸癌、原発性/転移性肝癌等の切除標本を用いて、免疫組織染色により CD200 発現と臨床病理的因子、再発・予後との関連を検討した。さらに CD200 発現と CD45RO 陽性メモリー T 細胞を含む各種腫瘍内浸潤免疫担当細胞との関連を免疫染色にて分析した。
- (2) さらに、切除標本から得られた癌組織を単離培養し、免疫不全マウスに皮下接種して、継体培養することで *in vivo* モデルの確立を目指した。

4. 研究成果

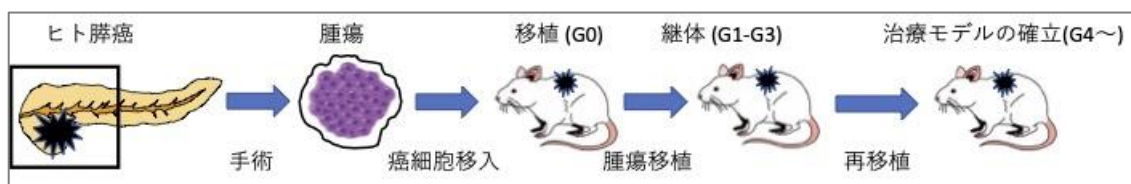
(1) 教室で経験した消化器癌切除症例を用いて、腫瘍細胞 CD200 発現について免疫組織染色を行い、客観的評価を行った上で臨床病理学的因子および予後との関連性について検討を行った。多くの



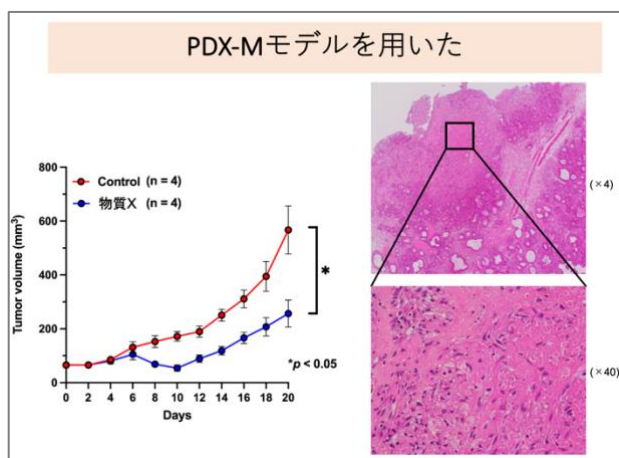
癌腫で普遍的に概ね一致した結果を得た。すなわち、術前治療施行例では非施行例に比して、有意に CD200 発現が高く、また CD200 発現陽性群の予後は陰性群に比して有意に不良であった。また、CD4、CD8、CD45RO 陽性腫瘍浸潤 T 細胞 (TIL) は、CD200 陽性群で陰性群に比して、いずれも有意に少なかった (図)。以上から様々な消化器癌において CD200 は宿主免疫回避機構に影響し、さらには術前治療等による治療抵抗性に関わることが示唆され、CD200 が新たな消化器癌治療におけるバイオマーカーとなるとともに治療標

的分子としても有用である可能性を確認し得た。

(2) さらに将来の個別化医療の実現に向けて、Patient-Derived Xenograft mouse Model (PDX-M)の作成に取り組み、樹立に成功した。手術時の切除標本から単離した膵癌組織をヌードマウスの皮下に移植し、数世代にわたる継代を重ねて、膵癌組織再構成系を作成し得た(図)。この腫瘍は組織学的にも元腫瘍と類似し、腫瘍としての増殖率も変わらずに維持し得ることを確認できた。



実際にこの PDX-M モデルを用いて、抗腫瘍効果を示す物質 X を投与する治療実験を行い、前臨床モデルとしての有用性を確認した(図)。本モデルでは同時に有害事象の検討をできることも確認した。



今後は各患者から単離した腫瘍組織を *in vivo* の生体反応を伴う場において、各薬剤の抗腫瘍効果を検証でき、同時に血液毒性、臓器毒性に代表される特異的有害事象をリアルタイムに検知することが可能になると予想できる。既にモデルとしての再現性の確認は終了しており、我々独自に比較的容易に用いることのできるモデルとして確立し得たと考えている。したがって、本モデルを用いれば、既存薬剤のみならず、今後開発が期待できる新規薬剤についても個別の検証が可能となり、真の個別化医療の推進に貢献できると推測できる。

【今後の研究計画・展望】

今後は当初の研究計画において想定していた一部の未実施となっている事項を含めて、新たな免疫分子との相関、関連性の解明や CD200 阻害と免疫治療や化学療法、さらには放射線治療との併用療法の相乗効果の検討を慎重にすすめていく予定である。また実臨床での個別化医療システム構築を目指して、引き続き本研究を継続していく予定である。また、将来的には医療経済への貢献に寄与し、創薬にも繋げていくことを目指していきたい。

引用文献

1. Clinical Importance of CD200 Expression in Colorectal Liver Metastasis. Matsuo Y, Sho M, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Kamitani N, Nakamura K, Iwasa Y. Ann Surg Oncol. 2021;28(9):5362-5372. doi: 10.1245/s10434-020-09471-w.
2. Preclinical evaluation of pentagamavunone-1 as monotherapy and combination therapy for pancreatic cancer in multiple xenograft models. Kamitani N, Nakamae I, Yoneda-Kato N, Kato JY, Sho M. Sci Rep. 2022 Dec 27;12(1):22419. doi: 10.1038/s41598-022-26863-y.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuo Yasuko, Sho Masayuki, Nomi Takeo, Hokuto Daisuke, Yoshikawa Takahiro, Kamitani Naoki, Nakamura Kota, Iwasa Yosuke	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical Importance of CD200 Expression in Colorectal Liver Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 5362 ~ 5372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-020-09471-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki Toshihide, Nishiwada Satoshi, Nakagawa Kenji, Nagai Minako, Terai Taichi, Hokuto Daisuke, Yasuda Satoshi, Matsuo Yasuko, Doi Shunsuke, Sho Masayuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Integrative analysis identifies activated anti-tumor immune microenvironment in lung metastasis of pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 948 ~ 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02131-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishiwada Satoshi, Cui Ya, Sho Masayuki, Jun Eunsung, Akahori Takahiro, Nakamura Kota, Sonohara Fuminori, Yamada Suguru, Fujii Tsutomu, Han In Woong, Tsai Susan, Koderu Yasuhiro, Park Joon Oh, Von Hoff Daniel, Kim Song Cheol, Li Wei, Goel Ajay	4. 巻 276
2. 論文標題 Transcriptomic Profiling Identifies an Exosomal microRNA Signature for Predicting Recurrence Following Surgery in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 876-885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000004993	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Daisuke, Sato Sohei, Ishida Mitsuaki, Nakagawa Kenji, Kotsuka Masaya, Takagi Tadataka, Ryota Hironori, Terai Taichi, Sakaguchi Tatsuma, Nagai Minako, Yamaki So, Akahori Takahiro, Yamamoto Tomohisa, Sekimoto Mitsugu, Sho Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Does direct invasion of peripancreatic lymph nodes impact survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? A retrospective dual-center study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 884 ~ 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2021.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Yasuyuki, Nishiwada Satoshi, Yamamura Kensuke, Sho Masayuki, Baba Hideo, Takayama Tetsuji, Goel Ajay	4. 巻 146
2. 論文標題 Identification of laminin 2 as a prognostic and predictive biomarker for determining response to gemcitabine-based therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 125 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2020.12.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Kota, Sho Masayuki, Akahori Takahiro, Nishiwada Satoshi, Kunishige Tomohiro, Nakagawa Kenji, Nagai Minako, Takagi Tadataka, Terai Taichi, Ikeda Naoya	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical relevance of CD70 expression in resected pancreatic cancer: Prognostic value and therapeutic potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 573 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2021.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Yasuyuki, Nishiwada Satoshi, Yamamura Kensuke, Sho Masayuki, Baba Hideo, Takayama Tetsuji, Goel Ajay	4. 巻 146
2. 論文標題 Identification of laminin 2 as a prognostic and predictive biomarker for determining response to gemcitabine-based therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 125 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2020.12.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minako Nagai, Kota Nakamura, Taichi Terai, Yuichiro Kohara, Satoshi Yasuda, Yasuko Matsuo, Shunsuke Doi, Takeshi Sakata, Masayuki Sho	4. 巻 23
2. 論文標題 Significance of multiple tumor markers measurements in conversion surgery for unresectable locally advanced pancreatic cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2023.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imazu Yuki, Matsuo Yasuko, Hokuto Daisuke, Yasuda Satoshi, Yoshikawa Takahiro, Kamitani Naoki, Yoshida Chieko, Sasaki Toshihide, Sho Masayuki	4. 巻 408
2. 論文標題 Distinct role of tumor-infiltrating lymphocytes between synchronous and metachronous colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-023-02815-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamitani Naoki, Nakamae Ikuko, Yoneda-Kato Noriko, Kato Jun-ya, Sho Masayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Preclinical evaluation of pentagamavunone-1 as monotherapy and combination therapy for pancreatic cancer in multiple xenograft models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-26863-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiwada Satoshi, Shimura Tadanobu, Yamamura Kensuke, Nakagawa Kenji, Nagai Minako, Nakamura Kota, Terai Taichi, Yamada Suguru, Fujii Tsutomu, Kodera Yasuhiro, Sho Masayuki, Goel Ajay	4. 巻 128
2. 論文標題 Clinical significance and functional role of adhesion G-protein-coupled receptors in human pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 321 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-02057-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 KUNISHIGE TOMOHIRO, MIGITA KAZUHIRO, MATSUMOTO SOHEI, WAKATSUKI KOHEI, NAKADE HIROSHI, AOKI SATOKO, MIYAO SHINTARO, TATSUMI TAKANARI, TSUJIMOTO AKINORI, SHO MASAYUKI	4. 巻 36
2. 論文標題 The Prognostic Significance of Preoperative Anemia in Gastric Cancer Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2314 ~ 2322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12962	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Satoshi, Nagai Minako, Terai Taichi, Kohara Yuichiro, Sho Masayuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Essential updates 2021/2022: Surgical outcomes of oligometastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 358 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Tadataka, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kishi Shingo, Nishiguchi Yukiko, Sasaki Takamitsu, Ogata Ruike, Ikemoto Ayaka, Sasaki Rika, Ohmori Hitoshi, Luo Yi, Bhawal Ujjal Kumar, Sho Masayuki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 24
2. 論文標題 Lauric Acid Overcomes Hypoxia-Induced Gemcitabine Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7506 ~ 7506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24087506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Tadataka, Nagai Minako, Nishiwada Satoshi, Terai Taichi, Yasuda Satoshi, Matsuo Yasuko, Doi Shunsuke, Kohara Yuichiro, Sho Masayuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Importance of triple tumor markers as biomarkers in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 326 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 今津勇輝, 庄 雅之
2. 発表標題 膵癌予後予測を目指したネクチンファミリー遺伝子パネルの開発
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西和田敏, 庄 雅之
2. 発表標題 クリニカルクエスションに基づく膵癌バイオマーカーの探求
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	國安 弘基 (Kuniyasu Hiroki) (00253055)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	
研究分担者	赤堀 宇広 (Akahori Takahiro) (10423922)	奈良県立医科大学・医学部・学内講師 (24601)	
研究分担者	中川 顕志 (Nakagawa Kenji) (30812341)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	
研究分担者	長井 美奈子 (Nagai Minako) (80646092)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究分担者	高木 忠隆 (Takagi Tadataka) (20833700)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	削除：2022年3月7日

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中村 広太 (Nakamura Kota) (30790802)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	削除：2020年9月10日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関