

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16429

研究課題名（和文）大腸癌肝転移におけるCD200を介した治療抵抗性獲得機構の解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文）Mechanisms of CD200-mediated acquisition of therapeutic resistance in colorectal cancer liver metastases and development of novel therapies.

研究代表者

松尾 泰子（Matsuo, Yasuko）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：10812315

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：これまでに我々は、T細胞不活化経路であるCD200/CD200Rに着目し、大腸癌肝転移においてCD200高発現腫瘍では腫瘍免疫が抑制され予後不良となることを報告した。一方でCD200は化学療法によりその発現が誘導される可能性を見出した。さらに、化学療法施行例でCD200高発現腫瘍は、非常に予後が不良であり、化学療法によりCD200発現が誘導された腫瘍では、既存の薬物治療に対し治療抵抗性を獲得している可能性が示唆された。以上より、CD200は腫瘍免疫の観点から、さらには既存薬物に対する治療抵抗性の観点からも新規治療ターゲットとな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だけでなく、既存の薬物治療に対し治療抵抗性を示す腫瘍に対しても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）：We have focused on the CD200/CD200R pathway, which is involved in T cell inactivation, and reported that in colorectal cancer liver metastasis, tumors with high CD200 expression suppress tumor immunity and have poor prognosis. On the other hand, we found that CD200 expression can be induced by chemotherapy. Furthermore, in cases undergoing chemotherapy, tumors with high CD200 expression have a very poor prognosis, and tumors with chemotherapy-induced CD200 expression may acquire resistance to existing chemotherapy. Therefore, CD200 is suggested as a potential novel therapeutic target from the perspective of tumor immunity as well as treatment resistance to existing drugs.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌肝転移 CD200 腫瘍免疫 治療抵抗性

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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。これまでに我々は、T 細胞不活化経路である CD200/CD200R に着目し、大腸癌肝転移において CD200 高発現腫瘍では腫瘍免疫が抑制され予後不良となることを報告した。以上より、CD200 は大腸癌肝転移において腫瘍免疫を介した新規治療ターゲットとなる可能性を見出した。一方、多くの癌は長期の化学療法に対し薬剤耐性を獲得することをしばしば経験する。これまでの研究で、化学療法前後で CD200 の発現が異なる可能性が示唆されており、CD200 と既存の薬物に対する治療抵抗性獲得のメカニズムを検証することで、さらなる治療ターゲットとしての CD200 の可能性を見出すことを目標とした。

2. 研究の目的

大腸癌肝転移において CD200 が既存の薬物治療に対し治療抵抗性を獲得するメカニズムを検証する。

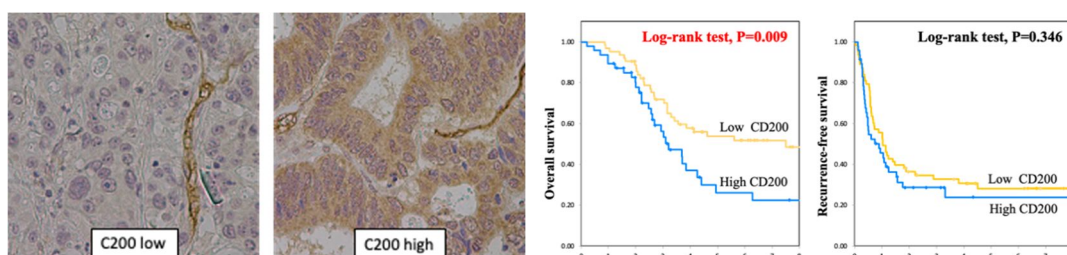
3. 研究の方法

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症例を対象とし、切除標本を用いて CD200 発現の有無を確認した。さらに、術前化学療法施行例と非施行例において CD200 発現を比較し、それぞれにおける予後を比較検討した。

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。

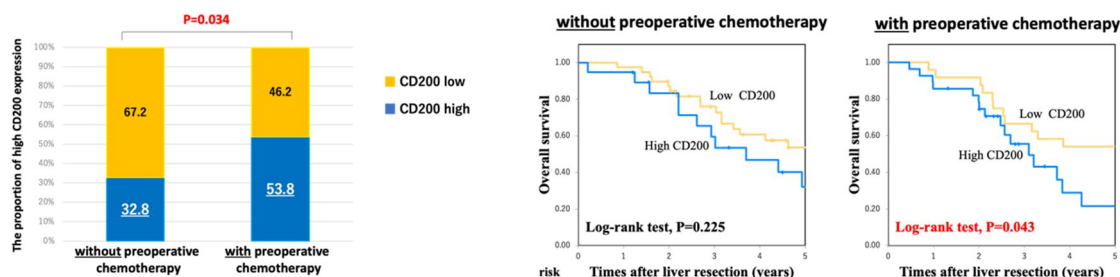


(2) 術前化学療法と CD200 発現

術前化学療法施行例は 52 例、非施行例は 58 例であった。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% と、化学療法施行例にて有意に CD200 高発現を多く認めた ($P=0.034$)。

(3) CD200 発現と予後

術前化学療法非施行例では CD200 発現と肝切除術後の予後には差異は認めなかった。一方で、化学療法施行例では、CD200 高発現群において肝切除術後の予後が有意に不良であった (5 年生存率 21.6% vs. 54.2%, $P=0.043$)。



(4) 大腸癌の原発巣と転移巣における腫瘍内浸潤リンパ球の役割

本研究に付随して、原発巣と転移巣における腫瘍内浸潤リンパ球の意義について検討した。同時性肝転移では、肝転移巣における CD8 や CD45RO が肝切除術後の予後因子、異時性肝転移では原発巣に CD45RO が肝切除術後の予後因子となった。これらの結果から、異時性肝転移で原発巣に CD45RO が多く見られる症例では、肝切除のみでも良好な成績が得られていた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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, Imazu Y, Hokuto D, Yasuda S, Yoshikawa T, Kamitani N, Yoshida C, Sasaki T, Sho M.	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 Langenbecks Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 72
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 Matsuo Y, Hokuto D, Yasuda S, Yoshikawa T, Kamitani N, Doi S, Nakagawa K, Nishiwada S, Nagai M, Terai T, Sho M.	4. 巻 76
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 7419-7430
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 無
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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yasuko Matsuo, Takeo Nomi, Daisuke Hokuto Takahiro Yoshikawa, Naoki Kamitani, Masayuki Sho第60回日本癌治療学会
2. 発表標題 大腸癌肝転移におけるCD200発現の臨床的意義
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会
4. 発表年 2022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
---------	---------