

【目的】 直腸癌術前化学放射線療法（NACRT）の喫緊の課題は病理学的完全奏効（pCR）率の向上であるが、そのためには、NACRT 抵抗性獲得機序の解明が必須である。本研究は、直腸癌 NACRT 抵抗性獲得における Wnt/ β -カテニンシグナル（Wnt シグナル）の役割を、腫瘍免疫微小環境（Tumor immune microenvironment : TIME）の変化に着目して解析し、Wnt シグナル制御によって pCR 率を向上する新規 NACRT 治療戦略の開発を試みる。

【方法】 ①NACRT 直腸癌生検組織を用いて Wnt シグナル関連分子（ β -カテニン）発現を免疫組織学的に調べ、 β -カテニン発現強度（無・弱・中・高）と NACRT 組織学的奏効度および腫瘍学的予後との関連性を解析した。②NACRT 直腸癌手術組織を用いて、CD8 浸潤の程度を調べ、NACRT 組織学的奏効度および腫瘍学的予後との関連性を解析した。③BALB/c マウスに CT26 マウス大腸癌細胞株を用いて、放射線腫瘍マウスモデルを作製し、放射線照射量に関する治療効果、CD8⁺T 細胞の浸潤、および Exhaustion を含む分化状態の評価を行った。

【結果】 ①NACRT 直腸癌生検組織において、 β -カテニン発現強度と NACRT 奏効度は有意に相関しており、 β -カテニン強発現群において、NACRT 奏効度は低かった（ $P=0.0001$ ）。全生存率は β -カテニン強発現群（中・高）と弱発現群（無・弱）で有意差は無かったが（ $P=0.234$ ）、 β -カテニン高発現群（高）はその他（無・弱・中）よりも有意に予後不良であった（ $P=0.0143$ ）。一方、無再発生存率は、各群間で有意差はなかったが、 β -カテニン発現最弱群（無）は、他の3群よりも良好な傾向があった。②NACRT 後直腸癌において、CD8⁺浸潤の程度と組織学的奏効度は高い相関性を示した（Cut off 1,320/mm²、AUC=0.7986）。また、CD8⁺の高浸潤群は、低浸潤群と比較して、有意に無再発生存率が良好であった（ $P=0.020$ ）。一方、レジデントメモリーCD8⁺T 細胞（CD103、CD8 double positive）の細胞密度は、無再発生存率に寄与しなかった。③大腸癌培養細胞株移植マウスモデルにおいて、放射線照射量依存的な抗腫瘍効果を示した。また、放射線照射量依存的に CD8⁺T 細胞が誘導された。さらに、抗原刺激に対して反応し、疲弊・分化したと思われる PD-1⁺Tim-3⁺CD8⁺T 細胞が増加を示した。

Wnt シグナル活性化に伴う CD8⁺T 細胞浸潤抑制による NACRT 抵抗性獲得

