

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：24601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22668

研究課題名(和文) 膵癌に対するCD200を標的とした小分子化合物の探索と新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapy with small molecule targeting CD200 against pancreatic 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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では極めて予後不良な膵癌に対して、現行治療の限界を克服できる新たな観点からの集学的治療法の開発を目指した。これまでの一連の研究成果として、CD200が膵癌の腫瘍免疫だけでなく、治療抵抗性に関わることを見出した。本研究では、免疫回避と治療抵抗性を同時に克服できる可能性をもつCD200を標的とした小分子化合物を探索することから開始した。現時点では、機能的にCD200を阻害できる化合物の同定には至っていないが、研究目的を果たせるように研究を今後も継続していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的が達成できれば、今日の癌治療における既成概念を転換できる可能性はある。さらに、低コストでの化合物の大量生産が実現すれば、免疫チェックポイント抗体治療において大きな社会問題となっている莫大な医療費問題を解決し得る可能性もあり、医療経済的観点からも研究の意義は大きい。また、人類にとって最難治癌である膵癌での効果が証明できれば、膵癌に留まらず、幅広く、癌治療全体にパラダイムシフトを起こせる可能性もあると考える。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer remains to be one of the most intractable cancers. In this study, we aimed to develop novel multidisciplinary treatment to overcome the limitations of current conventional therapy. We have recently found that CD200 may be involved in not only tumor immunity but also treatment resistance. Based on our findings, we tried to explore the small molecule compounds that could block the function of CD200 in tumor environment. Although it is still under investigation, we will continue our research to fully meet the purpose of this research.

研究分野：外科，化学療法，免疫治療

キーワード：難治性消化器癌 免疫治療 治療抵抗性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は現在国内癌死第4位であり、今後も増加し続けると予測されている。近年の医療の進歩にもかかわらず、未だに5年生存率は約8%と低く、全ての悪性腫瘍のなかでも最も予後不良である。研究代表者は、これまで膵癌患者の治療に専従してきたが、多くは化学療法等の既存治療に抵抗性を示し、もしくは一旦治療が奏効したのちに急速に再燃することも多く、治療抵抗性獲得をしばしば実感してきた。また、最近注目されているPD-1阻害においても膵癌での奏効率はわずか1-2%と予測され、さらには数多くの臨床試験の結果、他癌種では効果を示す多くの分子標的抗体薬も膵癌には無効であった。これは膵癌幹細胞を含む複雑な治療抵抗性のメカニズムや膵癌に特徴的な腫瘍間質の多さが関連していると思われる。したがって、膵癌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。研究代表者は独自の研究結果から、新たな免疫チェックポイントCD200が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関わる極めてユニークな分子である可能性を見出した。また、現在広く臨床応用されている抗体治療では、抗体依存性免疫活性を有する等の利点がある一方で、生体内半減期が長く、重篤な有害事象がみられるとの欠点があり、特に抗体を併用する際には課題も多い。さらに、腫瘍間質の豊富な膵癌には抗体が効果を発揮しにくいといった欠点がある。一方、小分子化合物は抗体治療と比較して、(1)高い組織浸透性による少量での薬効発揮(2)低コストでの大量生産(3)細胞内分子の標的治療、(4)経口投与、(5)短い生体内半減期による有害事象の軽減等の様々な有利な点をもつ可能性がある。実際、ある低分子化合物がPD-1抗体の免疫治療効果を大幅に増強したとの報告もされた(PNAS.2017;114:E761)。以上から、今回想定する集学的治療では、強力な殺細胞性治療(CD200阻害併用化学放射線)によって癌抗原の大量放出に至り、さらに免疫複合治療(PD-1/CD200)の抗腫瘍効果を促進するのではないかと、さらには小分子化合物を用いることで、より強力かつ有効な集学的治療を開発できるのではないかとこの着想に至った。

### 2. 研究の目的

免疫チェックポイントPD-1の阻害は癌治療における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、保険承認に至った。しかし上述の如く、膵癌においてMSI-Hはわずか1-2%であり、その効果は極めて限定的である。研究代表者はこれまでの研究から、膵癌術前化学放射線治療後に膵癌組織のCD200発現が上昇し、予後や術後再発とも関連していること、またin vitroでも放射線照射によってヒト膵癌細胞にCD200発現が誘導され、膵癌幹細胞とも関連していることを見出した。これらの研究結果から、他の免疫チェックポイントとは異なり、CD200が免疫抑制のみならず治療抵抗性獲得にも関与する特異な機能を有することを判明した。既存治療とともにCD200を阻害し、PD-1阻害を併用すれば、既存治療の抵抗性を克服するとともに、より強力かつ有効な癌集学的治療効果が誘導できるとの着想を得た。本研究では、CD200を阻害し得る小分子化合物を新たに探索し、PD-1抗体治療および化学放射線治療との併用によって、既存治療に対する治療抵抗性および抗体治療の限界を克服し、根治を目指した新たな膵癌集学的治療戦略の開発を行うことを目的とし、未だ人類にとっての最難治療である膵癌に対する治療成績を革新的に進歩させることを最終目標とする。

### 3. 研究の方法

#### 1. CD200腫瘍発現の臨床病理学的意義の普遍性に関する機能解析：

免疫染色ならびに臨床病理学的観点からの検討を膵癌以外の癌腫においても検討し、腫瘍におけるCD200発現の普遍性について検証する。これらの結果から、今回の研究目的が膵癌以外にも適応、応用可能かを判定できる可能性がある。

#### 2. CD200/CD200Rを標的とする小分子化合物スクリーニング：

小分子化合物の外部リソースから標的化合物を探索し、入手した小分子化合物のCD200機能阻害効果をスクリーニングする。具体的には、放射線照射によってヒト膵癌細胞株(Panc-1, Capan-2)に誘導されるCD200発現を小分子化合物Xで抑制できるかを検討する。膵癌細胞株 $4 \times 10^5$ を化合物Xとともに10%FCS含有RPMI-1640にて培養し、放射線照射(10Gy, MBR-1520R)を行い、4-7日後にFACSにてCD200発現を解析する。これにより複数の小分子化合物から治療薬候補となるものを選択する。In vivo野生型マウスモデル、さらにはヒト化マウスを用いた臨床前検討を行い、臨床第一相試験に発展させることを目標とする。

### 4. 研究成果

膵癌同様に治療困難な進行大腸癌においても、CD200 発現の臨床的意義について検討した。その結果、肝転移の CD200 高発現群の予後は低発現群に比して、有意に不良であることが判明した。さらに、多変量解析の結果、腫瘍径、術前 CEA、原発巣のリンパ節転移とともに CD200 発現が有意な独立予後因子であることも明らかとなった。さらに免疫染色での検討の結果、CD4、CD8、CD45RO 陽性の腫瘍内浸潤リンパ球は CD200 低発現群で、高発現群に比して有意に多かった。また、術前化学療法を施行した症例では、CD200 発現が高値であった。以上から、膵癌のみならず、転移を有する進行大腸癌においても、CD200 が標的分子となり得ることが示唆された。現在、他の疾患についても免疫染色の検討を進めて、消化器癌における普遍性を検討中である。本研究では、これら一連の研究成果に基づいて、免疫回避と治療抵抗性を同時に克服できる可能性をもつ CD200 を標的とした小分子化合物を探索することから開始した。残念ながら、現時点では、機能的に CD200 を阻害できる化合物の同定には至っていない。しかし一方で、上記の通り、膵癌以外の難治癌、進行・再発消化器癌においても CD200 の普遍的な機能を確認しつつある。今後は最終目的を果たせるようにスクリーニングの範囲を広げるとともに、機能解析の方法についても再検討していく予定である。こらら一連の研究を継続して、難治性膵癌の現行治療の限界の克服を目標に計画の再考を行なっていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Y, Sho M, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Kamitani N, Nakamura K, Iwasa Y.	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Clinical Importance of CD200 Expression in Colorectal Liver Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 XX-XX
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 Nakamura K, Sho M, Akahori T, Nishiwada S, Kunishige T, Nakagawa K, Nagai M, Takagi T, Terai T, Ikeda N.	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 Nishiwada S, Sho M, Cui Y, Yamamura K, Akahori T, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Takagi T, Ikeda N, Li W, Baba H, Goel A.	4. 巻 148
2. 論文標題 A gene expression signature for predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 769-779
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.33284.	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西和田敏, 赤堀宇広, 寺井太一, 高木忠隆, 中村広太, 長井美奈子, 中川顕志, 池田直也, Ajay Goel, 庄 雅之
2. 発表標題 クリニカルクエスチ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

1. 発表者名 中村広太, 赤堀宇広, 中川顕志, 高木忠隆, 國重智裕, 木下正一, 右田和寛, 池田直也, 庄 雅之
2. 発表標題 ヒト膵癌におけるCD70発現の臨床的意義と新規治療標的としての可能性
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾泰子, 野見武男, 北東大督, 吉川高広, 紙谷直毅, 庄 雅之
2. 発表標題 大腸癌肝転移におけるCD200発現の意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
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
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	長井 美奈子  (Nagai Minako)  (80646092)	奈良県立医科大学・医学部・助教   (24601)	

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