

令和 6 年 6 月 18 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：21K16404

研究課題名（和文）難治性小児固形癌に対する新たな免疫ターゲットの探索と治療法の開発

研究課題名（英文）Discovery of new immune targets and development of treatments for refractory pediatric solid tumors

研究代表者

洲尾 昌伍（Zuo, Shogo）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：40771019

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：神経芽腫の生検、切除標本においてCD200の発現を評価し、臨床学的意義を検討した。化学療法施行前の検体は47例あり、47例中CD200高発現は25例（53%）、低発現が22例であった。stage4症例は28例ありそのうちの20例（80%）ではCD200高発現であった。CD200高発現群では有意に生存率、無再発生存率が低かった。また化学療法後25例の検討では、CD200高発現は6例（24%）あり、低発現群に比して有意に生存率が低かった（ $P=0.007$ ）。神経芽腫におけるCD200発現は予後に関連し、その要因としてCD200が化学療法抵抗性に関連している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経芽腫におけるT細胞抑制分子発現の臨床学的意義を検討した。神経芽腫では腫瘍浸潤リンパ球が少ないことが、免疫治療の効果が限定的になる要因として考えられている。そこで今回はさまざまな腫瘍細胞上に発現しT細胞抑制分子として知られているCD200に着目した。CD200はT細胞の腫瘍浸潤を阻害しているとされ、CD200を治療的にすることは腫瘍浸潤リンパ球の促進と免疫チェックポイント阻害の双方の作用から神経芽腫において高い治療効果が得られる可能性がある。今回の検討からCD200発現は予後と化学療法抵抗性に関連しており、化学療法抵抗性難治症例における新規治療標的としての可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the expression of CD200 in biopsy or resection specimens of neuroblastoma, and examined its clinical significance. There were 47 specimens from patients before chemotherapy, and 25 of these (53%) had high CD200 expression, while 22 had low expression. There were 28 stage 4 cases, of which 20 (80%) had high CD200 expression. The high CD200 expression group had significantly lower survival rates and recurrence-free survival rates. Furthermore, in an evaluation of 25 cases after chemotherapy, 6 cases (24%) had high CD200 expression, and the survival rate was significantly lower than in the low CD200 expression group ( $P = 0.007$ ). CD200 expression in neuroblastoma is associated with prognosis, and it is possible that CD200 is associated with chemotherapy resistance.

研究分野：小児腫瘍

キーワード：神経芽腫 腫瘍浸潤リンパ球 免疫チェックポイント

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

神経芽腫を代表とする小児固形癌のハイリスク症例に対しては化学療法、放射線療法、手術治療といった集学的治療が行われるが、特に再発をきたした症例や化学療法抵抗性の難治症例には有効な治療法がなく、新規治療法の開発が期待されている。成人分野において新たな癌治療の柱として、腫瘍免疫に着目した癌免疫治療が世界中からの注目を集めている。特にT細胞不活化・抑制経路であるPD-L/PD-1経路阻害薬は、現在最も注目されている薬剤の一つとなっている。神経芽腫においてもその治療効果が期待されたが、臨床使用に至っていない。神経芽腫では腫瘍浸潤リンパ球が少ないことがPD-L/PD-1経路阻害剤の効果が限定的となる原因として考えられている。T細胞不活化・抑制経路は多岐多様に渡っていることが解明されてきており、近年報告されている新規T細胞抑制分子について現在、新規治療標的の模索が全世界で行われている。

### 2. 研究の目的

神経芽腫に対するT細胞不活化・抑制経路阻害薬の臨床応用を実現させていくためには新規治療標的となる分子の同定、腫瘍増殖、進展への影響、既存治療との併用効果や安全性の確認など小児固形癌における獲得免疫機構のメカニズムを解明することが必要となる。当教室ではこれまでに難治性消化器癌のPD-L/PD-1経路だけでなくB7-H3、HVEMなどのT細胞不活化・抑制分子においても予後予測因子としての臨床的意義、新規癌免疫治療の可能性を証明してきた。その中で、これらの分子は腫瘍免疫能以外にも腫瘍細胞増殖能、遊走能および腫瘍血管新生にも寄与していることを証明しており、腫瘍進展に複合的に作用していることが示唆されている。小児神経芽腫においても同様の検討を行うことで、小児固形癌における獲得免疫機構のメカニズム解明、新規治療標的分子としての可能性を探索することを目的とする。

### 3. 研究の方法

今回調査を行うT細胞不活化分子の候補を絞り込む。神経芽腫にも発現を認め、腫瘍浸潤リンパ球との関連も報告されているCD200に着目した。

CD200は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する1回膜貫通型蛋白である。CD200Rにリガンドである。CD200が結合することで、T細胞による免疫応答を抑制する。さまざまな腫瘍細胞上に発現していることが報告されており、CD200がT細胞の腫瘍浸潤を阻害し、腫瘍が免疫回避することに関連していることが示唆されている。

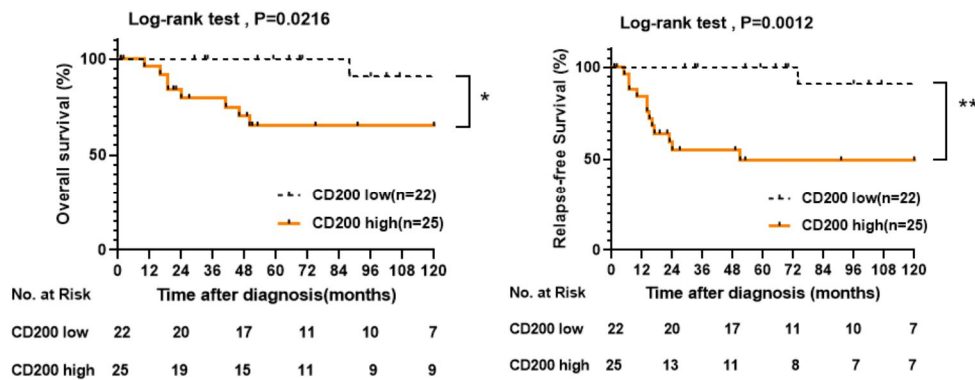
小児神経芽腫小児固形癌の切除標本を用いてT細胞不活化・抑制分子であるCD200抗体を用いた免疫染色により腫瘍内発現を調査し、臨床病理学的因子、再発や予後との関連を検討した。

- (1) 化学療法施行前に生検、切除が行われた神経芽腫患者47例を対象とした。免疫染色にて腫瘍検体のCD200発現を評価し、臨床病理学的因子、再発や予後との関連を検討した。

- (2) 化学療法施行後に切除が行われた神経芽腫患者25例に対し、CD200発現を評価し化学療法前後のCD200発現と予後との関連について検討を行った。
- (3) 同じ症例において腫瘍浸潤リンパ球(CD8 +、CD4 +、CD45RO + T 細胞)の免疫染色を行い、CD200 発現との関連を調査する。

#### 4 . 研究成果

化学療法施行前の生検、切除症例 47 例のうち CD200 高発現群は 25 例(53%)、低発現群は 22 例(47%)であった。CD200 の発現程度の評価は染色強度(染まり具合)と染色細胞数(1 視野あたりの染色細胞割合)でスコア化し、高発現と低発現に振り分けした。47 例中高リスク群となる stage4 の症例は 28 例あり、stage4 の 28 例中 20 例(71%)は CD200 高発現であった。CD200 高発現群と低発現群との比較検討では、CD200 高発現群において有意に生存率、無再発生存率が低かった(それぞれ  $P=0.02$ ,  $0.001$ )。腫瘍浸潤リンパ球は CD8 +、CD4 + では CD200 高発現群において有意に少なく( $P=0.014$ ,  $0.005$ )、CD45RO + では少ない傾向はみられたが有意差は認められなかった。化学療法施行後の切除検体は 25 例あり、化学療法施行後においても CD200 高発現であった症例は 5 例であった。5 例中 4 例では化学療法施行前においても CD200 高発現であった。化学療法施行後に CD200 高発現であった症例は低発現群に比して有意に生存率が低かった( $P=0.007$ )。以上より CD200 は予後と関連していることが確認され、その要因として CD4 +、CD8 + T 細胞の腫瘍浸潤を阻害していること、化学療法抵抗性に関連し、予後を悪化させている可能性が考えられた。CD200 は神経芽腫、特に化学療法抵抗性の難治性症例に対する治療標的となりうる可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------