

学位論文の要旨

Relationship between stromal regulatory T cells  
and response to neoadjuvant chemotherapy  
for locally advanced rectal cancer

(局所進行直腸癌に対する術前化学療法の効果と  
腫瘍間質の Treg の関係)

March, 2022  
(2022 年 3 月)

Kentaro Sekizawa

関澤 健太郎

Department of Gastroenterological Surgery  
Yokohama City University Graduate School of Medicine  
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科学

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor )  
(指導教員 : 遠藤 格 教授)

## 学位論文の要旨

### Relationship between stromal regulatory T cells and response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (局所進行直腸癌に対する術前化学療法の効果と腫瘍間質の Treg の関係)

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00595-021-02311-8>

#### 【背景・目的】

化学療法において抗癌剤の有効性は直接的な殺細胞効果に加えて、宿主の免疫機能によって影響を受ける。腫瘍浸潤リンパ球 (TILs : tumor infiltrating lymphocytes) は宿主の抗腫瘍免疫を表す一つと考えられており、結腸直腸癌、胃癌、膵癌、卵巣癌、乳癌、肺癌などで予後との関連について報告されている(Naito et al., 1998 ; Perrone et al., 2008 ; Homma et al., 2014 ; Zhang et al., 2003 ; Loi et al., 2013 ; Petersen et al., 2006)。しかし直腸癌における腫瘍浸潤リンパ球と術前化学療法の関係についての報告はない。本研究の目的は、局所進行直腸癌に対する術前化学療法の腫瘍縮小率と病理学的効果が直腸の原発巣を取り巻く免疫微小環境の状態と関連しているかどうかを判断することである。

#### 【対象と方法】

2012年1月から2014年12月までに術前化学療法(NACT:neoadjuvant chemotherapy)を行った後に原発巣の切除を行った局所進行直腸癌症例 65 例を対象とした。TILs と腫瘍縮小率および術前化学療法に対する病理学的効果との相関関係について比較検討した。術前化学療法のレジメンは、mFOLFOX6 (オキサリプラチン, レボホリナート, 5-フルオロウラシル) の6コースに加えて、RAS 野生型の場合はパニツムマブを投与した。検討項目として腫瘍縮小率は固形腫瘍における評価基準 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 を用いて、hematoxylin-eosin (HE) 染色での組織学的効果判定は本邦の大腸癌取り扱い規約【第8版】に基づいて行った。TILs の免疫組織染色では CD3, CD8, FoxP3 はそれぞれ T リンパ球, 細胞障害性 T リンパ球, 制御性 T リンパ球のマーカーとして、CD86 , CD206 は M1 マクロファージ, M2 マクロファージのマーカーとして免疫染色を行った。本研究は、ヘルシンキ宣言に則って実施され、横浜市立大学大学院医学研究科の倫理審査委員会の承認を得て行った (D1407032)。

## 【結果】

平均腫瘍縮小率は  $41.5 \pm 18.8\%$  であった。RECIST では、47 症例 (72.3%) が PR となり、1 症例 (1.5%) が CR となった。8 症例 (12.3%) は Grade2 の病理学的効果を示し、2 症例 (3.1%) は Grade3 の病理学的効果を示した。多変量解析は、間質細胞 (ST : stromal cell) 領域における Foxp3 陽性リンパ球の浸潤が低い群で、PR または CR (オッズ比[OR] 7.69; 95%信頼区間[CI] 1.96-33.33;  $p < 0.01$ ) および病理学的効果 Grade2 または 3 (OR 11.11; 95%CI 1.37-98.04;  $p = 0.02$ ) と有意に関連していることを示した。

## 【考察】

本研究では局所進行直腸癌に対して NACT を施行した後に原発巣切除を施行した 65 人を対象として、切除標本の免疫染色により腫瘍周囲に浸潤した様々リンパ球 (CTL, Treg) やマクロファージ (M1 マクロファージ, M2 マクロファージ) の多寡と化学療法の臨床的治療効果や病理学的効果との関連を検討した。ST 領域の Treg 高浸潤群 (N=32) の臨床的奏効率 (PR/CR) は 56.3% と、低浸潤群 (N=33) の 90.9% と比較して有意に不良であった ( $p=0.01$ )。また病理学的効果判定についても Treg 高浸潤群では Grade2 または 3 が 3.1% と、低浸潤群の 27.3% と比較して有意に不良であった ( $p=0.02$ )。ST 領域の Treg 低浸潤は NACT に対する直腸癌の良好な臨床的および病理学的効果と関連していた。

Treg の浸潤が術前放射線化学療法 (NACRT : neoadjuvant chemoradiation therapy) の効果と関連しているかは不明であり、矛盾する結果が報告されている (McCoy et al., 2015 ; McCoy et al., 2017 : Teng et al., 2015)。NACT の効果と関連しているかも不明のまま、Matsutani et al. (2018) の研究では術前の生検検体においても、術後の切除標本においても Treg の浸潤と効果に関連はなかった。Roxburgh et al. (2018) の研究では、NACT により組織学的完全奏功 (pCR : pathological Complete Response) となった症例では Treg が大幅に減少していた。本研究は以前の結果と一致して ST 領域の Treg は NACT に対する抗腫瘍効果を阻害していることが示唆された。

術前療法において治療効果のある症例では、Treg が選択的に減少して効果的な抗腫瘍免疫効果を得ている可能性と、治療前から Treg の浸潤が低い可能性がある。McCoy et al. (2017) は NACRT 前の Treg の浸潤と治療効果には関連がなく、Matsutani et al. (2018) は術前治療 (NACRT または NACT) 開始前の Treg の浸潤と病理学的効果との間には関連を認めなかった。治療後の Treg の浸潤が特に重要であるとしているが、治療前の Treg の浸潤と NACT の効果との関連には更なる研究が必要である。

本研究の結果からは、ST領域のTregの低浸潤が化学療法の効果に対する良好なマーカーになる可能性がある。ST領域のTregの浸潤を抑制あるいは減少させることで、NACTの治療効果を良好にできる可能性があり、Tregを治療標的とした新規治療の開発などが今後期待される。進行直腸癌のNACRTに関する報告はこれまでであるものの、我々が知る限りでは、NACT後の直腸癌切除症例において治療後のTregの低浸潤と良好な臨床的あるいは病理学的効果との関連を明らかにしたのは本研究が初めてである。

## 引用文献

大腸癌取扱い規約【第 8 版】大腸癌研究会 / 編 (2013). 金原出版, 東京.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et.al. (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J Cancer*. 45(2), 228-247.

Homma Y, Taniguchi K, Murakami T, et.al. (2014), Immunological impact of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma, *Ann Surg Oncol*. 21(2), 670-676.

Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. (2013), Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98, *J Clin Oncol*. 31(7), 860-867.

Matsutani S, Shibutani M, Maeda K, et al. (2018), Significance of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy for rectal cancer, *Cancer Sci*. 109(4), 966-979.

McCoy MJ, Hemmings C, Anyaegbu CC, et al. (2017), Tumour-infiltrating regulatory T cell density before neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer does not predict treatment response, *Oncotarget*. 8(12), 19803-19813.

McCoy MJ, Hemmings C, Miller TJ, et al. (2015), Low stromal Foxp3+ regulatory T-cell density is associated with complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer, *Br J Cancer*. 113(12), 1677-1686.

Naito Y, Saito K, Shiiba K, et al. (1998), CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer, *Cancer Res*. 58(16), 3491-3494.

Perrone G, Ruffini PA, Catalano V, et al. (2008), Intratumoural FOXP3-positive

regulatory T cells are associated with adverse prognosis in radically resected gastric cancer, *Eur J Cancer*. 44(13), 1875-1882.

Roxburgh CS, Shia J, Vakiani E, et al. (2018), Potential immune priming of the tumor microenvironment with FOLFOX chemotherapy in locally advanced rectal cancer, *Oncoimmunology*. 22(6), e1435227. doi: 10.1080/2162402X.2018.1435227.

Teng F, Meng X, Kong L, et al. (2015), Tumor-infiltrating lymphocytes, forkhead box P3, programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 expressions before and after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer, *Transl Res*. 166(6), 721-732.

Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaris D, et al. (2003), Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer, *N Engl J Med*. 348(3), 203-213.

## 論文目録

### I 主論文

Relationship between stromal regulatory T cells and response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer.

Sekizawa, K., Nakagawa, K., Ichikawa, Y., Suwa, H., ozawa, M., Momiyama, M., Ishibe, A., Watanabe, J., Ota, M., Kato, I., Endo, I. :

Surgery Today. 2021. Online ahead of print. doi: 10.1007/s00595-021-02311-8.

### II 副論文

なし