



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 進行直腸癌の術前化学放射線療法における治療効果および長期予後に関連する病理学的予測因子の研究<br>[論文内容及び審査の要旨]                                         |
| Author(s)           | 佐野, 修平                                                                                                  |
| Description         | 配架番号 : 2902                                                                                             |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第16410号                                                                                                |
| Issue Date          | 2025-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/95402">https://hdl.handle.net/2115/95402</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | SANO_Shuhei_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                       |



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 佐野 修平

## 学位論文題名

進行直腸癌の術前化学放射線療法における治療効果および長期予後に関連する  
病理学的予測因子の研究

(A Study on Pathological Predictive Factors Related to the Therapeutic Effects and Long-term Prognosis of Preoperative Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer)

### 【背景と目的】

直腸癌は大腸癌の約 30%を占め、特に先進国で発生率が増加している疾患である。日本においても直腸癌の罹患数および死亡数は年々増加傾向にあり、結腸癌に比べて再発率が高く、予後不良であることが課題とされている。直腸癌患者の予後改善には局所再発の抑制が重要であり、術前および術後の化学放射線療法（Chemoradiotherapy; CRT）や適切な手術技術の導入が再発抑制に有用であるとされる。しかし、CRT の効果や予後を予測する明確な因子は未だ確立されておらず、CRT に対する反応や長期予後の予測が困難な状況である。本研究では、個別化された治療戦略を確立するために、実臨床で応用可能な効果予測因子および長期予後予測因子を明らかにすることを目的とした。

最近の研究で、直腸癌患者の治療前生検標本における腫瘍微小環境の指標とされる CD8+腫瘍浸潤リンパ球（CD8+ TIL）密度の高さが CRT への良好な反応と関連し、腫瘍内簇出（Intratumoral Budding; ITB）の存在が不良な反応と関連することが示唆されている。しかし、TIL の定量方法は標準化されておらず、ITB や CD8+ TIL の密度と CRT 反応との関係についての研究は限られている。

第一章では、Hematoxylin and Eosin (HE) 染色で確認可能な治療前生検検体における ITB が CRT の効果や生存率に与える影響を評価し、さらに CD8+ TIL との関連についても検討することを目的とした。第二章では、Desmoplastic Reactio (DR) に着目した。DR は腫瘍細胞を取り巻く線維性組織の反応であり、大腸癌を含む多くのがんにおいて予後因子として注目されている。DR は腫瘍微小環境の重要な構成要素であり、腫瘍周囲の線維性組織の特徴により分類される。一般的に、DR も ITB 同様に HE 染色で確認可能であり、特別な免疫染色を必要としないため、臨床応用において簡便で低コストな評価法とされている。第二章では、切除検体における DR を評価し、予後予測因子としての有用性を検討することを目的とした。

### ▽第一章

#### 【対象と方法】

術前 CRT を施行し、根治切除を行った進行直腸癌の患者 266 例の生検検体において、ITB および CD8+ TIL が CRT 効果および生存率に与える影響を評価した。また、174 例の RNA シーケンシングデータを使用して、ITB と上皮間葉転換（Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT）マーカーの発現との関連を評価した。

#### 【結果】

62 例（23.3%）の患者で高 ITB (ITB-High)、204 例（76.7%）で低 ITB (ITB-Low) が観察されたが、ITB と CD8+ TIL との関連は認められなかった。多変量ロジスティック回帰分析では、CD8+ TIL 密度が高いこと（ $p = 0.002$ ）が CRT に対する良好な反応と関連しており、一方で ITB-High（ $p = 0.014$ ）は不良な反応と関連していた。生存率に関する多変量 Cox 回帰分析では、CD8+ TIL 密度が高いことが無再発生存率（ $p = 0.002$ ）および全生存率（ $p = 0.005$ ）の改善と関連していたが、ITB の有意性は低かった（無再発生存率  $p = 0.104$ 、全生存率  $p = 0.163$ ）。また、EMT 関連遺伝子の発現には、ITB-High および ITB-Low の間で有意差は認められなかった。

## 【考察】

進行直腸癌患者の生検検体において、ITB および CD8+ TIL はそれぞれ術前 CRT の効果と独立して相関していたが、ITB と EMT 関連遺伝子の発現には関連が認められなかった。本研究の特徴は、腫瘍内および間質領域での CD8+ TIL 密度を区別して測定し、これを長期予後と関連付けて多変量解析を行った点であり、初めての報告である。生検標本での CD8+ TIL 密度の測定・定量化については免疫染色が必須であり、現在のところ標準化された方法が存在しない。一方、ITB は簡便に HE 染色で評価可能であり、実臨床において CRT の反応や生存率を予測するバイオマーカーとして広く応用できる可能性がある。さらに、本研究は標準的な CRT を受けた進行直腸癌患者に対して、十分な長期追跡期間をもって評価を行った最大規模のコホート研究であり、これにより ITB の臨床的有用性についても信頼性の高いデータが得られた。また、ITB と CD8+ TIL の両方を評価することで、CRT への反応をより正確に予測できる可能性が示されたことも本研究の重要な知見である。

## ▽第二章

### 【対象と方法】

第一章と同様のコホートから、切除検体が評価不能であった症例を除いた、CRT 後に全直腸間膜切除術を施行した進行直腸癌患者 255 名を対象とした。切除検体における DR は HE 染色による組織学的所見に基づき、mature、intermediate、immature に分類し、DR が無再発生存率および全生存率に与える影響を評価した。

### 【結果】

DR は mature (69.0%)、intermediate (5.5%)、immature (25.5%) に分類された。mature 群は CRT に良好な反応を示す患者の割合が高く (34.1%)、intermediate (0%) および immature (4.6%) 群と比較して有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。mature 群は、5 年無再発生存率 (85.4%) および全生存率 (93.0%) が intermediate (それぞれ 45.1% および 76.2%) および immature (それぞれ 65.8% および 88.8%) 群と比較して良好な予後と関連していた。多変量解析では、intermediate/immature の DR が無再発生存率の低下と有意に関連していた ( $p = 0.03$ )。CRT 反応不良者の中でも、intermediate/immature の DR は無再発生存率の低下と関連していた ( $p = 0.03$ )。mature 群においては、補助化学療法による 5 年無再発生存率の有意な改善は見られず (補助化学療法あり vs. なし: 86.4% vs. 84.8%;  $p = 0.64$ )、intermediate/immature 群ではむしろ悪化傾向が見られた (55.9% vs. 69.4%;  $p = 0.27$ )。

### 【考察】

CRT を施行した進行直腸癌の切除検体において、無再発生存率と DR 分類の間に有意な相関がみられた。特に、CRT 反応不良患者において、DR 分類は腫瘍縮小率 (Tumor regression grade; TRG) よりも強く予後に相関していた。本研究は現代における標準的な CRT 後の進行直腸手術において、DR の有用性を明確に示したものである。また、CRT に対する不良反応を示す症例において、DR が TRG よりも長期予後と密接に関連することを報告した点も新たな知見である。これらの成果は、直腸癌治療における DR の臨床的有用性を明確に示した初めての報告であり、個別化治療に向けた予後因子としての DR の価値を示唆している。これにより、腫瘍微小環境が直腸癌の進行および治療成績に与える影響に対する理解が深まり、特に CRT への不良反応者に対する新たな治療戦略の発展に寄与するものである。

### 【全体の結論】

本研究は、進行直腸癌に対する CRT の効果と長期予後を予測する因子として、治療前生検検体における ITB および治療後切除検体における DR 分類の有用性を明らかにした。ITB は CRT の反応予測因子として、術前に治療効果を見極めるために活用が期待される。また、DR 分類は特に CRT 不良反応例における予後予測に役立ち、術後の補助療法やフォローアップの個別化を可能にする。

ITB および DR 分類はいずれも標準的な HE 染色で評価可能であり、簡便かつ低コストで実臨床への応用が容易である。これにより、進行直腸癌患者の予後改善と個別化治療の実現が期待される。また、本研究により腫瘍微小環境の理解が深まり、新たな治療戦略の開発やさらに精度の高い個別化医療への貢献が期待される。