

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17660

研究課題名(和文)胆膵癌におけるCD200発現の意義の解明と治療抵抗性を標的とした新規治療法の開発

研究課題名(英文)Significance of CD200 expression and development of novel therapies targeting therapeutic resistance in cholangio and pancreatic cancer

研究代表者

中川 顕志(Nakagawa, Kenji)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：30812341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：胆膵癌切除標本におけるCD200, CD70, CD155など候補分子の腫瘍内発現と臨床病理学的因子や予後との関連を免疫染色で検討した。膵癌の原発巣とその各種転移巣において各種分子の発現と腫瘍内浸潤CD4+/CD8+T細胞, CD45RO+メモリーT細胞, FOXP-3等の腫瘍内浸潤免疫担当細胞発現と臨床病理学的因子との関連を分析し、免疫チェックポイント発現の腫瘍微小環境局所内での意義を検証した。膵癌肺転移巣では腫瘍浸潤リンパ球数が有意に多く、抗腫瘍免疫が活性化していると考えられた。また、肺転移巣はPD-L1及びTILsが高発現しており、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆膵癌は他の消化器悪性腫瘍と比較して予後不良であり、新規治療標的分子の同定と、既存の化学療法レジメンの有効活用を図ることが早急に求められている悪性腫瘍の代表である。近年、癌治療における新たな潮流として免疫療法が注目されており、そのターゲットとしてT細胞不活化経路があげられる。免疫回避機構には複数の分子の関与が示唆されているが、本研究の結果、膵癌肺転移巣では免疫チェックポイント阻害薬等による制御が個別化治療として有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between intratumor expression of candidate molecules such as CD200, CD70, and CD155 and clinicopathological factors and prognosis in resected specimens of cholangio and pancreatic cancer by immunohistochemistry. We analyzed and examined the significance of immune checkpoint expression in the local tumor microenvironment the association between the expression of various molecules and intratumor infiltrating immunocompetent cells such as CD4+/CD8+ T cells, CD45RO+ memory T cells, and FOXP-3 in pancreatic cancer and those metastases. The number of tumor-infiltrating lymphocytes was significantly higher in lung metastases of pancreatic cancer, suggesting activation of anti-tumor immunity. Lung metastases also showed high expression of PD-L1 and TILs, suggesting the efficacy of immune checkpoint inhibitors.

研究分野：消化器外科学

キーワード：CD200 膵胆道癌 癌免疫療法 免疫チェックポイント阻害薬

1. 研究開始当初の背景

近年の抗癌治療の進歩は顕著であり、新規化学療法や分子標的治療等の開発により多くの癌腫において治療成績は徐々に向上している。しかし、膵癌・胆道癌等の Periapillary cancer における成績は未だ満足できるものではなく、最も悪性度の高い癌腫であることは論を俟たない。外科治療は唯一の根治治療であるが、膵癌に至っては半数以上の患者が診断時に遠隔転移を有しており、手術対象となるのは約 20%程度でしかない。また、胆膵癌を初めとする難治性消化器癌は根治切除後であっても再発率が高い。膵癌においては、近年 Nab-Paclitaxel や Irinotecan などの新規化学療法が適応となっているが、飛躍的な予後改善に至っているとは言い難い。また、胆道癌に対する薬物療法としては Gemcitabine + Cisplatin が第 1 選択で推奨されているが、2 次治療以降の薬物療法は未だに確立されておらず、再発後の治療は困難となる。このように、胆膵癌治療を取り巻く環境は未だに発展途上であり、大幅な予後改善には新たな観点からの治療法の導入や治療標的分子の発見が急務である。

近年、新たな治療戦略として癌免疫療法が注目されており、ターゲットの一つとして免疫不活化経路の存在が知られている。我々は癌細胞の免疫回避機構及び宿主の獲得免疫機構の包括的研究において、T 細胞不活化経路の重要性を見出し、B7/CTLA-4 経路、PD-L/PD-1 経路、HVEM/BTLA 経路による T 細胞の不活化経路の臨床的意義を解明してきた (Migita K, et al. Cancer 2014, Nomi T, et al, Clin Cancer Res 2007, Ohigashi Y, et al. Clin Cancer Res 2005)。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する反面、腫瘍の免疫回避機構との関連が認識されている。特に抗 PD-1 抗体 (Nivolumab) は既に悪性黒色腫や腎細胞癌、肺癌、胃癌など種々の癌腫において免疫チェックポイント阻害薬として臨床応用されるに至り、癌治療におけるパラダイムシフトとなった。更に、マイクロサテライト不安定性陽性腫瘍における PD-1 阻害の有効性も実臨床に応用されている (Pembrolizumab)。しかし、胆膵癌における発現率はわずか 1 - 2% であり、その効果はごく一部に限定される。癌免疫治療を進展させ、胆膵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治療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。本研究の学術的「問い」は、腫瘍の治療抵抗性に関わる新規免疫チェックポイント阻害機構を探索し、現行治療で十分な効果を得ることができない難治性消化器癌に新たな治療法を見出せないか? という点にある。今回、T 細胞不活化分子の一つとして注目される CD200 に着目した。

2. 研究の目的

難治性悪性腫瘍の代表である胆膵癌に対して、外科的切除に化学放射線治療を駆使した集学的治療により治療成績向上を認めつつあるが、治療成績は未だ満足できるものではない。近年、抗 PD-1 抗体による T 細胞不活化経路阻害をはじめとした癌免疫療法が注目されている。我々は免疫回避機構関連分子でありながら、癌幹細胞性 (cancer stemness) や上皮間葉系移行、抗癌剤耐性等への関与も示唆されている CD200/CD200R 経路に着目した。胆膵癌における CD200 発現の意義を切除標本、培養細胞、マウス皮下腫瘍モデルを用いて検討することにより、CD200 を介した腫瘍免疫調節機序を解明し、新たな胆膵癌薬物療法の開発・臨床応用に向けた基礎的検証を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

1) 当施設で経験した胆道癌切除標本のパラフィンブロックを用いて、CD200 のほか CD70、CD155、Nectin-4、HVEM 等の複数の候補分子の腫瘍内発現と臨床病理学的因子や予後との関連を、免疫染色を用いて検討した。

2) 膵癌に関しては原発巣とその各種転移巣においてパラフィンブロック薄切切片の免疫染色を用いて、各種分子の発現と腫瘍内浸潤 CD4+/CD8+T 細胞、CD45RO+メモリーT 細胞、FOXP-3 等の各種腫瘍内浸潤免疫担当細胞発現と臨床病理学的因子との関連を分析し、集学的治療における免疫チェックポイント発現の腫瘍微小環境局所内での腫瘍免疫学的意義を検証した。

4. 研究成果

1) 当施設で経験した胆道癌 90 例のパラフィンブロックの薄切切片を CD200, CD70, CD155, Nectin-4, HVEM を免疫染色し、腫瘍内発現と臨床病理学的因子や予後との関連を検討したが明らかな相関関係は認められなかった。

2) 膵癌術後肺転移巣 22 例では他の転移巣(肝転移 18 例, 腹膜播種 6 例)に比較し、腫瘍浸潤リンパ球数が有意に多く、CD8/Foxp3 比も有意に高値を呈しており、抗腫瘍免疫が活性化していると考えられた(図 1)。また、肺転移巣の腫瘍細胞には他の転移巣と比較して PD-L1 が高発現していることが明らかになった(図 2)。また、各臓器転移患者の免疫栄養状態を評価するために、腫瘍の局所的な免疫だけでなく全身の栄養・免疫状態の指標として確立されている PNI を算出した。その結果、肺転移症例は、腹膜および肝臓症例よりも有意に高い PNI を示した。さらに PNI は、CD4+, CD8+, CD45RO+を含む TILs と正の相関を認めた。これらの結果は、肺転移症例は栄養状態が良く、リンパ球の腫瘍内浸潤が促進されることを示唆している。以上より、TILs の高発現と併せて鑑み、免疫チェックポイント阻害薬等によるこれらの制御が、膵癌肺転移に対する個別化治療として有効である可能性が示唆された。

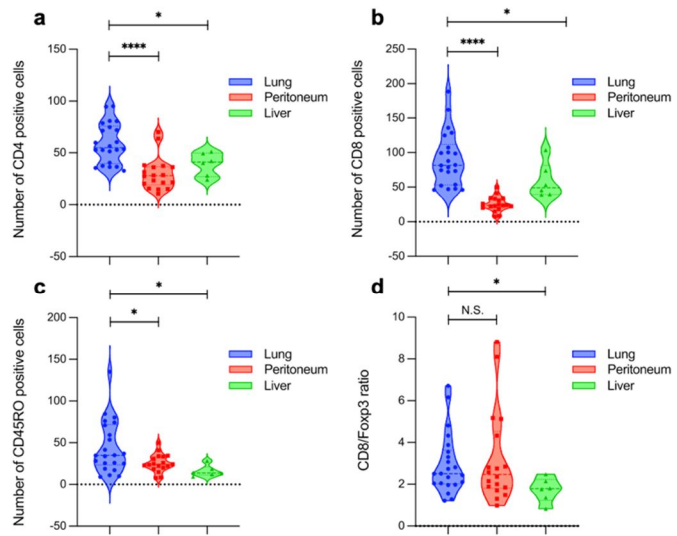


図1 各転移巣における腫瘍浸潤リンパ球. a, CD4 b, CD8 c, CD45RO d, CD8/Foxp3比

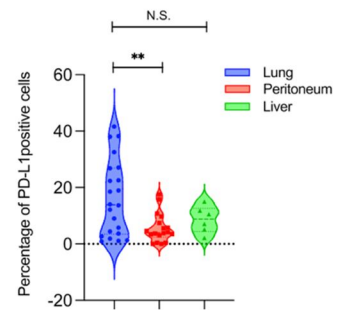


図2 各転移巣におけるPD-L1発現の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 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 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 Terai Taichi, Nakagawa Kenji, Nakamura Kota, Doi Shunsuke, Morita Kohei, Ohbayashi Chiho, Sho Masayuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Neuroendocrine tumor arising from the greater omentum treated with laparoscopic tumor resection: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	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) 10.1186/s40792-021-01217-4	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 Tsuma, 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 Nagai Minako, Nakagawa Kenji, Nishiwada Satoshi, Terai Taichi, Hokuto Daisuke, Yasuda Satoshi, Matsuo Yasuko, Doi Shunsuke, Akahori Takahiro, Sho Masayuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Clinically Relevant Late-Onset Biliary Complications After Pancreatoduodenectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1465 ~ 1473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-022-06511-2	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, Hokuto Daisuke, Yasuda Satoshi, Yoshikawa Takahiro, Kamitani Naoki, Doi Shunsuke, Nakagawa Kenji, Nishiwada Satoshi, Nagai Minako, Terai Taichi, Sho Masayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of laparoscopic liver resection on liver regeneration	5. 発行年 2022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/s00464-022-09155-4	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 Nakagawa Kenji, Sho Masayuki, Okada Ken-ichi, Akahori Takahiro, Aoyama Toru, Eguchi Hidetoshi, Fujii Tsutomu, Higuchi Ryota, Kanaji Shingo, Kanetaka Kengo, Kuroda Shinji, Nagakawa Yuichi, Nunobe Souya, Yamada Suguru, Yamashita Hiroharu, Yamaue Hiroki, Kodera Yasuhiro, the Japan Duodenal Cancer Guideline Committee	4. 巻 57
2. 論文標題 Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 70 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01841-9	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 Sukegawa Masahiro, Nishiwada Satoshi, Terai Taichi, Kuge Hiroyuki, Koyama Fumikazu, Nakagawa Kenji, Nagai Minako, Sho Masayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Acute superior mesenteric artery occlusion associated with COVID-19 pneumonia: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	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) 10.1186/s40792-022-01360-6	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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長井 美奈子, 赤堀 宇広, 中川 顕志, 西和田 敏, 高木 忠隆, 寺井 太一, 北東 大督, 安田 里司, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 UR膵癌に対するConversion surgeryの適応 切除不能局所進行膵癌に対するConversion surgeryにおける適応について
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西和田 敏, 赤堀 宇広, 中村 広太, 寺井 太一, 長井 美奈子, 中川 顕志, 池田 直也, Goel Ajay, 庄 雅之
2. 発表標題 消化器外科診療におけるゲノム検査の意義 網羅的解析による膵体尾部切除後膵液瘻予測miRNAパネルの創出
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川 顕志, 赤堀 宇広, 西和田 敏, 長井 美奈子, 寺井 太一, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術導入 化学放射線治療後膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術の短期治療成績
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 忠隆, 谷 里奈, 森 汐莉, 赤堀 宇広, 西和田 敏, 中川 顕志, 長井 美奈子, 中村 広太, 岸 真五, 寺井 太一, 國安 弘基, 庄 雅之
2. 発表標題 低酸素によるMitochondria機能低下とStemness獲得を標的とした新規膵癌治療戦略
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺井 太一, 赤堀 宇広, 中川 顕志, 西和田 敏, 長井 美奈子, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 Resectable膵癌に対するNACRTの治療成績
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長井 美奈子, 赤堀 宇広, 中川 顕志, 西和田 敏, 高木 忠隆, 寺井 太一, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 UR-LAPCに対するConversion surgeryの適応における腫瘍マーカーの有用性について
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 忠隆, 庄 雅之, 赤堀 宇広, 西和田 敏, 中川 顕志, 長井 美奈子, 寺井 太一, 池田 直也
2. 発表標題 膵癌における術前放射線化学療法後のCA19-9とCEA値の有用性
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 寺井 太一, 中川 顕志, 赤堀 宇広, 西和田 敏, 長井 美奈子, 高木 忠隆, 野見 武男, 北東 大督, 吉川 高宏, 紙谷 直毅, 松尾 泰子, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 膵癌に対する膵中央切除術の妥当性に関する検討
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 中川 顕志, 赤堀 宇広, 長井 美奈子, 西和田 敏, 高木 忠隆, 寺井 太一, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 集学的治療時代におけるclinical T1膵癌に対する術前治療の成績と意義
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 長井 美奈子, 赤堀 宇広, 中川 顕志, 西和田 敏, 高木 忠隆, 寺井 太一, 野見 武男, 北東 大督, 吉川 高宏, 紙谷 直毅, 松尾 泰子, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 膵癌集学的治療下での膵頭十二指腸切除術における至適郭清の検討
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 赤堀 宇広, 長井 美奈子, 中川 顕志, 西和田 敏, 高木 忠隆, 寺井 太一, 野見 武男, 北東 大督, 吉川 高宏, 松尾 泰子, 池田 直也, 庄 雅之
2. 発表標題 切除可能境界膵癌に対する至適術前治療戦略
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 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, GoeI Ajay, 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

〔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
---------	---------