

令和 3 年 6 月 18 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：19K18161

研究課題名(和文) CD200陽性大腸癌細胞の機能解析による新規大腸癌治療の開発

研究課題名(英文) functional analysis of CD200 for colorectal cancer cell

研究代表者

岩佐 陽介 (Iwasa, Yosuke)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：30812317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：CD200とはリンパ球などの細胞の表面に出ている分子であるが、癌細胞にも発現していると報告されている。今回、ヒト大腸癌細胞におけるCD200の発現と予後との関連について免疫染色を用いて検討を行い、CD200発現が多い群は少ない群と比べて予後が不良であり、他の年齢や深達度やリンパ節転移などの臨床データと比較し、統計学的に独立した予後不良因子であることが示された。また、CD200が多く発現している大腸癌は少ない大腸癌よりも肝臓や肺などへの転移が多いという結果であった。また、何らかの形で化学療法抵抗性を有していることが臨床データとの関連から示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌の治療は進歩し予後は向上してきているが、さらなる予後向上のためには新たな治療法の開発が望まれる。免疫療法が臨床応用されてきているが、大腸癌患者において現状恩恵を受ける患者は限定される。CD200も免疫回避機構を有すると報告がされていること、また、今回の結果から何らかの化学療法抵抗性に関与している可能性があり、今後さらなる機能解析が進むことで、新たな癌治療薬として臨床応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the treatment of colorectal cancer, chemotherapy and molecular-targeted therapy contribute to improved prognosis. CD200 is related to B7 family, and has been shown to be an important role in immunoregulation, and has been reported to be the prognostic factor in several cancer cells, such as leukemia.

We examined rectal cancer patients who underwent rectal resection. Resected specimen were analyzed for CD200 expression by immunohistochemistry. In univariate analysis, CD200 high score group is significant poor prognostic factor, and multivariate analysis, CD200 high score group is independent prognostic factor. Furthermore, CD200 expression might be associated with liver and lung metastasis.

研究分野：消化器外科

キーワード：大腸癌 CD200

1. 研究開始当初の背景

大腸癌の治療は化学療法の発展に伴い生存期間の延長を成し遂げてきたが、さらなる予後改善を目指すには新たな観点からの治療法が望まれる。今回、我々は CD200 に着目した。CD200 は免疫関連分子でありながら癌幹細胞マーカーとして知られており、癌においても免疫回避機構を有していることが報告されている。近年、大腸癌においては複数の大腸癌細胞株において CD200 陽性細胞を認めること、CD200 は他の CD133, CD44 と共発現し、CD200 陽性細胞は腫瘍の増殖、転移、浸潤と正の相関を示すことが確認された。しかし、現在消化器癌において、CD200 の臨床的意義を示した報告は認めていない。

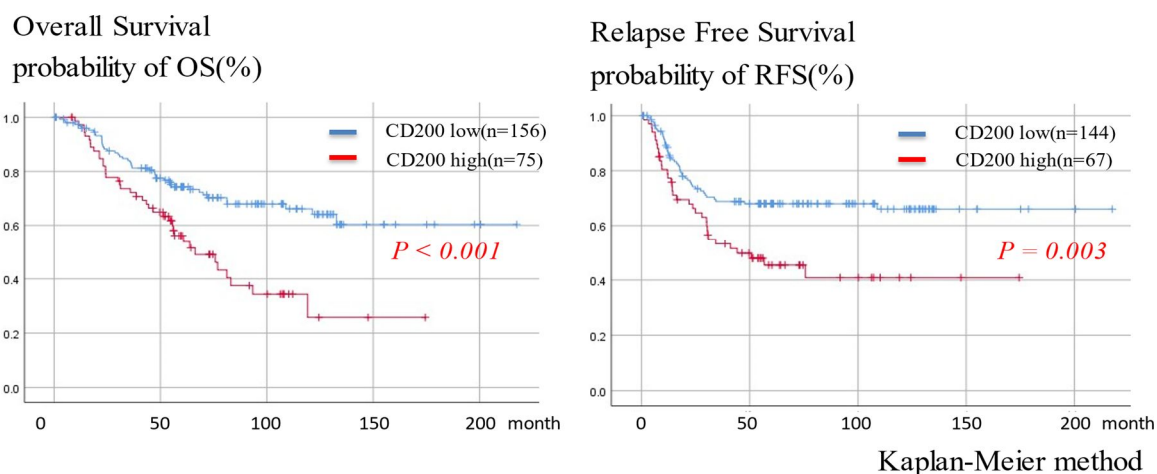
2. 研究の目的

大腸癌における CD200 の発現意義と免疫回避機構との関連性を切除標本、培養細胞を用いて検討する。CD200 を含めた幹細胞マーカーの発現性の変化が既存の抗腫瘍治療に対して及ぼす影響を評価することで、CD200 をターゲットとした新たな大腸癌の化学療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

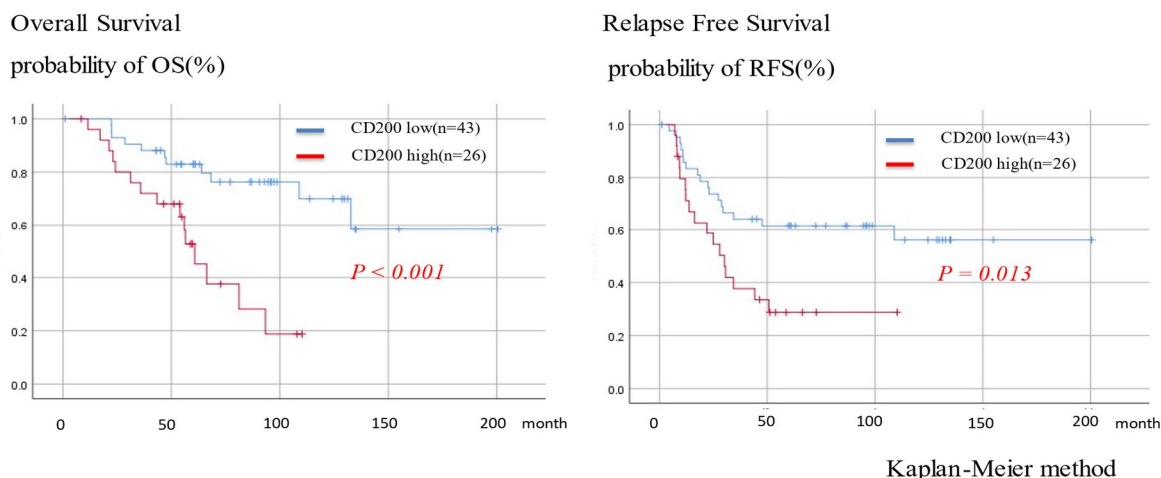
大腸癌切除標本において、CD133, CD44 の免疫染色を行い、CD200 の癌細胞における発現との相関を検討する。また腫瘍内浸潤リンパ球の評価のため、CD4+, CD8+, CD45RO+メモリーT 細胞の免疫染色を行い、CD200 発現の有無と免疫回避機構の関連性について検討を行う。またヒト大腸癌細胞株に FACS 解析を行い、細胞株での CD200 陽性細胞の発現の有無と、CD200 の発現と CD133, CD44 陽性細胞の population の関連について検討する。

図 1



4. 研究成果

上図 1 の様に CD200 高発現群は低発現群に比べ、有意に予後不良であること、また腫瘍浸潤リンパ球の評価において CD8+ との有意な相関を認めた。幹細胞マーカーに関しては切除標本において明らかな関連は認めず、*in vitro* の実験系は行わなかった。次に化学療法との関連について検討したところ、下図 2 の様に Stage において補助化学療法の



有無で検討したところ、補助化学療法群において有意に全生存率、無再発生存期間が不良であつ

た .これらより何らかの機序で化学療法の抵抗性に関与している可能性が示唆された .今後これらに関してさらなる機能解析を行っていく予定である .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 岩佐 陽介
2. 発表標題 免疫染色におけるCD200陽性直腸癌と臨床病理学的因子の検討
3. 学会等名 第75回 日本消化器外科学会総会 ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩佐 陽介
2. 発表標題 進行直腸癌におけるCD200の発現と臨床病理学的因子と予後との関連
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間（JDDW 2020）
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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