

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16491

研究課題名（和文）大腸癌に対するがん免疫療法における革新的治療予測バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Exploring innovative therapeutic targets and biomarkers to predict the efficacy of cancer immunotherapy for colorectal cancer

研究代表者

清住 雄希 (Kiyozumi, Yuki)

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・特定研究員

研究者番号：30827324

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：大腸癌における治療効果バイオマーカー探索のため、2022年度、Stage IV症例198例を含む手術療法、化学療法症例の予後解析を含む大腸癌症例979例の臨床病理学的因子について免疫染色を用い、臨床病理学的因子を解析した。この中で、Activin A高発現は予後不良であり、現在免疫学的因子との関連について検証中である。MSI-H症例の解析については、256例の解析を行った。256例中、MSI-Hが30例（11.7%）であり、過去の報告に合致する結果が得られた。MSI-Hの症例数から、現時点では明らかにバイオマーカーの特定には至っていないが、更なる検討を行うために症例数を重ねている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

900例以上の大腸癌症例を用いて免疫学的因子を網羅的に解析し、CD3, CD8, FOXP3発現が予後不良と関連していることや、CD4リンパ球陽性であることが予後不良と相関しないことが分かった。また、様々な因子との解析の中から、Activin Aという予後不良因子を抽出し、サルコペニアとの関連の中から予後不良に関わってくるということを論文で発表した。更にMSI評価を行い、大腸癌において既報と同等の頻度でMSI-Hを認める結果が得られたことは一つのValidationになることが考えられる。こちらについては更なる症例数を重ね、免疫学的因子との関連を調査する必要がある。

研究成果の概要（英文）：In order to search for biomarkers of treatment effect in colorectal cancer, 979 colorectal cancer cases including prognostic analysis of surgery and chemotherapy cases including 198 Stage IV cases in 2022 were analyzed for clinicopathological factors. Analysis of the relationship between the number of tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis showed that the prognosis was significantly poorer in the CD3, CD8, and FOXP3 low-expressing groups, while CD4-positive lymphocytes had a significantly poorer prognosis. Activin A gene expression was clearly correlated with prognosis. Although high Activin A expression is associated with poor prognosis, its correlation with immunological factors is not clear. For the analysis of MSI-H cases, 256 cases were analyzed. Of the 256 cases, 30 (11.7%) were MSI-H, which is consistent with previous reports. the number of MSI-H cases does not clearly identify a biomarker. The number of MSI-H cases has not led to the identification of a clear biomarker.

研究分野：colorectal cancer

キーワード：大腸癌 MSI-H 癌免疫療法 免疫チェックポイント阻害薬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国において大腸癌は2018年臓器別癌罹患数1位、2019年臓器別癌死亡数2位と非常に高頻度のがん種であり、世界的にも約70万人が毎年死亡している。集学的治療の発展により治療成績は著しい向上を遂げているものの、転移性大腸癌は我が国において5年生存率18.8%と予後不良である。こうした中、これまで細胞障害性抗癌剤、分子標的薬を中心に展開されていた全身化学療法に加えて、免疫チェックポイント阻害剤が臨床実装され治療成績向上が期待されている。一方、治療効果を認める症例が限られていること、一部の症例で強い有害事象を認めること、薬価が非常に高額であること等が課題として挙げられており、これらを克服するための研究・臨床試験が全世界的に進められている。

大腸癌の実臨床においては、抗PD-1抗体であるPembrolizumabの治療予測因子としてマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability; MSI) (Le et al. *N Engl J Med*. 2015)の測定が実用化されており、有用なマーカーとして知られている。しかし、マイクロサテライト不安定性を認める症例の割合は切除不能大腸癌全体の4-5%程度と治療対象が非常に限られており、現状のマーカーでは本来治療効果を期待できるはずの患者が治療対象となっていない可能性が懸念される。よって、より詳細な免疫学的メカニズムの解明や更に適切な患者群を抽出可能な新たなバイオマーカーが求められている

### 2. 研究の目的

本研究は、大腸癌に対する免疫療法が実用化されている一方で、治療対象が非常に限られており、現状のマーカーでは本来治療効果を期待できるはずの患者が治療対象となっていない可能性が懸念されることから、新たな免疫学的バイオマーカーを探索することによって新たな免疫療法の効果予測バイオマーカーの確立と実用化へ応用することを目的とした。

### 3. 研究の方法

大腸癌切除標本900例を用い、免疫組織染色を行って大腸癌におけるIDO1ならびにPD-1、PD-L1、FOXP3、TIL等の免疫関連因子の発現パターンを解析することで、大腸癌の免疫学的特性を検証する。更に、肝転移・原発巣の切除標本100例、術前化学療法後に切除された200例を用いることで、切除不能大腸癌の特性や化学療法による免疫学的な影響を比較検討する。

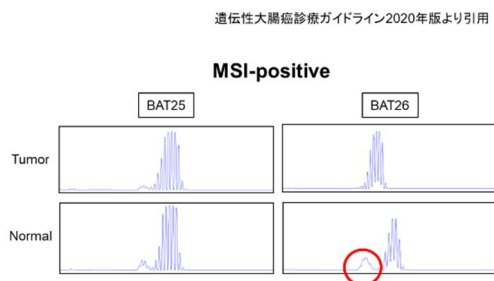
MSI検索することで、MSI-H、MSSに特徴的な免疫学的治療を検索する。

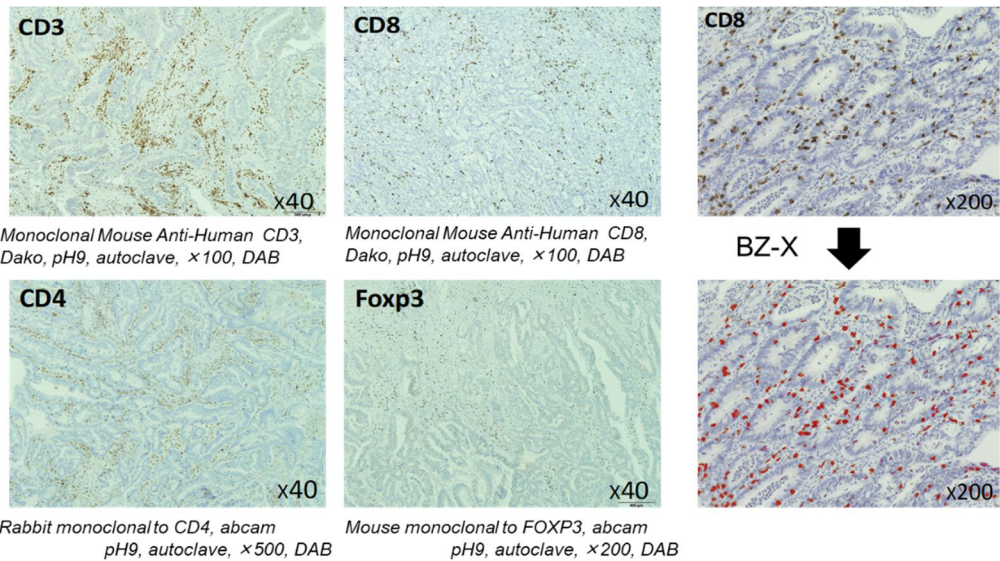
上記の免疫染色やMSIデータで予後不良の候補因子として同定されたActivin Aのがん関連因子としての特性を検索する。

### 4. 研究成果

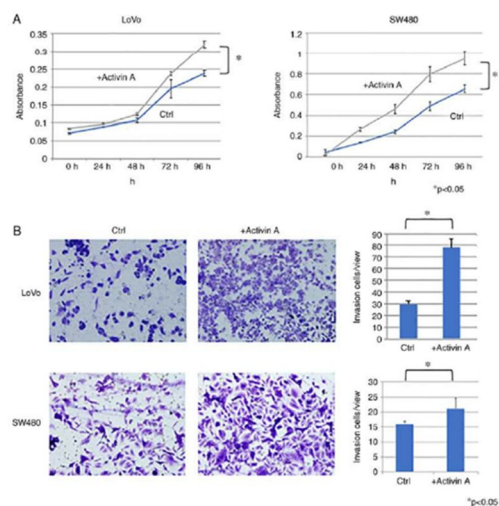
まず、大腸癌症例のCD3、CD4、CD8、FOXP3を免疫染色で評価し、更に同症例を用いてMSI測定を行った。

MSIはBethesda criteriaに沿って測定を行い、免疫染色はBZ-Xを用いた定量化を実施した。





これらの結果、臨床病理学的因子、免疫学的因子、を複数群に分け、その組み合わせ、予後と比較すると、背景に骨格筋低下を持つ患者 (Sarcopenia)、腫瘍浸潤リンパ球の発現 (TILs) が予後不良に強くかかわっていることが示唆された。更に詳細なデータ解析を行うと、Activin A という因子が Sarcopenia と強くかかわっており、臨床予後因子となっていることがわかった。当該因子について in vitro で検証すると、腫瘍の増殖、浸潤、遊走能を促進することが判明し、この研究結果を報告した。



「Daitoku et al. *Oncol Rep*, 2022」より一部改変

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 2件）

1. 著者名 Daitoku Nobuya, Miyamoto Yuji, Hiyoshi Yukiharu, Tokunaga Ryuma, Sakamoto Yuki, Sawayama Hiroshi, Ishimoto Takatsugu, Baba Yoshifumi, Yoshida Naoya, Baba Hideo	4. 巻 47
2. 論文標題 Activin A promotes cell proliferation, invasion and migration and predicts poor prognosis in patients with colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology 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） 10.3892/or.2022.8318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Daitoku Nobuya, Miyamoto Yuji, Hiyoshi Yukiharu, Tokunaga Ryuma, Sakamoto Yuki, Sawayama Hiroshi, Ishimoto Takatsugu, Baba Yoshifumi, Yoshida Naoya, Baba Hideo	4. 巻 6
2. 論文標題 Preoperative skeletal muscle status is associated with tumor infiltrating lymphocytes and prognosis in patients with colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 658 ~ 666
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ags3.12570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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
---------	---------