

# 学位論文

Expression of membranous CD155 is associated with aggressive phenotypes and a poor prognosis in patients with bladder cancer

(膀胱癌患者における膜型 CD155 発現は悪性度と予後不良に関連する)

指導教授名 岩村 正嗣

申請者氏名 森 亘平

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

# 論文要旨

## 【背景】

局所進行膀胱癌に対する根治的治療として膀胱全摘除術とリンパ節郭清術が選択されるが、患者の一部は術後再発を来し、後治療が有効でない場合、不良な転機を辿る。ポリオウイルス受容体として細胞表面に存在する、Cluster of Differentiation155(CD155)は近年、様々な癌細胞においてその発現と悪性度、予後との相関が報告されている。本研究では膀胱癌における CD155 の発現と臨床病理学的因子と生命学的予後を検討し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。

## 【対象と方法】

1990年から2015年の期間で北里大学病院にて膀胱癌と診断され、膀胱全摘除術を施行した103例を対象とした。CD155はその局在により腫瘍細胞表面に存在する膜型と腫瘍細胞内に存在する細胞質型があり、別々に検討を行った。また、過去に programmed death-ligand1(PD-L1)発現に関して検討している症例については CD155 発現との相関関係の有無を検討した。生命学的予後に関しては Kaplan-Meier 法を用いてがん特異的生存率と無再発生存率を検討し、Cox 比例ハザード回帰分析を用いて生存期間と臨床病理学的因子との関係を検討した。

## 【結果】

膜型 CD155 発現は病理学的 T 分類、病理組織学的悪性度、リンパ節転移有無と相関関係を認めた(各々、 $p=0.04$ 、 $0.02$ 、 $<0.01$ )。一方、細胞質型 CD155 発現と相関関係を持つ臨床病理学的因子は認めなかった。膜型 CD155 陽性症例では有意に癌特異的生存期間、無再発生存期間が短く(各々、 $p=0.005$ 、 $0.0015$ )、細胞質型 CD155 では有意な差を認めなかった(各々、 $p=0.71$ 、 $0.56$ )。Cox 比例ハザード回帰分析による多変量解析ではリンパ節転移有無のみ独立した予後不良因子であった(がん特異的生存率、無再発生存率で各々、 $p=0.02$ 、 $<0.01$ )。PD-L1 発現と CD155 発現は膜型、細胞質型ともに相関を認めなかった。

## 【考察】

本研究により膜型 CD155 発現が膀胱癌全摘患者において悪性度、生命学的予後に影響することが判明した。一方、細胞質型 CD155 に関しては有意な相関関係や生命学的因子に対する影響は見られなかった。CD155 の免疫腫瘍環境における振る舞いとして免疫抑制作用、腫瘍細胞の移行性促進作用、細胞周期短期化の報告があり、いずれの特徴も腫瘍細胞の悪性化に関わっていると考えられる。現在、そのリガンドである T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif domain (TIGIT) に対する抗体が免疫チェックポイントとして注目され、開発が進んでいる。本研究の対象となっている尿路上皮癌においてもその有効性が指摘されており、その実用化により既存の抗悪性腫瘍薬で治療効果が得られなかった症例に対しても予後改善が期待される。

## 【結語】

膀胱癌における膜型 CD155 発現は悪性度と生命予後不良に関連し、術後予後の指標となり得る。バイオマーカーとしてのみならず、免疫チェックポイント治療の標的因子としても注目されており、本研究が膀胱癌患者予後の改善の一助となることを期待する。

## 目次

	頁
1. 緒言 .....	1
2. 対象と方法	
2-1. 患者選択と調査項目 .....	3
2-2. CD155 免疫組織染色 .....	4
2-3. CD155 発現の評価 .....	5
2-4. PD-L1 発現と CD155 発現の関係 .....	5
2-5. 統計学的解析方法 .....	6
3. 結果	
3-1. CD155 免疫組織染色所見 .....	7
3-2. CD155 発現と臨床病理学的因子との関係 .....	7
3-3. CD155 発現と生命学的予後との関係 .....	8
4. 考察	
4-1. 腫瘍細胞における CD155 発現について .....	9
4-2. CD155 発現による特性：浸潤能と増殖能の亢進 .....	10
4-3. CD155 発現と PD-L1 発現の関係性について .....	11
4-4. CD155 の免疫チェックポイントとしての臨床応用について .....	12
4-5. 本研究の限界 .....	13
5. 総括 .....	14
6. 今後の課題 .....	14
7. 謝辞 .....	14
8. 引用文献 .....	15
9. 業績目録 .....	18
10. 図表 .....	20

## 1. 緒言

膀胱癌は世界で 10 番目に多い悪性腫瘍であり、年間で約 55 万の新規患者が発生している[1]。東部アジア圏では日本人男性は最も罹患率が高く、日本人女性も二番目に高い罹患率を認めている（人口 10 万当たり各々 9.6 人、2.2 人）[2]。筋層浸潤性膀胱癌と BCG 治療抵抗性の非筋層浸潤性膀胱癌には根治的膀胱全摘除術と骨盤内リンパ節郭清術が推奨されている[3]が、手術を受けた患者の約 40%は手術施行後 5 年以内に遠隔転移やリンパ節転移を経験する[4]。これらの予後改善を目的として、化学療法による維持治療[5]や免疫チェックポイント阻害薬の導入[6]が考慮されてきたが、効果は限定的であり、治療関連の有害事象も多くみられた。加えて、術後早期の段階で追加治療の必要性を示唆する有用なバイオマーカーはない。

Cluster of Differentiation 155 (以下、CD155)はポリオウイルスの受容体として発見され、ネクチン様分子ファミリー5 としても知られている膜貫通型タンパク質である。CD155 は正常組織にはほとんど発現しないが、さまざまな癌細胞で過剰発現することが報告されており、乳癌[7,8]、肺癌[9,10]、卵巣癌[11]、前立腺癌[12]において報告されている。ヒト細胞ではスプライシングされたアイソフォームにより膜型 CD155 (membranous CD155、以下、mCD155) と細胞質型 CD155 (cytoplasmic CD155、以下 cCD155) にエンコードされるため、CD155 の特徴を調べるためにはこれらを別々に検討する必要がある。

Programmed death-ligand 1 (以下、PD-L1)は免疫チェックポイントとして広く知られており、CD155 との組み合わせによる抗腫瘍効果が報告されている[13,14]。本研究は膀胱癌全摘患者における膀胱癌細胞において mCD155 と cCD155 の発現を別々に検討し、同時に、PD-L1 の発現との検討を行った。

## 2. 対象と方法

### 2-1. 患者選択と調査項目

北里大学病院にて 1990 年から 2015 年に根治的膀胱全摘除術、骨盤内リンパ節郭清術を施行した 143 症例を後方視的に検討した。特殊な組織型であった 10 症例（扁平上皮癌 3 例、腺癌 3 例、小細胞癌 4 例）と術前化学療法を施行した 15 症例と経過観察が追跡不能であった 15 症例は対象から除外した。調査項目は手術時年齢、性別、病理学的 T 分類、病理学的 N 分類、病理学的悪性度、上皮内癌の有無、リンパ管または静脈侵襲有無 (lymphovascular invasion :LVI)、術後化学療法の有無、救済化学療法の有無について診療記録より抽出した。T 分類については 1973 年 WHO 分類と 2002 年 TNM 分類に基づいて評価した。術後化学療法はリンパ節転移を有し、病理学的 T 分類が 3 以上であった症例に対して施行された。術後化学療法、救済化学療法ともに白金製剤を基本とした化学療法が施行され、効果判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. に基づいて判定した。本研究は北里大学医学部倫理委員会の倫理委員会にて審査を受け、承認を得て行われた（承認番号：B17-010）。

## 2-2. CD155 免疫組織染色

パラフィン包埋された  $3\mu\text{m}$  に薄切した膀胱癌組織切片の免疫組織化学染色を行った。切片はキシレンで脱パラフィン後、下降エタノール系列で脱キシレンを行い、流水水洗した。次に 3%過酸化水素水で 10 分間の内因性ペルオキシダーゼ処理を行った。流水水洗後、抗原性の賦活化のため、10mM クエン酸緩衝液[0.1%Tween20; pH6.0]に浸漬し、オートクレーブ中で  $121^{\circ}\text{C}$ 、10 分間加熱処理後、室温放置した。その後、切片はトリス緩衝食液(TBS) [10mM Tris-HCl, 150mM NaCl ; pH7.5] で洗浄し、一次抗体の非特異的反応を防ぐため、0.5%カゼイン溶液を用いて室温で 10 分間ブロッキングを行った。一次抗体として 200 倍に希釈した抗 CD155 monoclonal 抗体(Cusabio Technology LLC, Houston, TX, USA)を室温で 2 時間反応させた。その後、Tris 緩衝生理食塩水 (0.01 M Tris-HCl pH7.5, 150 mM NaCl) で 5 分間の洗浄を 3 回行った後、切片はホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ポリマー試薬 (Envision+ Dual Link system-HRP, Dako. Glostrup, Denmark) を二次抗体として室温で 30 分間反応させた。最後に DAB 溶液(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)を用いて発色操作を行い、流水水洗後、Mayer の hematoxylin 液で核染色を行った。



### 2-3. CD155 発現の評価

血管上皮細胞の染色度を陽性のコントロールとした。染色された領域の強拡大にて腫瘍細胞膜上または腫瘍細胞質内の染色をコントロールと比較して、同等かそれ以上の強度で染色された腫瘍細胞が 10%以上確認された場合を陽性と判断した。評価対象となったすべての領域は 2 名の検者により患者情報がない状態で独立して評価を行った。評価が分かれた症例については見解が統一されるまで検討を行った。

### 2-4. PD-L1 発現と CD155 発現の関係

以前に行った検討の対象群[15]と比較し、PD-L1 発現と CD155 発現に関連があるか検討した。PD-L1 発現は腫瘍細胞と腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocytes : TILs）に分けて検討を行った。中等度かそれ以上の強度で染色された腫瘍細胞または TILs を 5%以上認めた場合を陽性と判断した。

## 2-5. 統計学的解析方法

手術時年齢（65歳未満／65歳以上）、病理学的T因子（pT2以下／pT3以上）、病理組織学的悪性度（grade1,2／grade3）、病理学的N因子（N0／N1,2）は二値分類で評価した。PD-L1の評価対象は症例の一部である67例を対象とした。CD155発現と臨床病理学的背景の統計学的解析はフィッシャーの正確検定を用いた。がん特異的生存（Cancer-Specific Survival : CSS）と無再発生存（Recurrence-Free Survival : RFS）はKaplan-Meier法で描出し、比較はlog-rank検定を用いた。CD155発現と病理学的分類、病理組織学的悪性度、LVIの有無、リンパ節転移の有無についての単多変量解析はCox比例ハザードモデルを使用した。統計解析ソフトはJMP®15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用し、統計学的有意水準を $p < 0.05$ と設定した。

### 3. 結果

#### 3-1. CD155 免疫組織染色所見

Figure 1 に正常尿路上皮組織と悪性腫瘍組織における典型的な CD155 免疫染色像を示す。正常尿路上皮組織では陰性か、極めて弱い免疫染色像を示す(Figure 1A)。腫瘍細胞の細胞膜上と細胞質内に染色像が確認された(Figure 1C、D)。

#### 3-2. CD155 発現と臨床病理学的因子との関係

全て対象患者の臨床病理学的背景と mCD155 発現、cCD155 発現との関係に関して Table 1 にまとめた。膀胱全摘除術施行時の年齢、性別、上皮内癌の有無、LVI の有無は mCD155 発現、cCD155 発現と相関はなかった。mCD155 陽性であることは病理学的 T 因子、病理組織学的悪性度、病理学的 N 因子と有意な相関を認めた (各々、 $p = 0.04$ ,  $0.02$ ,  $<0.01$ )。救済化学療法を施行した 13 症例では mCD155 発現、cCD155 発現の有無と治療反応性について相関はなかった (各々、 $p = 0.71$ ,  $0.56$ )。再発の有無に関しても mCD155 発現、cCD155 発現の有無で相関はなかった (各々、 $p = 0.09$ ,  $0.49$ )。腫瘍細胞と TIL の両方で PD-L1 の発現と mCD155 発現と cCD155 発現は相関を認めなかった (各々、 $p = 0.47$ ,  $0.83$ ,  $0.54$ ,  $0.55$ )。

### 3-3. CD155 発現と生命学的予後との関係

Kaplan–Meier 法による生存期間分析では mCD155 発現陽性例において有意に短い無再発生存期間とがん特異的生存期間を認めた (各々、 $p = 0.015, 0.005$ . Figure 2)。cCD155 発現により無再発生存期間、がん特異的生存期間ともに影響はなかった (各々、 $p = 0.34, 0.32$ . Figure 3)。無再発生存期間、がん特異的生存期間における Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析では、mCD155 発現陽性、リンパ節転移あり、病理学的 T 因子、病理組織学的悪性度が有意な予後不良因子であった (Table 2)。多変量解析ではリンパ節転移ありのみが独立した予後不良因子であった (Table 2)。

## 4. 考察

### 4-1. 腫瘍細胞における CD155 発現について

CD155 はヒトにおけるポリオウイルスの受容体として同定された[16]。以降、その構造と機能の両方について詳細が明らかになってきている。CD155 は腫瘍細胞膜上に発現する膜型 CD155 と細胞質内に発現する細胞質型 CD155 に分類され、双方ともにヒトの細胞に発現する。CD155 は正常組織にほとんど発現しないが、様々な癌細胞において過剰に発現することが報告されている[7-12]。Luo らは The Cancer Genome Atlas と Genome Expression Omnibus 上のデータベースを用いて、797 名の患者データを解析し、膀胱癌を含む複数の癌において CD155 の mRNA の発現がその予後不良に相関することを報告している[17]。Zhang らは膀胱全摘除術を受けた 228 名の患者を対象に CD155 の膀胱癌細胞膜上の発現を検討し、正常尿路上皮細胞と比較して有意に過剰発現していると報告している[18]。本研究は膀胱全摘除術を施行した膀胱癌患者を対象に CD155 発現に関して膜型と細胞質型を別々に検討した初めての研究である。

#### 4.2. CD155 発現による特性：浸潤能と増殖能の亢進

本研究では mCD155 発現が病理学的 T 因子、病理組織学的悪性度、病理学的 N 因子、生命学的予後と有意に相関することを示した。Minami らは CD155 がインテグリン  $\alpha V\beta 3$  の複雑構造体を介して細胞の浸潤能と増殖能を潜在的に亢進させていると報告している[19]。Kakunaga らは CD155 が Ras/Raf/mitogen 経路を刺激し細胞外のキナーゼシグナル伝達因子の誘導を活性化させ、結果として細胞周期の G1 期を短縮する cyclinD2 および cyclinE の作用増強を引き起こすことで増殖能が亢進することを報告している[20]。

一方、本研究では cCD155 と相関を示す臨床病理学的因子はなかった。Okumura らは mCD155 が CD226 を介してナチュラルキラー細胞の活性を促進するのに対して、cCD155 が悪性黒色腫のモデルマウスではこの作用を阻害すると報告している[21]。

mCD155 と cCD155 の腫瘍免疫環境における作用は悪性腫瘍の種類により異なる可能性があるが、詳細に関してはまだ明らかになっていない。

#### 4-3. CD155 発現と PD-L1 発現の関係性について

CD155 発現と PD-L1 発現の関係性について、Wang らは CD155 陽性の乳癌患者において、陰性の患者と比較し、より高い比率で PD-L1 陽性の CD4+腫瘍浸潤 T 細胞が確認されたと報告しており、考えられる理由の一つとして、腫瘍免疫微小環境における CD155 の高発現により Toll 様受容体 4 が活性化され、インターフェロン $\gamma$ の分泌が誘導され、T 細胞が活性化された可能性について言及している[22]。Chen らはトリプルネガティブ乳癌の細胞株を用いて CD155 と PD-L1 の発現に関して調べ、CD155 の発現により活性化される細胞内伝達経路により抗 PD-L1 治療の効果低減を引き起こしている可能性を指摘し、トリプルネガティブ乳癌では非トリプルネガティブ乳癌と比較して CD155 と PD-L1 がともに高発現していることを報告している[23]。一方、Smazynski らは高悪性度漿液性卵巣癌において CD155 と PD-L1 の発現に関しては関係性がないことを報告しており、膀胱癌を含む複数の種類の癌細胞株についても検討を行い、CD155 と PD-L1 の発現に関して有意な相関関係を示したものはないと報告している[11]。本研究においても、mCD155、cCD155 とともに腫瘍細胞、TIL 両方の PD-L1 発現と相関を示さなかったが、今後、分子細胞レベル、遺伝子レベルにおいてこれらの詳細な関係性が解明されることが望まれ、この解明により、さらに効果的な治療の実現が期待できる。

#### 4-4. CD155 の免疫チェックポイントとしての臨床応用について

腫瘍微小免疫環境における CD155 の作用は徐々に明らかになってきている。Yu らは T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain (TIGIT)が高い親和性で CD155 と結合し、樹状細胞の活性を調整することにより、間接的にT細胞の活性を抑制すると報告しており[24]、CD155 の高発現が腫瘍免疫寛容を引き起こすことを示唆している。抗 TIGIT 抗体の tiragolumab の第 II 相試験が PD-L1 陽性非小細胞肺癌患者を対象に実施され、プラセボと atezolizumab 併用療法を受けた患者と比較し、tiragolumab と atezolizumab 併用療法を受けた患者で有意に無再発生存期間が延長したと報告されている[25]。Attalla らは尿路上皮癌患者において抗 TIGIT 抗体が単剤療法または他の免疫チェックポイント阻害薬との併用療法で生命予後の改善する可能性に言及している[26]。本研究では救済化学療法の奏効率と mCD155 発現および cCD155 発現の間に有意な差は認められなかった。CD155 陽性の膀胱癌において化学療法施行による予後改善の寄与は限定的であるが、今後、免疫チェックポイント阻害薬が代わって使用されると予後改善が示される可能性があり、その際には CD155 陽性の膀胱癌を対象とした抗 TIGIT 抗体の臨床試験の実施も望まれる。現在、白金製剤耐性の筋層浸潤性膀胱癌の局所進行症例に対して tiragolumab と atezolizumab 併用療法の臨床試験が進められている[27]。



#### 4-5. 本研究の限界について

第一に後方視的研究であるため、バイアスによる影響は避けられない。第二にサンプルサイズが小さく、mCD155 陽性、cCD155 陽性患者が各々22名、24名しかいないため、今後、より大きな母集団を対象とした調査にて検証されるべきである。第三に膀胱全摘除術は複数の医師により施行され、追加治療の適応に関しても担当医師の判断に委ねられており、個々の患者の予後に影響した可能性が否定できない。また、PD-L1 の検討は母集団の一部にのみ実施されており、結果が限定的であった可能性が否定できない。これらの限界は指摘されるが、mCD155 発現が膀胱癌患者の予後不良に相関することは示唆された。

## 5. 総括

本研究によりmCD155発現が膀胱全摘除術を受けた膀胱癌患者において悪性度、生命学的予後に影響することが判明した。一方、cCD155発現に関しては有意な相関関係や生命学的因子の対する影響は見られなかった。CD155の免疫腫瘍環境における振る舞いとして免疫抑制作用、腫瘍細胞の移行性促進作用、細胞周期短期化の報告があり、いずれの特徴も腫瘍細胞の悪性化に関わっていると考えられる。また、免疫チェックポイントとして今後、抗腫瘍薬が実用化されれば患者の予後改善が期待できる。

## 6. 今後の課題

より大規模な症例の検討を行い、本研究の検証が必要である。今後、CD155に関連した免疫チェックポイント阻害薬が臨床応用されたら、その有効性に関して検証していく必要がある。

## 7. 謝辞

本研究を行うにあたり、御指導を下さいました北里大学院医学部泌尿器科学 岩村正嗣教授に深く感謝いたします。また、本臨床研究を主導して頂き、研究方法から校正まで懇切なご指導を頂いた北里大学院医学部泌尿器科学 松本和将診療教授、佐藤雄一先生に深く感謝いたします。

## 8. 引用文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L, Torre L.A, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin* 2018;68:394-424.
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality. A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 2017;71:96-108.
3. Matsumoto K, Tabata K, Hirayama T, Shimura S, Fujita T, Iwamura M, et al. Robot-assisted laparoscopic radical cystectomy is a safe and effective procedure for patients with bladder cancer compared to laparoscopic and open surgery: Perioperative outcomes of a single-center experience. *Asian J Surg* 2019;42:189-196.
4. Xylinas E, Cha EK, Sun M, Rink M, Trinh QD, Daneshmand S, et al. Risk stratification of pT1-3N0 patients after radical cystectomy for adjuvant chemotherapy counselling. *Br J Cancer* 2012;107:1826-1832.
5. Oughton JB, Poad H, Twiddy M, Collinson M, Hiley V, Chahal, R, et al. Radical cystectomy (bladder removal) against intravesical BCG immunotherapy for high-risk non-muscle invasive bladder cancer (BRAVO): A protocol for a randomised controlled feasibility study. *BMJ Open* 2017;7:e017913.
6. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Park SH, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:2102-2114.
7. Yong H, Cheng R, Li X, Gao G, Jiang X, Zhao W, et al. CD155 expression and its prognostic value in postoperative patients with breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2019;115:108884.
8. Zheng Q, Gao J, Yin P, Wang W, Wang B, Zhao C, et al. CD155 contributes to the mesenchymal phenotype of triple-negative breast cancer. *Cancer Sci* 2020;111:383-394.
9. Sun Y, Luo J, Chen Y, Cui J, Lei Y, Chen Y, et al. Combined evaluation of the expression status of CD155 and TIGIT plays an important role in the prognosis of LUAD (lung adenocarcinoma). *Int Immunopharmacol* 2020;80:106198.
10. Nakai R, Maniwa Y, Tanaka Y, Nishio W, Yoshimura M, Takai, Y, et al. Overexpression of Necl-5 correlates with unfavorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2010;101:1326-1330.

11. Smazynski J, Hamilton PT, Thornton S, Miline K, Wouters MCA, Nelson BH. The immune suppressive factors CD155 and PD-L1 show contrasting expression patterns and immune correlates in ovarian and other cancers. *Gynecol Oncol* 2020;158:167-177.
12. Zhao H, Ma J, Lei T, Ma W, Zhang M. The bispecific anti-CD3 × anti-CD155 antibody mediates T cell immunotherapy for human prostate cancer. *Investig. New Drugs* 2019;37:810-817.
13. Ma L, Gai J, Qiao P, Li Y, Li X, Wan Y, et al. A Novel Bispecific Nanobody with PD-L1/TIGIT Dual Immune Checkpoint Blockade. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;531:144-151.
14. Mao L, Xiao Y, Yang QC, Yang SC, Yang LL, Sun ZJ. TIGIT/CD155 Blockade Enhances Anti-PD-L1 Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Targeting Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Oral Oncol* 2021;121:105472.
15. Murakami Y, Matsumoto K, Shimizu Y, Ishii D, Sato Y, Iwamura M, et al. PD-L1 expression in tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as an independent predictor of prognosis in patients with pN0 bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Urol Oncol* 2020;39:195.e15-e23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.09.034>.
16. Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 1989;56:855-865.
17. Luo C, Ye W, Hu J, Othmance B, Li H, Zu X, et al. A Poliovirus Receptor (CD155)-Related Risk Signature Predicts the Prognosis of Bladder Cancer. *Front Oncol* 2021;11:660273.
18. Zhang J, Zhu Y, Wang Q, Kong Y, Guo J, Dai B, et al. Poliovirus receptor CD155 is up-regulated in muscle-invasive bladder cancer and predicts poor prognosis. *Urol Oncol* 2020;38:41.e11-e18.
19. Minami Y, Ikeda W, Kajita M, Fujito T, Amano H, Takai Y, et al. Necl-5/poliovirus receptor interacts in cis with integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3 and regulates its clustering and focal complex formation. *J Biol Chem* 2007;282: 18481-18496.
20. Kakunaga S, Ikeda W, Shingai T, Fujito T, Yamada A, Takai Y. Enhancement of serum- and platelet-derived growth factor-induced cell proliferation by Necl-5/Tage4/poliovirus receptor/CD155 through the Ras-Raf-MEK-ERK signaling. *J Biol Chem* 2004;279:36419-36425.

21. Okumura G, Iguchi-Manaka, Murata R, Yamashita-Kanemaru Y, Shibuya A, Shibuya K. Tumor-derived soluble CD155 inhibits DNAM-1-mediated antitumor activity of natural killer cells. *J Exp Med* 2020;217:20191290. <https://doi.org/10.1084/jem.20191290>.
22. Wang RB, Li YC, Wu JP, Zhao YJ, Song QK, Zhu B, et al. Overexpression of CD155 is associated with PD-1 and PD-L1 expression on immune cells, rather than tumor cells in the breast cancer microenvironment. *World J Clin Cases* 2020;8:5935-5943.
23. Chen C, Guo Q, Wang L, Sun Y, Z Hang, Duan Y, et al. Asynchronous blockade of PD-L1 and CD155 by polymeric nanoparticles inhibits triple-negative breast cancer progression and metastasis. *Biomaterials* 2021;275:120988.
24. Yu X, Harden K, Gonzalez LC, Francesco M, Chiang E, Clark H, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol* 2009;10:48-57.
25. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA, Cobo M, Hirt S, Yang JC, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezo as first-line treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Orthod* 2020;38:9503.
26. Attalla K, Anastos H, Andenet F, Galsky MD, Bhardwaj N, Sfakianos JP, et al. TIM-3 and TIGIT are possible immune checkpoint targets in patients with bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.06.007>.
27. Caruso C. Tiragolumab Impresses in Multiple Trials. *Cancer Discov*. 2020;10:1086-1087.

## 9. 業績目録

### (I) 原 著

1. Mori K, Matsumoto K, Amano N, Koguchi D, Shimura S, Hagiwara M, Shimizu Y, Ikeda M, Sato Y, Iwamura M : Expression of membranous CD155 is associated with aggressive phenotypes and a poor prognosis in patients with bladder cancer. *Cancers* 2022, 14, 1576. <https://doi.org/10.3390/cancers14061576>
2. 森 亘平、西 盛宏、平野修平、北島和樹、池田勝臣、石井大輔、岩村正嗣：当科におけるロボット支援腎盂形成術の初期成績と腹腔鏡下腎盂形成術との比較検討. *日本泌尿器内視鏡学会誌*, 34: 323~327, 2021.
3. Mori K, Hamano A, Yamamoto S, Kawamura H, Koyama M, Fujishita M : The usefulness of ultrasound examination in detecting testicular nubbin in Japanese boys with non-palpable testes. *J Pediatr Urol*, 16: 16 (6) :816. e1-816. e4. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.08.022. Epub 2020 Aug 28.
4. 森 亘平、竹島徹平、近藤拓也、白井公紹、浅井拓雄、保田賢吾、山中弘行、三條博之、黒田晋之介、湯村寧：男性不妊症に対する薬物療法の効果. *泌尿器外科*, 30:271~274, 2017.
5. 森 亘平、寺西淳一、熊野曜平、斎藤陽子、安井将人、米山脩子、郷原絢子：小児精索静脈瘤に対する単孔式腹腔鏡下精索静脈瘤根治術の臨床的検討. *泌尿器外科*, 30:483~487, 2017.
6. 森 亘平、三好康秀、米山脩子、石田寛明、服部裕介、寺西淳一、近藤慶一、野口和美：前立腺生検における生検前 MRI の有用性についての検討. *泌尿器科紀要*, 62:9~14, 2016.

### (II) 著 書

なし

### (III) 総説・講座

なし

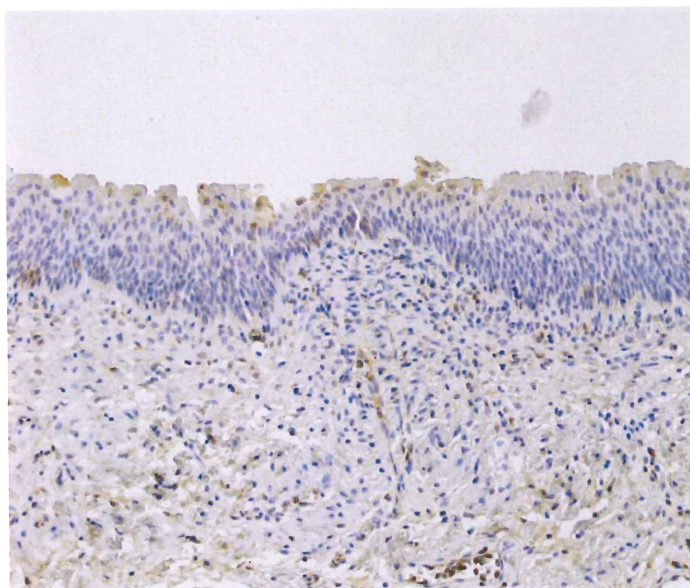
(IV) 症例・臨床治験・その他

1. 森 亘平、山本章太郎、濱野 敦：尿管ステントの自然断裂を認めた小児の 1 例. 泌尿器外科, 33:99~102, 2020.
2. 森 亘平、米山脩子、石田寛明、服部裕介、寺西淳一、湯村寧、三好康秀、近藤慶一、上村博司、野口和美：腎細胞癌心筋転移に対してエベロリムスが有効であった 1 例. 泌尿器外科, 30:1165~1168, 2017.
3. 森 亘平、柳澤昌宏、高野哲三、平井耕太郎：回腸導管造設術後に空腸導管症候群様症状をきたした 1 例. 泌尿器外科, 30:203~206, 2017.
4. 森 亘平、野口剛、村岡研太郎、村井哲夫、光谷俊幸：自然消失を認めた膀胱原発小細胞癌. 臨床泌尿器科, 71:271~274, 2017.
5. 森 亘平、柳澤昌宏、高野哲三、平井耕太郎：Salmonella (0-9 群) 菌による結石性腎盂腎炎の 1 例. 泌尿器外科, 30:61~64, 2017.
6. 森 亘平、寺西淳一、米山脩子、石田寛明、服部裕介、湯村寧、三好康秀、近藤慶一、上村博司、野口和美：精巣癌の肺転移との鑑別を要した肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の 1 例. 泌尿器科紀要, 63:31~34, 2017.
7. 森 亘平、柳澤昌宏、平井耕太郎：婦人科手術後に認めた膀胱内異物の 2 例. 泌尿器科紀要, 62:549~552, 2016.
8. 森 亘平、湯村寧、竹島徹平、山中弘行、黒田晋之介、三條博之、保田賢吾、野口和美：男性不妊の精査中に認めた Kartagener 症候群の 1 例. 泌尿器科紀要, 61:509~513, 2016.
9. 森 亘平、寺西淳一、服部裕介、石田寛明、野口和美：精巣腫瘍に対する cisplatin、etoposide、bleomycin 併用化学療法中に認めた急性心筋梗塞の 1 例. 泌尿器外科, 27:1941~1944, 2014.

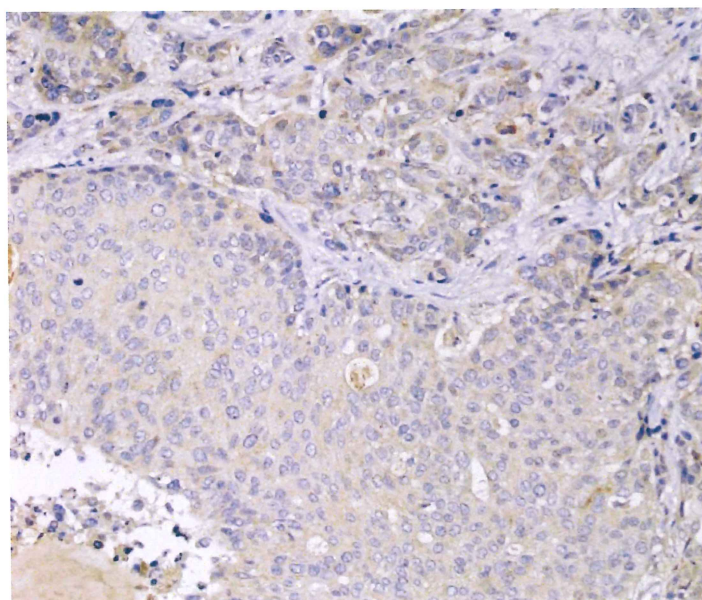
10. 図表

Figure 1

(A) : 正常尿路上皮 (B) : 陰性染色例 (C) : 細胞質内染色例 (D) : 細胞膜染色例  
正常尿路上皮細胞ではほとんど染色性を示さない。

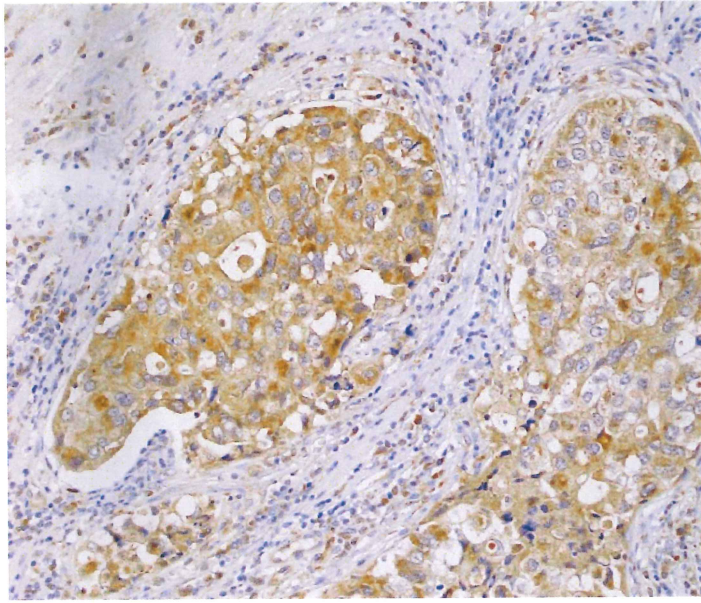


(A)

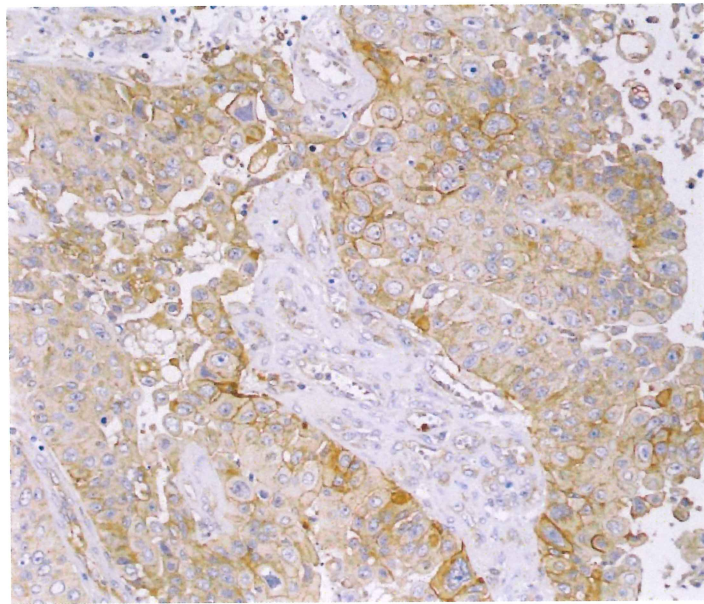


(B)





(C)



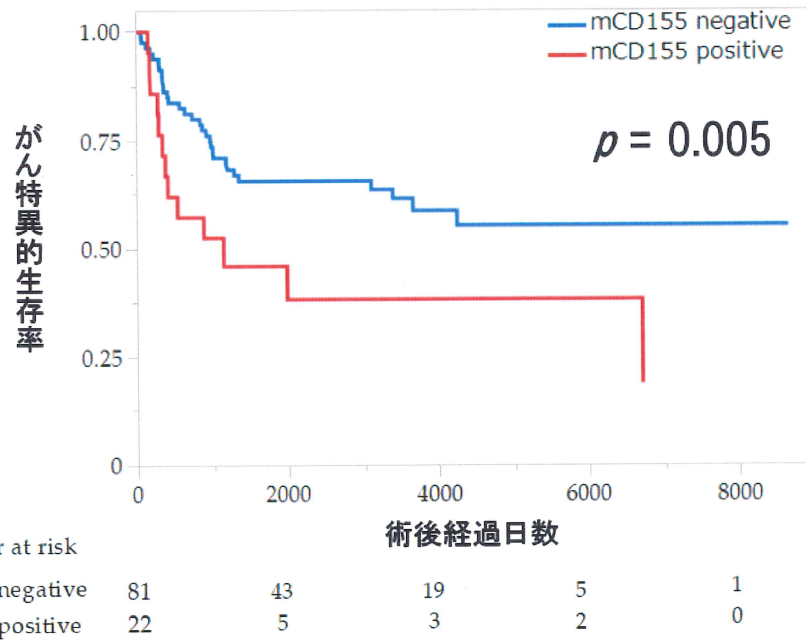
(D)

Table1

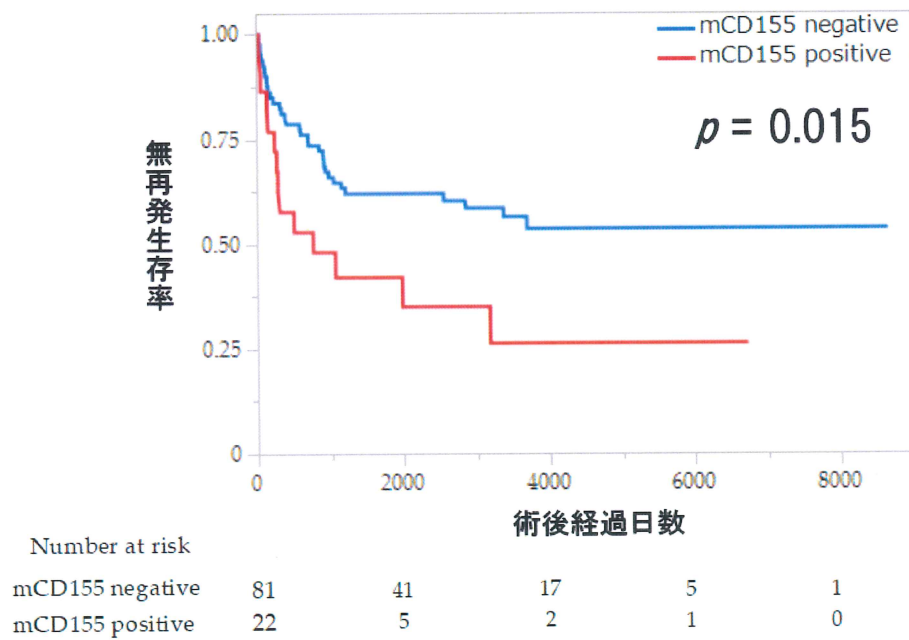
CD155 発現と臨床病理学的因子との関係

Characteristics	Total No	CD155 expression					
		mCD155			cCD155		
		negative	positive	p-Value	negative	positive	p-Value
Total	103	81	22		79	24	
<i>Age, years</i>							
≤65	48	38	10	0.9	36	12	0.81
≥65	55	43	12		43	12	
<i>Gender</i>							
Male	86	69	17	0.35	66	20	0.98
Female	17	12	5		13	4	
<i>pTstage</i>							
≤pT2	52	45	7	0.04	39	13	0.82
≥pT3	51	36	15		40	11	
<i>Pathologic grade</i>							
Grade 1 and 2	32	30	2	0.02	25	7	0.81
Grade3	71	51	20		54	17	
<i>Carcinoma in situ</i>							
Present	19	14	5	0.54	14	5	0.77
Absent	84	67	17		65	19	
<i>Lymphovascular invasion</i>							
Present	54	39	15	0.22	38	16	0.08
Absent	37	31	6		32	5	
<i>Nodal status</i>							
pN0	76	65	11	<0.01	57	19	0.61
pN+	27	16	11		22	5	
<i>PD-L1 expression in tumor cell</i>							
Negative	54	43	11	0.47	43	11	0.83
Positive	13	9	4		10	3	
<i>PD-L1 expression in TILs</i>							
Negative	42	34	8	0.55	32	10	0.54
Positive	25	18	7		21	4	
<i>Adjuvant chemotherapy</i>							
Yes	14	11	3	0.98	10	4	0.73
No	89	71	18		69	20	
<i>Salvage chemotherapy</i>							
Responder	4	3	1	0.71	3	1	0.56
Non Responder	9	7	2		4	5	
<i>Recurrence</i>							
Yes	48	34	14	0.09	35	13	0.49
No	55	47	8		44	11	
<i>Cancer-specific death</i>							
No	63	50	13	0.81	52	11	0.09
Yes	40	31	9		27	13	

Figure 2



(A)



(B)

Table2

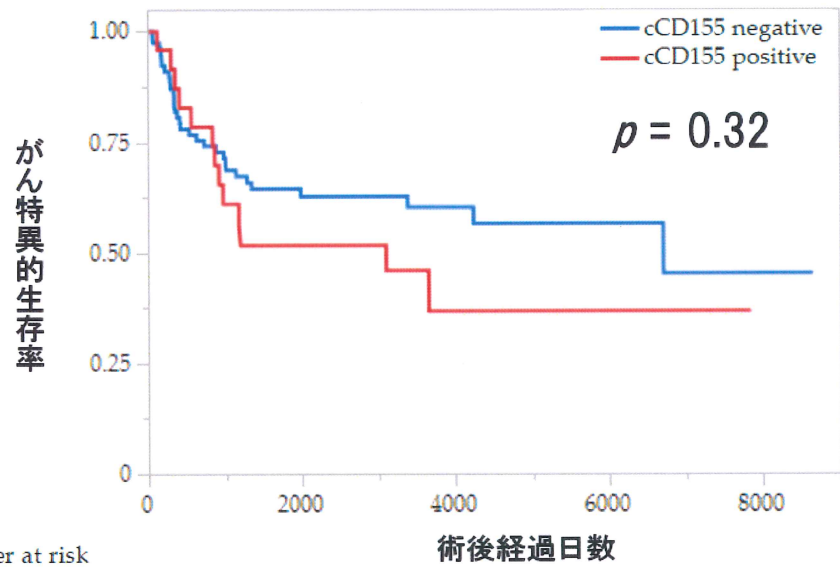
Cox 比例ハザードモデル解析の単多変量解析によるがん特異的生存期間、無再発生存期間に影響を及ぼす可能性のある因子の検討。

	CSS (Cancer-specific survival)					
	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
mCD155 positive	2.43	1.26-4.69	<0.01	1.35	0.65-2.79	0.42
p N+	2.94	0.16-5.41	<0.01	2.43	1.17-5.1	0.02
Grade3	2.08	1.01-4.27	0.04	1.1	0.51-2.42	0.81
LVI present	1.71	0.84-3.46	0.13	1.1	0.53-2.35	0.76
pT3-4	2.8	1.50-5.22	<0.01	1.79	0.85-3.74	0.12

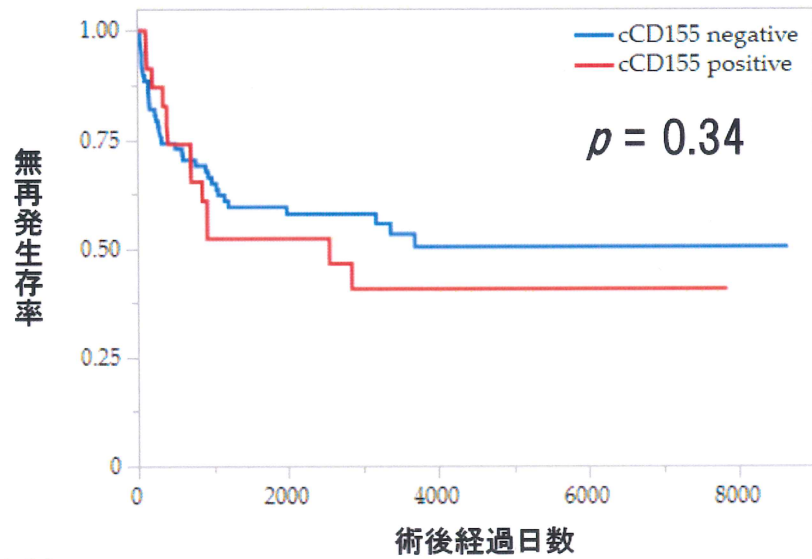
  

	RFS (Recurrence-free survival)					
	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
mCD155 positive	2.13	1.14-4.01	<0.01	1.26	0.63-2.52	0.52
p N+	3.89	2.18-6.93	<0.01	3.6	1.73-7.44	<0.01
Grade3	1.92	0.98-3.77	0.04	1.43	0.68-3.14	0.34
LVI present	1.48	0.79-2.78	0.21	0.65	0.31-1.39	0.27
pT3-4	2.43	1.35-4.37	<0.01	1.78	0.99-3.95	0.05

Figure 3



(A)



(B)