

80 難治性消化器癌に対する選択的癌免疫治療法の開発	庄 雅之
----------------------------	------

【目的】 新規化学療法等の癌治療の進歩により、消化器癌においても予後の向上が認められるが、今なお切除不能例や進行例がみられ、それらの予後は不良である。特に、膵癌に代表される難治性消化器癌は、根治術後であっても転移および再発の頻度が高く、再発後の治療は困難である。したがって、さらなる予後向上のためには、新たな観点からの癌治療法開発が必須である。本研究では、これまで独自に蓄積してきた一連の研究成果と、最新の免疫・癌研究の報告を融合・発展させ、特に膵癌における CD200 発現および大腸癌肝転移における HVEM 発現について検討を行った。

【方法】 1. 20 例の膵癌切除症例を用いて、腫瘍細胞の CD200 発現を免疫組織染色にて臨床的意義を検討した。また、腫瘍内浸潤 T 細胞 (TIL) についても同様に免疫組織染色にて検討した。さらに、ヒト膵癌株 PANC-1 および Capan-2 を用いて、CD200 の他に、CD44、CD24、EpCAM の発現について、各細胞株に 10 Gy の放射線照射を行い、照射前後に細胞表面マーカーを検討して、膵癌幹細胞との関連を検討した。大腸癌肝転移に肝切除を行った 104 例を対象とした。ヒト HVEM 特異抗体にて免疫染色を行った。HVEM 高発現群と低発現群に分類し臨床病理学的因子、予後との関連を検討した。また TIL についても同様に検討し、臨床的意義を検討した。

【結果】 1. 膵癌における CD200 発現は、手術先行例 (術前治療非施行例) では予後との明らかな関連は認めなかった。一方、術前化学放射線治療施行例では非施行例に比して、有意に CD200 発現が高く、また CD200 発現陽性群の予後は陰性群に比して有意に不良であった ($P=0.030$) (図)。また多変量解析の結果、CD200 発現は独立予後不良因子であることが明らかとなった ($HR\ 2.51$; $95\% CI\ 1.35\sim4.66$; $P=0.004$)。また、CD4、CD8、CD45RO 陽性 TIL は、CD200 陽性群で、陰性群に比して、いずれも有意に少なかった。さらに *in vitro* での検討の結果、ヒト膵癌株の放射線照射によって、CD200 発現が誘導され、さらには CD44/CD24/ESA 等との関連も認められた。以上より、最難治癌といわれる膵癌において、CD200 は宿主免疫回避機構に影響し、さらには放射線治療等による治療抵抗性に関わっていることが示唆された。したがって、新たな膵癌治療におけるバイオマーカーとなるとともに、治療標的分子としても有用である可能性が示された。

2. 大腸癌肝転移において、HVEM 高発現群 49 例 (47.5%)、低発現群 55 例 (52.5%) の 2 群に分類して以下の検討を行った。背景因子として、両群間に年齢、性別、同時性転移、異時性転移、化学療法の有無、腫瘍径、T 因子、N 因子において両群間に差は認められなかった。予後との関連は、無再発生存期間は高発現群で低い傾向 ($P=0.106$) であり、全生存期間では高発現群で有意に予後不良であった ($P=0.002$)。また多変量解析では、年齢、腫瘍個数とならんで、HVEM 発現は独立予後不良因子であった ($HR=3.35$, $P=0.006$)。また、TIL との相関では、CD8 および CD45RO 陽性細胞数は、HVEM 高発現群で有意に少なかった。これらのことから、HVEM が大腸癌肝転移後の再発、生存に有意に関連していることが示唆された。さらに腫瘍免疫を介した機序が少なくとも関連している可能性が示された。したがって、HVEM が大腸癌肝転移症例における新たなバイオマーカーとなるばかりでなく、新たな治療標的因子となり得る可能性が示唆された。

膵癌における CD200 発現の臨床的意義

