

平成 30 年 4 月 28 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10001

研究課題名(和文)バイオマーカーを用いた腹部骨盤部放射線治療後の治療効果および有害事象予測

研究課題名(英文) Prediction of local tumor control and acute radiation toxicity in pelvic cancer patients using lymphocyte biomarker.

研究代表者

染谷 正則 (Someya, Masanori)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：60404711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：骨盤部放射線治療を行った患者個々の治療効果および急性期有害事象の予測を目的とし、当院で局所限局期前立腺癌で根治的放射線治療を行った患者群141例を対象に採血、リンパ球を分離し、DNA損傷修復に関わるとされるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性測定およびマイクロRNA-410、221、99aなどの発現解析を行なった。その結果として、リンパ球のDNA-PK活性が前立腺癌患者における生化学的再発の予測因子になる事と、miRNA-221と410の組み合わせで急性期消化管有害事象を高い精度で予測する事が可能である事を示した。

研究成果の概要(英文)：To predict individual treatment effects and acute toxicity of patients who underwent pelvic radiation therapy, blood lymphocytes were collected from 141 patients who underwent definitive radiation therapy for non metastatic prostate cancer at our hospital, we measured the DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) activity, which is considered to be involved in DNA damage repair, and the expression analysis of microRNA-410, 221 and 99a. As a result, we showed that the DNA-PK activity of lymphocytes was a significant predictor of biochemical relapse in prostate cancer patients and that a combination of miRNA-410 and 221 predicted acute gastrointestinal toxicities with higher accuracy than conventional dose-volume histogram analysis.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 治療効果予測 有害事象予測 前立腺癌

1. 研究開始当初の背景

放射線治療の成績向上を目的とした「個別化放射線治療」の実践のためには、個々の患者における放射線治療効果の予測と、放射線感受性（有害事象の起こりやすさ）の予測が重要であると考えられている。これまでは放射線治療機器の物理的・技術的な進歩によって開発が進んできたが、それゆえに放射線生物学的なアプローチでの研究開発が遅れていた。

2. 研究の目的

今回、腹部骨盤部の悪性腫瘍に対して放射線治療を行った患者群を対象に、末梢血リンパ球を用いて DNA 依存性プロテインキナーゼ (DNA-PK) のリン酸化活性と、DNA 修復や炎症に関わると予想される複数のマイクロ RNA の発現解析を行なう事で、治療効果予測および有害事象予測に有用とされるバイオマーカーの探索を行った。子宮頸癌・直腸癌・肺癌・前立腺癌などの患者より血液を採取してきたが、治療法が患者間で比較的均一で解析が容易であった前立腺癌を選び、検討を進めた。

3. 研究の方法

当院で 2002 ~ 2015 年にかけて局所限局期前立腺癌に対して根治的放射線治療（外照射または 125-I-組織内照射）を行った患者群で、なおかつ研究採血に同意された 141 例を対象に採血、リンパ球を分離し、DNA 修復に関わる DNA-PK 活性の測定、TaqMan array を用いた複数のマイクロ RNA の発現解析を行い、治療成績の指標となる PSA の生化学的再発との関係、晩期の尿路有害事象との関係を調べた。次に対象症例の線量分布を調べ、DVH 解析を行い、前立腺の体積、直腸および膀胱の照射線量と急性期の消化器および尿路有害事象との関係について解析を行なった。

4. 研究成果

その結果として、外照射後の PSA 再発率に関しては、DNA-PK 活性が高い群に比べ、低い群において有意に再発率が高い事が判明した（図 1）。

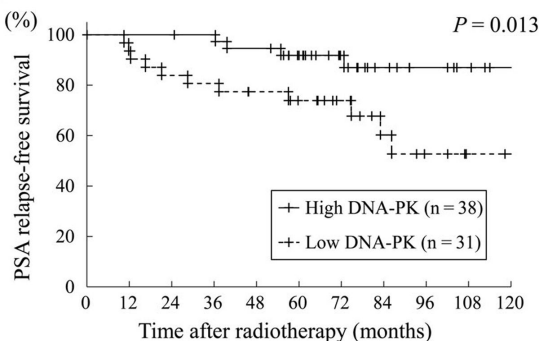


図 1 . 前立腺癌患者のリンパ球の DNA-PK 活性と PSA 再発率を示した生存曲線。

次に、放射線治療後の尿路晩期有害事象である、血尿、尿路狭窄などと DNA-PK 活性との関係を調べた所、DNA-PK 活性が高い群に比べ、低い群において有害事象の発生が多い傾向が見られた（図 2）。

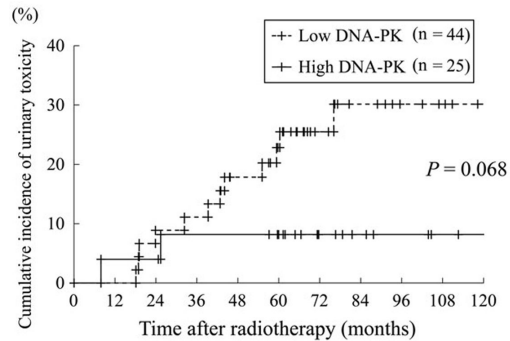


図 2 . DNA-PK 活性が低い群の方が、高い群に比べて晩期の尿路有害事象の発生率が高い傾向であった。

上記 2 つの結果に関しては、雑誌論文の に掲載された。

次に、リンパ球のマイクロ RNA 発現解析を行ない、治療計画時の線量分布を見直し、急性期の消化器および尿路有害事象との関連を調査した。

PV（前立腺体積）と R70（70Gy 以上照射された直腸体積）の 2 つの因子と Grade 1 以上の急性期消化器有害事象について、ROC 解析を用いて調べた所、適切なカットオフ値を決める事で AUC=0.716 という精度で予測可能であった。そこにリンパ球の miRNA-410 および miRNA-221 の 2 つの発現量を予測因子に加えて ROC 解析を行なった所、AUC=0.807 と有意な予測精度の改善が見られた（図 3）。

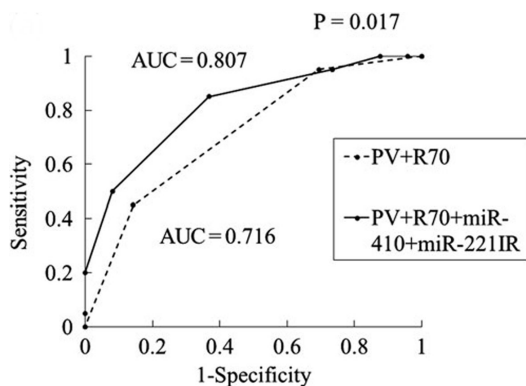


図 3 . 前立腺癌患者の放射線治療において、PV（前立腺体積）と R70（70Gy 以上照射された直腸体積）の 2 つの因子に加えて、miRNA2 つの発現を因子に加えた方がより正確に急性期の消化器有害事象を予測できる事を示した。

尿路有害事象に関しては、PV(前立腺体積)、Bmax(膀胱の最大線量)、PUFS(治療開始前の尿路機能スコア)という3つの因子を使い、Grade 2以上の急性期有害事象の予測を行なった所、AUC=0.754という精度で予測が可能であった。そこにリンパ球のmiRNA-99aおよびmiRNA-221の2つの発現量を予測因子に加えてROC解析を行なった所、AUC=0.796という数値となった。ただしこれは統計学的には有意な改善とは言えなかった。

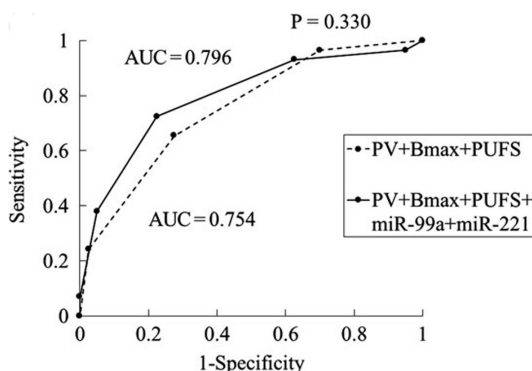


図4 . PV と Bmax (膀胱に照射された最大線量) と PUFS (治療前の尿路機能スコア) の3つの因子に加えて、miRNA2つの発現を因子に加えた方が急性期の尿路有害事象を予測できたが有意な改善にはつながらなかった。

上記2つの結果に関しては、雑誌論文のに掲載された。

これらの結果を前立腺癌以外の腫瘍に対しても応用していく事で、治療開始前の治療効果予測および有害事象予測が可能となっていく可能性が示唆された。引き続き症例を蓄積し、解析を継続していく予定としている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Takada Y, Someya M, Matsumoto Y, Satoh M, Nakata K, Hori M, Saito M, Hirokawa N, Tateoka K, Teramoto M, Saito T, Hasegawa T, Sakata KI. Influence of Ku86 and XRCC4 expression in uterine cervical cancer on the response to preoperative radiotherapy. *Med Mol Morphol.* 49; 210-216, 2016. 査読有
DOI: 10.1007/s00795-016-0136-5

Hasegawa T, Someya M, Hori M, Matsumoto Y, Nakata K, Nojima M, Kitagawa M, Tsuchiya T, Masumori N, Hasegawa T, Sakata KI. Expression of Ku70 predicts results of radiotherapy in prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 193; 29-37, 2017. 査

読有

DOI: 10.1007/s00066-016-1023-7

Someya M, Hasegawa T, Hori M, Matsumoto Y, Nakata K, Masumori N, Sakata KI. Local tumor control and DNA-PK activity of peripheral blood lymphocytes in prostate cancer patients receiving radiotherapy. *J Radiat Res.* 58; 225-231, 2017. 査読有
DOI: 10.1093/jrr/rrw099

Saito M, Hirokawa N, Usami Y, Someya M, Sakata KI. Differential diagnosis between intraductal papillary mucinous neoplasm with an associated invasive carcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma on ultrasonography: the utility of echo intensity and contrast enhancement. *Ultrasonography.* 36; 260-269, 2017. 査読有
DOI: 10.14366/usg.16039

Hori M, Someya M, Matsumoto Y, Nakata K, Kitagawa M, Hasegawa T, Tsuchiya T, Fukushima Y, Gocho T, Sato Y, Ohnuma H, Kato J, Sugita S, Hasegawa T, Sakata KI. Influence of XRCC4 expression in esophageal cancer cells on the response to radiotherapy. *Med Mol Morphol.* 50; 25-33, 2017. 査読有
DOI: 10.1007/s00795-016-0144-5

Tadanori Abe, Kunihiro Tateoka, Yuichi Saito, Takuya Nakazawa, Masaki Yano, Kensei Nakata, Masanori Someya, Masakazu Hori, Koichi Sakata. Method for Converting Cone-Beam CT Values into Hounsfield Units for Radiation Treatment Planning. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology.* 6; 1-15, 2017. 査読有
DOI: 10.4236/ijmpcero.2017.64032

Someya M, Hori M, Gocho T, Nakata K, Tsuchiya T, Kitagawa M, Hasegawa T, Fukushima Y, Sakata KI. Prediction of acute gastrointestinal and genitourinary radiation toxicity in prostate cancer patients using lymphocyte microRNA. *Jpn J Clin Oncol.* 48; 167-174, 2018. 査読有
DOI: 10.1093/jjco/hyx181.

[学会発表](計12件)

Masanori Someya. Radiosensitization effect of Gimeracil and Olaparib. 15th International Congress of Radiation Research (招待講演)(国際学会)2015年5月25日、「京都国際会館(京都府・京都市)」

Masanori Someya, Masakazu Hori, Kensei Nakata and Koh-ichi Sakata. Relation between Ku80 and microRNA-99a expression and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer. 15th International Congress of Radiation Research (国際学会) 2015年5月25日、「京都国際会館(京都府・京都市)」

染谷正則、堀正和、中田健生、坂田耕一。放射線治療後の前立腺癌患者の末梢血リンパ球 DNA-PK 活性と PSA 再発の関係、第 28 回日本放射線腫瘍学会学術大会、2015 年 11 月 19 日、「ベイシア文化ホール(群馬県・前橋市)」

染谷正則、坂田耕一。前立腺癌放射線治療患者のリンパ細胞を用いた急性期有害事象予測、第 9 回 Quantum medicine 研究会(招待講演) 2016 年 3 月 13 日、「茨城大学理学部(茨城県・水戸市)」

染谷正則、堀正和、中田健生、北川未央、土屋高旭、坂田耕一。食道扁平上皮癌の XRCC4 タンパク発現と化学放射線治療の予後の相関、第 49 回制癌剤適応研究会(招待講演) 2016 年 3 月 25 日、「御宿東鳳(福島県・会津若松市)」

染谷正則、堀正和、中田健生、坂田耕一。前立腺癌放射線治療患者のリンパ細胞を用いた急性期有害事象予測、第 54 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会、2016 年 7 月 15 日、「I-site なんば(大阪府・大阪市)」

染谷正則、松本健一、福島悠希、後町俊夫、土屋高旭、長谷川智一、北川未央、堀正和、中田健生、坂田耕一。子宮頸癌の放射線治療成績と末梢血リンパ球の DNA-PK 活性の関係、第 135 回日本医学放射線学会北日本地方会、2016 年 10 月 28 日、「良陵会館(宮城県・仙台市)」

染谷正則、堀正和、長谷川智一、土屋高旭、北川未央、中田健生、坂田耕一。前立腺癌放射線治療患者のリンパ細胞を用いた急性期有害事象予測、第 29 回日本放射線腫瘍学会学術大会、2016 年 11 月 23 日、「京都国際会館(京都府・京都市)」

染谷正則。がん患者の放射線治療による予後と QOL、晩期の放射線誘発 2 次癌について、第 10 回 Quantum medicine 研究会(招待講演) 2017 年 2 月 12 日、「茨城大学理学部(茨城県・水戸市)」

染谷正則、松本健一、福島悠希、後町俊夫、土屋高旭、長谷川智一、北川未央、堀正和、中田健生、坂田耕一。子宮頸癌の放射線治療成績と末梢血リンパ球の DNA-PK 活性の

関係、第 55 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会、2017 年 6 月 16 日、「NUCB 名古屋商科大学ビジネススクール 名古屋キャンパス丸の内タワー(愛知県・名古屋市)」

染谷正則、堀正和、長谷川智一、中田健生、土屋高旭、北川未央、後町俊夫、福島悠希、舛森直哉、坂田耕一。前立腺癌放射線治療患者のリンパ球を用いた消化管および尿路の急性期有害事象予測、第 55 回日本癌治療学会学術集会、2017 年 10 月 20 日「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」

染谷正則。血中のエクソソーム内包マイクロ RNA 解析による放射線治療の効果予測、第 11 回 Quantum medicine 研究会(招待講演) 2018 年 1 月 28 日、「茨城大学理学部(茨城県・水戸市)」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

染谷 正則 (SOMEYA, Masanori)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：60404711

(2) 研究分担者

長谷川 智一 (HASEGAWA, Tomokazu)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：80631168

後町 俊夫 (GOCHO, Toshio)
札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号： 8 0 7 2 3 4 0 2

松本 健一 (MATSUMOTO, Kenichi)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号： 6 0 7 5 0 4 6 1

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
なし