



HOKKAIDO UNIVERSITY

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 [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	https://hdl.handle.net/2115/95402
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SANO_Shuhei_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐野 修平

主査 教 授 小野 尚子
審査担当者 副査 准教授 加藤 徳雄
副査 教 授 田中 伸哉

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)

申請者は進行直腸癌に対し術前化学放射線療法（Chemoradiotherapy：CRT）を施行した患者を対象とし、生検検体および切除検体を用いて腫瘍微小環境における Intra tumoral buddig (ITB) および Desmoplastic Reaction (DR) の治療効果および予後予測因子としての有用性を評価した。第一章では、266 例の進行直腸癌患者を対象に、生検検体における ITB および CD8+腫瘍浸潤リンパ球 (CD8+tumor-inflating lymphocytes: TIL) 密度が CRT 効果および生存率に与える影響を検討した。結果として、ITB が高度な症例では不良な CRT 反応と関連し、一方で CD8+ TIL 密度が高い症例では良好な CRT 反応および予後と関連していることが示された。また、ITB と上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition：EMT) 関連遺伝子の発現には有意な関連は認められなかった。第二章では 255 例の CRT 施行後に切除された進行直腸癌患者を対象に、切除検体における DR を mature、intermediate、immature に分類し、これらが予後に与える影響を検討した。結果として、mature DR を示す群では CRT への良好な反応率が高く、無再発生存率および全生存率が有意に良好であった。一方、intermediate および immature DR を示す群では予後不良であり、特に CRT 反応不良例においてその傾向が顕著であった。進行直腸癌において、生検検体で確認可能な ITB および切除検体で評価可能な DR は、HE 染色のみで評価できる簡便な方法でありながら、CRT の効果および予後を予測する重要な因子となることが明らかになった。本研究の成果は、ITB および DR を活用した個別化治療戦略の確立に寄与するものであり、直腸癌治療における臨床的有用性を示していると報告した。

審査にあたり、副査の田中教授より ITB の予後予測能は CRT の有無に関わらないものかという質問があり、申請者は過去の報告で CRT とは関係なく ITB が予後と相関していた報告があり、今回の研究では CRT を行っても同様の結果であった、さらに CRT の効果予測

としての有用性がある、と回答した。また、ITB のメカニズムについての質問に対して、申請者は腫瘍細胞によって様々な転写因子が増幅することで EMT が引き起こされ、間質のバリアの崩壊や細胞接着の低下を通じて ITB が生じると回答した。さらに今回の研究のポイントについての質問があり、申請者は予後に関して CD8 陽性 T 細胞を項目に含め多変量解析を行った初めての研究である、と回答した。また、ITB の基準を 5 個以上にしなかった理由についての質問があり、申請者は、5 個以上の ITB を有する症例が実際には 4.5% と少なく、統計学的に適さないためと回答した。続いて、DR の評価方法に関する質問があり、申請者は、大腸がん研究会や上野らの前研究で用いられた評価基準を基にしていると回答した。さらに、DR に関する本研究のポイントについての質問に対しては、現代における標準的な CRT を施行した直腸癌患者を対象とした初めての研究であること、また、poor responder において Tumor Regression Grade (TRG) よりも DR のほうが有意に予後と相関した点を挙げた。

次に副査の加藤准教授より、ITB と CD8 陽性 T 細胞との関係について調べた理由についての質問があり、申請者は CRT を行わない標準治療において両者が相関しているとの報告があり、CRT を施行した症例においても同様の結果が得られるかを検討するためと回答した。続いて、CD8 陽性 T 細胞が非常に強力な予測因子であるため、ITB と多変量解析を行った際に ITB が独立して予測因子として残るかどうかを調べる目的があったと回答した。さらに、ITB の基準について、1 個を基準としなかった理由を問われた際には、申請者は 1 個を基準とすると評価の難易度が上がり、観察者間でばらつきが生じやすいため、2 個以上を基準としたと説明した。また、放射線量の違いに関する質問に対して、申請者は時代背景に起因するものであると回答した。続けて、末梢血リンパ球数が CRT の効果に関連するとの報告について意見を求められ、申請者は今後の研究で検討したいと述べた。最後に、今回の研究の具体的な新知見についての質問に対し、申請者は、ITB が高度であれば、XELOX 療法などを組み合わせた TNT がより高い効果を発揮する可能性がある、と回答した。

最後に、主査の小野教授より、ITB の生検検体における個数や切除検体での Budding との関係について質問があった。申請者は、本研究では生検検体の個数が一定ではなく、採取者によるばらつきが生じている点を Limitation と考えていると回答した。また、切除検体における Budding については、CRT による腫瘍退縮後の癌細胞との見分けが非常に困難であるため、評価を行っていないと説明した。さらに、間質の反応と CRT による修飾との関係についての質問があり、申請者は、生検検体で DR を判断することは困難であり、切除検体での DR との関連を調べるのも難しいと述べた。しかし、CRT を行っていない前研究のデータと比較した場合、本研究では Mature DR の割合が高いことが示されたため、CRT によって DR が促進される可能性があると考えられると回答した。

審査員一同は、これらの研究成果を高く評価するとともに、大学院課程における研鑽や取得単位の達成状況も踏まえ、申請者が博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。