

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18129

研究課題名(和文) CD200をターゲットとした大腸癌肝転移に対する新規治療法の開発

研究課題名(英文) Research of CD200 as a new target therapy for colorectal liver metastases

研究代表者

松尾 泰子 (Yasuko, Matsuo)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：10812315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、T細胞不活化経路であるCD200/CD200Rに着目し、腫瘍におけるCD200高発現が大腸癌肝転移における独立した予後不良因子であることを同定した。さらに、CD200高発現例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。以上より、CD200発現は大腸癌肝転移における腫瘍免疫を抑制することが証明され、免疫チェックポイント阻害剤の新規ターゲットとなり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行大腸癌は経過中に50-80%に肝転移を認め、肝転移の制御が大腸癌の予後改善には必須である。化学療法の進歩により予後は向上しているが、切除したとしても治癒に至る例は30%程度であり、新規治療法が望まれる。近年免疫チェックポイント阻害剤が新たな癌治療薬として効果を示している。CD200も免疫チェックポイント分子であるが、本研究において大腸癌肝転移におけるCD200発現が腫瘍免疫を介した新たな治療ターゲットとなり得る可能性が示唆された。この結果はこれまでに報告がなく、非常に意義のある研究と思われる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the role of CD200, a potent immunosuppressive

molecule, in colorectal liver metastases (CRLM). The result showed that the overall survival of patients in the high-CD200 group was significantly worse than that in the low-CD200 group ( $p=0.009$ ). Multivariate analysis showed that the high-CD200 expression was one of the independent prognostic factors in CRLM. Furthermore, tumor-infiltrating lymphocytes in CRLM were significantly higher in the low-CD200 group than in the high-CD200 group. CD200 may play a critical role in tumor immunity in CRLM, and can therefore be used as a potential therapeutic target in CRLM.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌肝転移 CD200 免疫療法

### 1. 研究開始当初の背景

近年、手術手技、化学療法の進歩により、大腸癌の予後は改善しつつある。しかしながら、進行大腸癌は最終的に 50-80% に肝転移を認め、肝転移は予後に影響を及ぼす重要な因子となっている。実際、種々の集学的治療を行なっても、治癒に至る症例は未だ 30% 程度と予後不良である。よって、肝転移を制御することが大腸癌の予後改善には必須である。

新たな癌治療戦略として免疫療法が注目されており、ターゲットの一つとして T 細胞不活化経路の存在が知られている。T 細胞不活化経路は免疫応答の収束、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認識されている。同経路をターゲットとした抗 CTLA-4 抗体 (Ipilimumab) や抗 PD-1 抗体 (Nivolumab) はすでに種々の癌腫で臨床応用されている。しかし、これらの治療効果は限定的であり、大腸癌肝転移に対する腫瘍免疫を介した新たな治療法の確立が求められている。

### 2. 研究の目的

今回我々は、T 細胞不活化経路の一つである CD200/CD200R 経路に着目した。CD200 は白血病やリンパ腫において、T 細胞の免疫応答を抑制することが報告されている。大腸癌や肝転移における CD200 発現の意義については不明である。本研究の目的は、大腸癌肝転移における CD200 発現や腫瘍免疫との関連について検証し、新規治療ターゲットの可能性について検討することである。

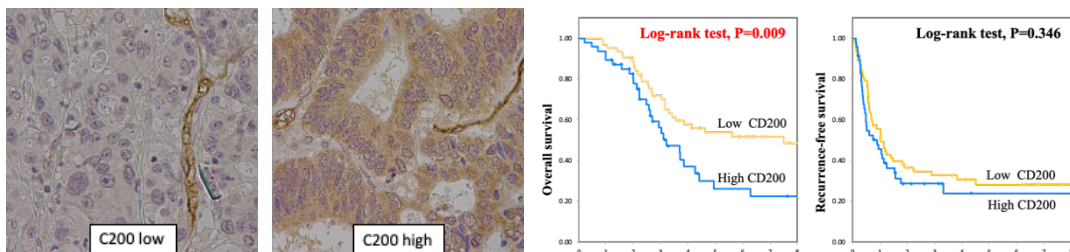
### 3. 研究の方法

奈良県立医科大学にて大腸癌肝転移に対し肝切除を施行した 110 例の切除標本を用いて、ヒト CD200 および腫瘍内浸潤リンパ球 CD4, CD8, CD45RO の免疫組織学的染色を行った。CD200 発現の有無により 2 群に分類し、臨床病理学的因子や予後との関連、免疫学的背景に関して比較検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 大腸癌肝転移における CD200 発現の検討

110 例の大腸癌肝転移切除標本の検討を行なったところ、低発現群 63 例 (57.3%)、高発現群 47 例 (42.7%) であった。5 年生存率は、高発現群で有意に不良であった (25.5% vs. 56.0%,  $P=0.009$ )。無再発生存率に関しては両群間に差異は認めなかった。大腸癌肝転移における CD200 発現は、肝切除術後の予後に影響を与えていることが示された。

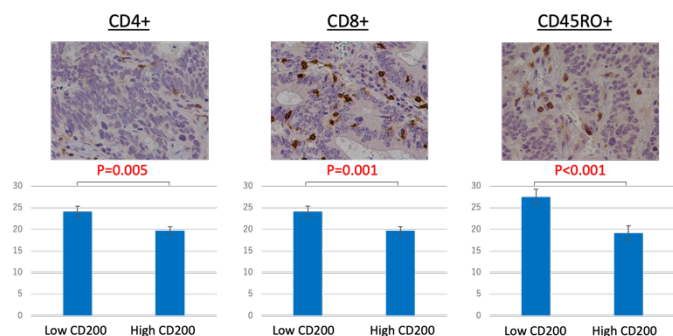


#### (2) 大腸癌肝転移の肝切除後の予後に関する多変量解析

当院の肝切除データより、肝切除後の予後因子について検討した。多変量解析にて転移巣腫瘍径 30 mm 以上 (Hazard Ratio (HR): 1.309), 肝切除術前 CEA20ng/ml 以上 (HR: 2.814), 原発巣リンパ節転移 N2 以上 (HR: 1.182), 転移巣 CD200 高発現 (HR: 2.236) が独立した予後不良因子であることが示された。

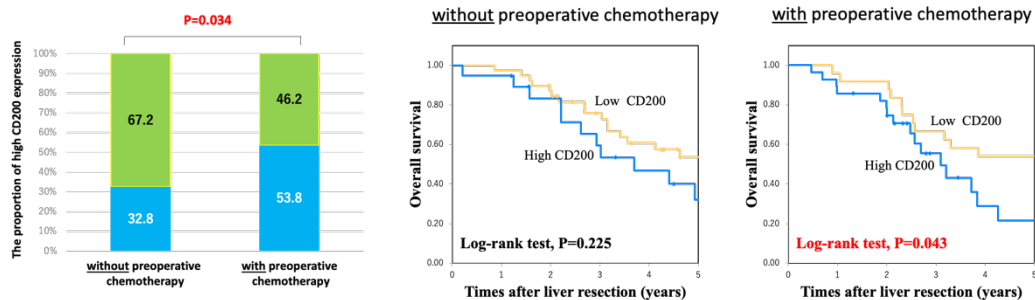
#### (3) CD200 発現と腫瘍内浸潤リンパ球の関連

切除標本を用いて腫瘍内浸潤リンパ球 (CD4+, CD8+, CD45RO+) に関して免疫染色にて検討した。CD200 高発現群において CD4+, CD8+, CD45RO+ の浸潤リンパ球数が有意に低下しており、腫瘍免疫が抑制されていることが示された。以上より、CD200 発現による予後の差には腫瘍免疫が関与している可能性が示唆された。



(4) 術前化学療法と CD200 の関連

CD200 の発現率は化学療法による影響を受ける可能性があり，術前化学療法非施行例では CD200 高発現が 32.8%であるのに対し施行例では 53.8%であった．さらに，術前化学療法非施行例では CD200 の発現による予後の差異は認めないのに対し，術前化学療法施行例では CD200 高発現群で有意に予後不良であった（5 年生存率 21.6% vs. 54.2%.  $P=0.043$ ）． CD200 は化学療法により誘導され治療抵抗性を示す要因となる可能性が示唆された．



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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, Nomi Takeo, Hokuto Daisuke, Yoshikawa Takahiro, Kamitani Naoki, Sho Masayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Pulmonary complications after laparoscopic liver resection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00464-020-07549-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 Matsuo Yasuko, Sho Masayuki, Nomi Takeo, Hokuto Daisuke, Yoshikawa Takahiro, Kamitani Naoki, Nakamura Kota, Iwasa Yosuke	4. 巻 -
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 -
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------