

**【目的】** 消化器癌の治療成績の向上のためには、手術による完全切除と術後再発の抑制が重要である。このため、術前補助療法が重要な役割を果たす。進行食道癌では、5-FU+CDDP (FP) 療法を標準治療して術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) (FP-NAC)、進行直腸癌では、術前化学放射線療法 (neoadjuvant chemoradiotherapy: NACRT) が広く行われている。この術前療法での低酸素下での腫瘍や免疫細胞の微小環境に及ぼす変化を明確にし、メカニズムを把握することで、免疫チェックポイント阻害剤の併用治療への可能性と効果的な治療選択の手法を明らかにし、治療成績の向上を目指す研究である。

**【方法】** 進行食道癌 FP-NAC 症例や局所進行直腸癌 NACRT 症例に対して、腫瘍免疫微小環境の評価を行った。評価項目はPD-L1 発現 (腫瘍細胞および免疫細胞)、CD8 など、治療前生検標本および手術標本で免疫染色を行い、スコア化して比較した。さらに、術後標本により予後との関連を評価した。さらに、マウス大腸癌放射線照射モデルで、腫瘍内 CD8<sup>+</sup>T 細胞を中心に解析し、その動態を検討した。

**【結果】** 食道癌 FP-NAC 後手術症例では、PD-L1<sup>+</sup>免疫細胞と CD8<sup>+</sup>リンパ球の陽性率は有意に上昇していた。FP-NAC は食道癌腫瘍免疫微小環境において、PD-L1<sup>+</sup>免疫細胞および CD8<sup>+</sup>リンパ球を誘導する可能性が示唆された。予後については、いずれの因子においても発現は、生存率との相関を認めなかった。一方、直腸癌 NACRT 後手術症例を検討した。PD-L1<sup>+</sup>免疫細胞および CD8<sup>+</sup>で術後に有意に増加を示した。NACRT 群手術標本の各因子の免疫染色スコアと予後では、全生存率においては、いずれも有意な差を認めなかったものの、無再発生存率においては、PD-L1<sup>+</sup>免疫細胞陽性群、CD8<sup>+</sup>陽性群が有意に良好であった。多変量解析では CD8<sup>+</sup>の低浸潤が無再発生存の独立した予後不良因子であった。次に、腫瘍内 CD8<sup>+</sup>T 細胞の動態の解析を目的として、CT26 大腸癌細胞株を皮下接種したマウスで放射線照射モデルを作製した。放射線照射後の腫瘍内 CD8<sup>+</sup>T 細胞は、放射線照射後 11 日に著明に増加した。表現型 PD-1<sup>+</sup> Tim-3<sup>+</sup>であり、腫瘍反応性 T 細胞が著明に増加していると考えられた。術前治療により食道癌、直腸癌では、腫瘍内 CD8<sup>+</sup>T 細胞が増加することが示された。マウス放射線治療モデルでは、腫瘍反応性 CD8<sup>+</sup>T 細胞が増加することが示された。この変化と低酸素応答のメカニズムの検討を進め、術前治療を行う手術成績の向上の一助としたい。

食道癌 NAC-FP による腫瘍免疫微小環境の変化と予後との相関

