

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07670

研究課題名(和文) 膵癌における癌局所免疫が果たす役割の解明

研究課題名(英文) The influence of neoadjuvant chemoradiotherapy upon tumor microenvironment in pancreatic cancer

研究代表者

遠藤 格 (ENDO, Itaru)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：60211091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌に対する術前化学放射線療法(NACRT)が及ぼす癌局所免疫応答に性差があるかを検討することを目的とする。NACRTを施行後に根治術を施行した58例を対象とし、予後因子の検討を行った。また、対象症例の組織を用いて免疫組織染色を行い、癌微小環境に及ぼす影響を性別毎に評価した。その結果、NACRT施行症例では予後に性差が生じ、女性で予後が良い結果であった。NACRT後のIRF-5発現に関連したCD204+ TAMsの浸潤量減少が予後改善に寄与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は難治性癌の代表疾患である。根治が期待できる唯一の治療法は手術のみであるが、化学療法が予後改善に寄与することが分かってきた。化学療法の効果の一つとして、癌免疫賦活化作用が最近注目されている。本研究結果から、膵癌においても術前化学放射線療法が免疫賦活化に有効であることが考えられ、その効果には性差がある可能性が示唆された。術前治療が免疫応答に及ぼす影響と機序を解明することで、今後の新しい治療法の開発が期待出来ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate gender-dependent antitumor immune response to neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients. This study enrolled 58 patients with borderline resectable PDAC who underwent surgical resection after NACRT. The resected tumor specimens were analyzed for immune cells using immunohistochemical staining. The relationship between clinicopathological features and clinical outcomes was evaluated. Females had longer overall survival than males. The CD204+ TAM number was significantly lower in females than in males. IRF-5+ cell number was significantly higher in female patients. Negative correlation occurred between CD204+ cells and IRF-5-positive cells. Female gender was an independent prognostic factor possibly due to the greater reduction in CD204+ TAM infiltration in tumors after NACRT. The beneficial effects of NACRT on TAMs' infiltration might be associated with gender-dependent IRF-5 expression.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：膵癌 術前化学放射線療法 癌免疫 腫瘍関連マクロファージ 性差

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は難治性癌の代表疾患であり、現代においてもなお予後不良な疾患である (Zhang et al., 2018)。根治が期待できる唯一の治療法は手術のみであるが、化学療法の発達により集学的治療が予後改善に寄与することが分かってきた。術前化学放射線療法(NACRT)は局所制御による R0 手術の達成や微小な転移巣の制御に有効と考えられているが、最近になって癌免疫賦活能を有していることが報告されるようになった (Miyake et al., 2017)。しかし、その詳細なメカニズムは未だ不明な点が多い。

性別が予後に与える影響は様々な癌種で報告されているが、膵癌においても男性が予後不良因子であることが報告されている (Zhang et al., 2018, Tao et al., 2017)。予後に性差が生じるメカニズムは、生活習慣や嗜好歴の他、性ホルモンの関与などが考察されているが、一方で治療に対する免疫応答に性差があることが最近の研究で分かってきている (Conforti et al., 2019)。

### 2. 研究の目的

NACRT が有する癌免疫賦活能に性差があると仮説し、膵癌の予後因子および NACRT に対する癌免疫応答について、性別に着目し検討することを目的とする。

### 3. 研究の方法

2006 年から 2014 年までの間に切除可能境界膵癌 (BR 膵癌) と診断された症例は 91 例認めた。そのうち、NACRT を希望しなかった 12 症例、NACRT 施行中に遠隔転移を認めた 21 症例を除く 58 例に外科的切除が行われ、研究対象 (BR 群) とした。また、NACRT を施行せず upfront に外科切除を行った切除可能膵癌 (R 膵癌) 31 例も比較群として、研究対象 (R 群) とした。それぞれの群で性別ごとに臨床病理学的因子を用いて、予後因子の検討を行った。また、対象症例のホルマリン固定パラフィン包埋組織から癌部のブロックを選択し、薄切切片を作成した。癌免疫応答に重要とされる、Tumor infiltrating lymphocytes (TILs)、Tumor-associated macrophages (TAMs) に特異的な抗体で免疫組織染色を行った。各種抗体で染色された免疫細胞の量的評価を行い、癌微小環境に及ぼす影響を性別毎に評価した。また、免疫細胞の浸潤程度と予後、悪性度との相関について検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 予後因子の検討

R 群においては、Disease-free-survival (DFS) および Overall-survival (OS) に性差を認めなかった (男性 [n=18] vs 女性 [n=13]: 5-year DFS rate, 15.4% vs 27.8%, p=0.705; 5-year OS rate, 51.3% vs 45.3%, p=0.995)。膵癌の予後規定因子として一般的に報告されている、CA19-9 高値、T stage 進行症例、リンパ節転移陽性、腫瘍サイズ >4cm では本検討では単変量解析、多変量解析共に OS/DFS で有意な結果は得られなかった。腫瘍局在として膵頭部症例では膵尾部症例と比較し、単変量解析で有意に OS が良く (p=0.026)、多変量解析でも独立した予後規定因子として選択された (p=0.046)。DFS では腫瘍の局在で予後に差は認めなかった。

一方、BR 群では多変量解析で DFS、OS 共に女性で有意に良好であった (男性 [n=33] vs 女性 [n=25]: 5-year DFS rate, 20.2% vs 42.5%, p=0.040; 5-year OS rate, 30.3% vs 51.2%, p=0.040)。また、多変量解析でも性別は独立した予後規定因子として選択された (DFS: p=0.044,

OS:  $p=0.044$  )。その他の因子では単変量解析、多変量解析共に OS/DFS で有意な結果は得られなかった。

(2) 性別と免疫応答の関連性の検討

予後に性差を認めなかった R 群においては、CD204+TAMs の浸潤量および癌局所での Interferon regulatory factor 5 (IRF-5) 発現細胞に差は認めなかった ( $p=0.514$ ,  $p=0.567$ )。一方、予後に性差が生じた BR 群においては、男性と比較し女性で有意に CD204+TAMs の浸潤量が少なかった ( $p=0.009$ )。また、女性で有意に癌局所の IRF-5 発現細胞が多かった ( $p<0.001$ )。さらに、CD204+TAMs の浸潤量と癌局所での IRF-5 発現細胞数は負の相関を示した ( $r=-0.385$ ,  $p=0.003$ )。

上記結果から、膀胱癌において、NACRT 施行症例では予後に性差が生じた。NACRT 後の IRF-5 発現に関連した CD204+TAMs の浸潤量減少が予後改善に寄与していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Matsuki Hiroki, Hiroshima Yukihiko, Miyake Kentaro, Murakami Takashi, Homma Yuki, Matsuyama Ryusei, Morioka Daisuke, Kurotaki Daisuke, Tamura Tomohiko, Endo Itaru	4. 巻 28
2. 論文標題 Reduction of gender associated M2 like tumor associated macrophages in the tumor microenvironment of patients with pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 174 ~ 182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jhbp.883	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
研究分担者	松山 隆生 (Matsuyama Ryusei) (30464548)	横浜市立大学・医学部・准教授  (22701)	
研究分担者	本間 祐樹 (Homma Yuki) (60567618)	横浜市立大学・医学部・講師  (22701)	
研究分担者	廣島 幸彦 (Hiroshima Yukihiko) (60718021)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・臨床研究所・医長  (82713)	

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