

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17587

研究課題名(和文)大腸癌における腫瘍免疫が全身性炎症に及ぼすメカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of tumor immunity on systemic inflammation in colorectal cancer.

研究代表者

大徳 暢哉(Daitoku, Nobuya)

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：60867191

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):骨格筋減少を特徴とするサルコペニアは大腸癌患者の予後不良と関連しているが、その発症および進展には全身性炎症が関与している。当院で手術を施行した大腸癌患者の術前骨格筋量(SMI)と、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、予後との関連を評価した。低SMIおよびTIL低発現は、ともに有意に短い生存率と関連していた。SMIは、TILのうちCD3+およびCD8+細胞の数と有意に相関していた。本研究において、大腸癌患者の骨格筋量と腫瘍局所免疫との有意な関連を示した。宿主の全身性炎症が腫瘍局所の免疫動態に影響し、予後と関連していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋減少を特徴とするサルコペニアは大腸癌患者の予後不良と関連しているが、その発症および進展には全身性炎症が関与している。当院で手術を施行した大腸癌患者の術前骨格筋量(SMI)と、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、予後との関連を評価した。低SMIおよびTIL低発現は、ともに有意に短い生存率と関連していた。SMIは、TILのうちCD3+およびCD8+細胞の数と有意に相関していた。大腸癌患者において術前骨格筋量はTILと有意な相関があり、低骨格筋、TIL低発現は独立予後不良因子であった。治癒切除可能な大腸癌患者における術前栄養改善・運動介入の重要性を示唆する。

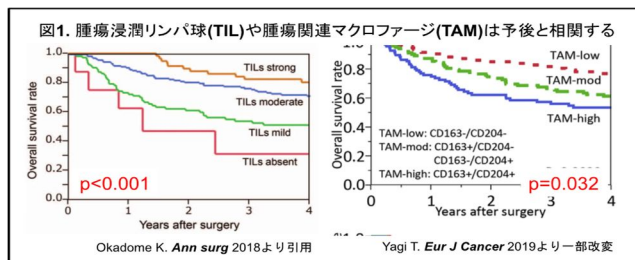
研究成果の概要(英文):This study investigated the clinical effect of sarcopenia and its relationship with the local immune system in CRC patients. The relationship between TILs and skeletal muscle status was evaluated. Patients with a lower SMI showed significantly shorter recurrence-free and overall survival compared with those with a higher SMI. Low expression of TILs was associated with significantly shorter recurrence-free survival. SMI was significantly correlated with the number of CD3+ and CD8+ cells in the ordinal logistic regression analysis. Patients with low skeletal muscle status and low CD3+ and CD8+ cells had an unfavorable prognosis compared with patients with high skeletal muscle status and high CD3+ and CD8+ cells. Our data showed an association between skeletal muscle status and local immune cells, and this association may play a pivotal role in the clinical outcome of patients with CRC.

研究分野:大腸癌において骨格筋量減少が予後不良に与えるメカニズムに関する研究

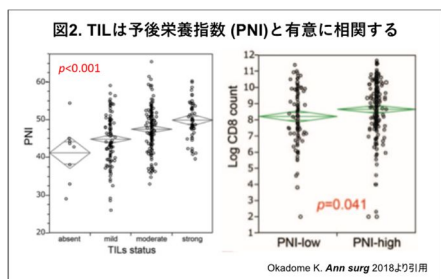
キーワード:大腸癌 サルコペニア 腫瘍免疫 骨格筋量 MSI status

1. 研究開始当初の背景

本邦において、大腸癌の罹患数および死亡数は増加の一途をたどっている。また、免疫チェックポイント阻害剤の普及により、腫瘍側のみならず宿主側の炎症反応の重要性が注目されている。腫瘍免疫は癌の発育・進展に重要な役割を果たすことが知られ、局所の免疫細胞は腫瘍微小環境における重要な構成成分である。特に、TIL の存在は種々の固形癌において、良好な予後に関与することが報告されている (Pages F. Lancet 2018)。また、TAM は M2 型への分化による細胞増殖因子の産生、新生血管の誘導などを介して、腫瘍増殖に促進的に作用している。これまで当科より、食道癌切除症例における TIL や TAM が予後に及ぼす影響について報告してきた (図 1; Okadome K. Ann surg 2018, Yagi T. Eur J Cancer 2019)。



近年、腫瘍局所の免疫応答と全身性炎症反応との関連について報告されている。当科では、食道癌切除症例における TIL と PNI (Prognostic nutritional index) との関連について明らかにしているが (図 2; Okadome K. Ann surg 2018)、腫瘍局所の免疫応答が全身性炎症反応を介し予後不良となるメカニズムについては明らかでない。IL-1 や IL-6、IFN- γ 、TNF- α といった炎症性サイトカインの関与が推定されるが、これらの発現と腫瘍局所における TIL や TAM の浸潤との関連についての解析は行われていない。



現在大腸癌治療は急激な進歩を遂げており、手術・化学療法・放射線治療などを組み合わせた集学的治療による治療効果の向上が認められているが、さらなる治療成績向上のために、治療経過中の全身性炎症反応と腫瘍免疫との関連についての理解が重要と考えられる。

2. 研究の目的

骨格筋減少を特徴とするサルコペニアは大腸癌患者の予後不良と関連しているが、その発症および進展には全身性炎症が関与している。腫瘍局所の免疫応答と全身性炎症の関連については種々の癌腫で報告されているが、腫瘍免疫とサルコペニアの関連について統合的に解析した研究はない。本研究はこの関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

大腸癌患者の術前骨格筋量と、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、予後との関連を評価した。対象は 2008 年から 2014 年に当院で手術を施行した大腸癌 256 例。サルコペニアは、術前 CT の断層撮影画像で第 3 腰椎の骨格筋量を使用して評価された骨格筋指数(SMI)によって評価し、臨床病理学的因子および予後との関連を評価した。さらに、TIL(CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺、Foxp3⁺陽性細胞)を免疫組織化学によって評価し、TIL と SMI、予後との関連を評価した。

4. 研究成果

SMI が低い患者は、SMI が高い患者と比較し、無再発生存期間(RFS)、全生存期間(OS)が有意に短かった(5 年 RFS; 低骨格筋群 vs 高骨格筋群 = 41.1% vs 75.3%、 $p < 0.001$ 、5 年 OS; 低骨格筋群 vs 高骨格筋群 = 47.1% vs 81.8%、 $p < 0.001$)。TIL の低発現は、有意に短い無再発生存率と関連していた(CD3; $p = 0.005$ 、CD8; $p < 0.001$ 、Foxp3; $p = 0.028$)。SMI は、ロジスティック回帰分析で CD3⁺および CD8⁺細胞の数と有意に相関していた(図 3; CD3; $p = 0.024$ 、CD8; $p = 0.046$)。また、術前骨

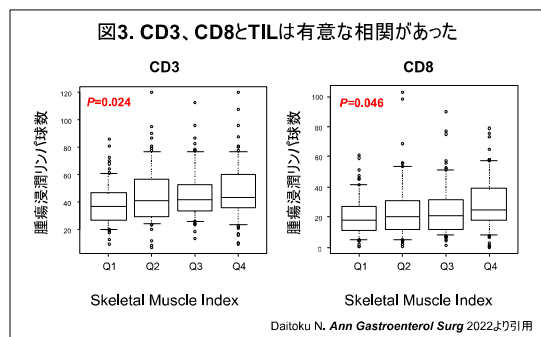
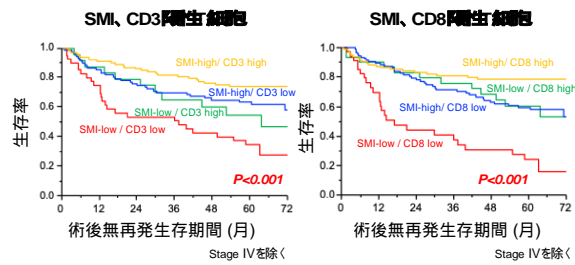


図4. 骨格筋量とTILは有意に予後と関係する



Daitoku N. *Ann Gastroenterol Surg* 2022より引用

格筋量が低く、CD3+または CD8+陽性細胞が少ない患者は、術前骨格筋量が高く、CD3+または CD8+陽性細胞が多い患者と比較し、予後不良であった(CD3、CD8ともに $p < 0.001$)。本研究において、大腸癌患者の骨格筋量と腫瘍局所免疫との有意な関連を示した。これらの結果は、宿主の全身性炎症が腫瘍局所の免疫動態に影響し、予後と関連していることを示唆する。

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 1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 -
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 in press
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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大徳 暢哉、宮本 裕士、秋山 貴彦、坂本 悠樹、徳永 竜馬、原田 和人、江藤 弘二郎、日吉 幸晴、長井 洋平、岩槻 政晃、石本 崇胤、岩上 志朗、吉田 直矢、馬場 秀夫
2. 発表標題 大腸癌における術前栄養状態と腫瘍免疫、予後の関連
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 大徳 暢哉、宮本 裕士、秋山 貴彦、坂本 悠樹、徳永 竜馬、日吉 幸晴、長井 洋平、石本 崇胤、岩槻 政晃、岩上 志朗、吉田 直矢、馬場 秀夫
2. 発表標題 大腸癌切除例におけるMSI status別の腫瘍浸潤リンパ球、PNIの関係
3. 学会等名 Japan Digestive Disease Week 2020
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
---------------------------	-----------------------	----

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