

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2005-2008

課題番号：17591241

研究課題名（和文） 食道癌の化学放射線療法に対する反応予測法の開発

研究課題名（英文） Prediction of tumor response to chemoradiotherapy against esophageal cancer

研究代表者

根本 建二(NEMOTO KENJI)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：10208291

研究成果の概要：切除可能食道癌に対する化学放射線療法症例の免疫染色結果と予後、局所制御の関連につき検討を行った。Ki-67 ラベリングインデックス高値(40%以上)、VEGF、uPA の染色性が低い症例では予化学放射線療法後の生存率も良好で、局所制御も高率に得られていた。今後、高率に局所制御が得られる症例では化学放射線療法を勧め、それ以外の症例で手術を勧めることにより、無駄な手術、無駄な化学放射線療法の施行を避けることができ、全体の予後の改善も可能になる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	1,500,000	0	1,500,000
2006 年度	500,000	0	500,000
2007 年度	700,000	210,000	910,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,400,000	420,000	3,820,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：食道癌、化学放射線療法、反応予測、免疫組織染色

1. 研究開始当初の背景

近年の、非浸襲的な癌治療への要望の高まり、化学放射線療法の進歩などの結果、従来は手術が標準治療とされてきた切除可能食道癌に対して、化学放射線療法が施行される機会が増加しており、手術と同等の治療成績の報告も相次いでいる。我々も 2001 年より、切除可能食道癌に対し、化学放射線療法を標準治療の一つとして採用し、全国に先駆

けて、患者が手術と化学放射線療法を自分の意志で選択させる試みを行ってきたが、生存率では手術と同等、食道温存例の QOL は手術を選択した場合よりも遙かに良好であった。

一方で、化学放射線療法後の残存や局所再発もまれではなく、約 30% の症例に救済手術が必要であった。さらに、化学放射線療法後の食道癌の救済手術は縫合不全や肺炎など合併症のリスクが非常に大きいことが知ら

れている。

もし、化学放射線療法前に治療に対する反応の予測ができれば、治療に抵抗性の症例には最初から手術を行うことが可能となり、危険な化学放射線療法後の手術を避けることが可能となる。また、化学放射線療法に高感受性の症例のみに化学放射線療法を行うことができるようになるため、化学放射線療法の成績の大幅な改善も期待できる。

2. 研究の目的

本研究は、反応予測に基づいて患者の治療法を決定し（放射線抵抗性腫瘍には手術、放射線感受性腫瘍には化学放射線療法を施行）、食道癌全体の治療成績を向上させるための臨床試験の予備研究である。切除可能食道癌患の化学放射線療法に対する反応予測の方法は確立されておらず、重要な研究分野である。化学放射線療法のなかで治療効果に最も影響するのは放射線であると考えられるが、本研究の目的は、免疫組織学的手法を用いることにより、放射線に対する食道癌の感受性を予測する方法を確立することである。従来は治療に対する反応を予測しても、代わりうる治療がないため臨床的な意義は少なかったが、手術という代替治療が存在する今日では、反応予測の意義は極めて大きい。

3. 研究の方法

過去に化学放射線療法を施行された切除可能食道癌患者の生検標本を用いて各種免疫組織染色を行い、染色結果と治療結果との関連を検討、予後の予測に有用な単一または複数の因子を抽出する。研究の後半では、抽出された単一または複数の因子を基に、切除可能食道癌患者を治療前に高感受性群、低感受性群に分類する。

対象：新たに化学放射線療法を施行される切除可能食道癌患者と過去3年間に化学放射線療法を受けた50名の切除可能食道癌患者の生検標本（ホルマリン固定パラフィン包埋切片）を対象とする。

免疫染色に使用するモノクローナル抗体（一次抗体）

一次抗体としては下記のものを用いる。放射線感受性に関連しうる因子は多々あるが、ある程度抗体の種類を絞って研究を行う必要がある。我々の過去の研究で、放射線に抵抗性の浸潤型食道癌は高感受性の腫瘍型食道癌と比較して、下記の抗体による染色性の差があることがわかっており、治療に対する反応性を予測する因子として有望であると考えられるため、今回の研究でも用いることとした。

uPA(urokinase-type plasminogen activator) 線溶系活性酵素 浸潤性増殖関連因子で浸潤性増殖の食道癌では高発現

PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1) 線溶系活性阻害酵素阻害 uPA 阻害作用

CD34 血管内皮に発現 血管マーカーで血管密度の測定に用いる

VEGF(vascular endothelial growth factor) 血管新生促進因子 低酸素マーカーとして用いる

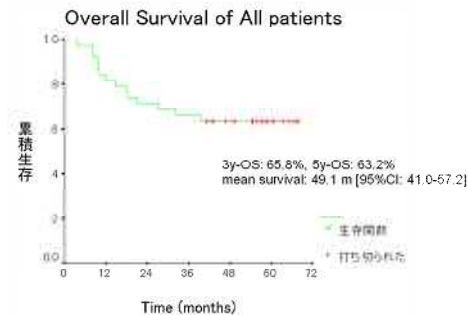
Ki-67(MIB-1) 分裂細胞核標識蛋白増殖関連因子で染まる細胞の割合を算出する

免疫の染色の評価は、独立した2名の病理医が、陰性(-)～強陽性(+++)の4段階で評価をおこなった。評価項目は、以下の通りである。ただし、のCD34による血管密度は視野あたりの血管数、のKi-67 LIは200個のがん細胞をカウントし、染まっている細胞の割合をもってLI(%)とした。

4. 研究成果

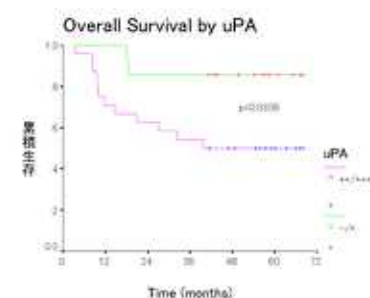
全体のOverall survivalは、3年65.8%、5年63.2%、mean survival 49.1ヶ月と良好な治療成績が得られた。

(図1 全生存率曲線)

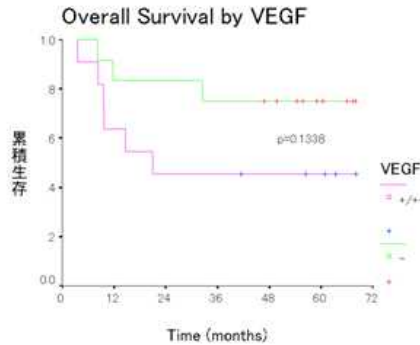


免疫組織学的検討では uPA: -/+ (n=14)症例が +/+++ (n=24)症例に比較して全生存率が有意に良好 (p=0.0308) であった。

(図2 uPAの染色性別生存曲線)

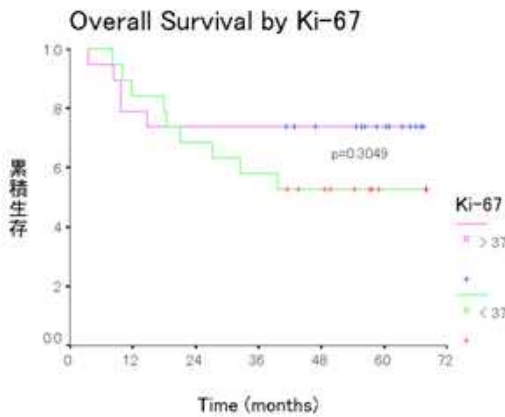


VEGF: - (n=12)症例が + (n=11)症例に比し OS が良好な傾向 (p=0.1338) であった。
(図3 VEGF 染色性別生存曲線)



	LC	Rec	total
VEGF	-	6	12
		50.0%	100%
	+	2	5
		40.0%	100%
		6	6
		100%	100%
total	8	15	23
	34.8%	65.2%	100%

Ki-67LI が高値群の OS が低値群と比べ良好 (p=0.3049) な傾向であった。
(Ki-67 LI 別生存曲線)



検討症例数が 38 例とあまり多くなかったが、生存率でみると、u-PA 低発現、VEGF 低発現、Ki-67LI 高値が予後良好な因子であった。また、食道温存率と密接に関連する局所制御で見ると、u-PA、VEGF 低発現が局所制御を予想する重要な因子であることが判明した。

従来、切除可能食道癌患者に、治療法の選択をさせる際には、手術と化学放射線療法の治療成績の同等性を説明することが多かったが、今回の結果から、高率に食道を温存でき予後が良い症例と、予後不良な症例を事前に予知が可能となり、テーラーメイド治療が実現できると期待される。

次に、局所制御率と各種免疫組織染色結果との関連について検討を行った。
uPA では発現+例で 局所制御が有意に高頻度 (p=0.050)であった。

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 21 件)

Sakayauchi T, Nemoto K, Ishioka C, Onishi H, Yamamoto M, Kazumoto T, Makino M, Yonekura R, Itami J, Sasaki S, Suzuki G, Hayabuchi N, Tamamura H, Onimaru R, Yamada S. Comparison of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy protocols combined with concurrent radiotherapy for esophageal cancer. Jpn J Radiol 27:131-137, (2009), 査読有り

Nomiya T, Nemoto K, Wada H, Takai Y, Yamada S. Long-term results of radiotherapy for T1a and T1bNOMO glottic carcinoma. Laryngoscope, 118:1417-1421, (2008), 査読有り

Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, Nemoto K, Matsuno S, Nishimura Y, Shibamoto Y. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: Long-term results of a placebo-controlled randomised study. Radiother Oncol, 87:326-330, (2008), 査読有り

	LC	Rec	total
uPA tumor	-	2	2
		100%	100%
	+	9	12
		75.0%	100%
		15	23
		65.2%	100%
		1	1
		100%	100%
total	17	21	38
	44.7%	55.3%	100%

また、VEGF++症例で、局所再発が多い有意傾向を認めた (P=0.10)。

Nomiya T, Tsuji H, Hirasawa N, Kato H, Kamada T, Mizoe J, Kishi H, Kamura K, Wada H, Nemoto K, Tsujii H. Carbon Ion Radiation Therapy for Primary Renal Cell Carcinoma: Initial Clinical Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(3):828-33, (2008), 査読有り

Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, Takai Y, Yamada S. Prospective single-arm study of 72 Gy hyperfractionated radiation therapy and combination chemotherapy for anaplastic astrocytomas. *BMC Cancer*. 2008 ;16:11(online journal).、 査読有り

Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takahashi C, Britton KR, Jingu K, Takai K, Mitsuya M, Nemoto K, Yamada S. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 85: 429-434, (2007). 査読有り

Fujita H, Aiko T, Tsurumaru M, Yoshida M, Shimoda T, Kawano T, Udagawa H, Ozawa S, Matsubara H, Nemoto K, A new N category for cancer in the esophagogastric junction based on lymph node compartment. *Esophagus*, 4:103-110, (2007), 査読有り

Jingu K, Nemoto K, Kaneta T, Oikawa M, Ogawa Y, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, Fujimoto K, Narazaki K, Takai Y, Nakata E, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Temporal Change in Brain Natriuretic Peptide after Radiotherapy for Thoracic Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 69:1417-23, (2007)、 査読有り

Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, Takai Y, Yamada S. Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. *J Neurosurg*. 106:575-581, (2007)、 査読有り

Nomiya T, Teruyama K, Wada H, Nemoto K. Chemoradiotherapy for a patient with a giant esophageal fistula. *World J Gastroenterol*. 13:2250-2254, (2007)、 査読有り

Yoshinaga K, Niikura H, Ogawa Y, Nemoto K, Nagase S, Takano T, Ito K, Yaegashi N.. Phase I trial of concurrent chemoradiation with weekly nedaplatin in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 104: 36-40, (2007)、 査

読有り

Yoshioka T, Sakayori M, Kato S, Chiba N, Miyazaki S, Nemoto K, Shibata H, Shimodaira H, Ohtsuka K, Kakudo Y, Sakata Y, Ishioka C. Dose escalation study of docetaxel and nedaplatin in patients with relapsed or refractory squamous cell carcinoma of the esophagus pretreated using cisplatin, 5-fluorouracil, and radiation. *Int J Clin Oncol*, 11 : 454-460, (2006)、 査読有り

Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, Ogawa Y, Nakata E, Sakayauchi T, Takai K, Sugawara T, Narazaki K, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S : The utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66 : 845-851, (2006) 、 査読有り

Kawashima M, Kagami Y, Toita T, Uno T, Sugiyama M, Tamura Y, Hirota S, Fuwa N, Hashimoto M, Yoshida H, Shikama N, Kataoka M, Akuta K, Sasaki K, Tamamoto T, Nemoto K, Ito H, Kato H, Yamada S, Ikeda H : Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 64 : 1112-1121, (2006)、 査読有り

Jingu K, Nemoto K, Matsushita H, Takahashi C, Ogawa Y, Sugawara T, Nakata E, Takai Y, Yamada S : Results of radiation therapy combined with nedaplatin

(cis-diammine-glycopolatinum) and 5-Fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer. *BMC Cancer* 2006 ; 6 : 50 (online journal)、 査読有り

Takeda K, Nemoto K, Saito H, Ogawa Y, Takai Y, Yamada S : Predictive factors for acute esophageal toxicity in thoracic radiotherapy. *Tohoku J Exp Med*, 20 : 299-306, (2006), 査読有り

Nomiya T, Nemoto K, Wada H, Takai Y, Yamada S : Advantage of accelerated fractionation regimens in definitive radiotherapy for stage II glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 115 : 727-732, (2006)、 査読有り

Nemoto K, Yamada S, Nishio M, Aoki M, Nakamura R, Matsumoto Y, Sasamoto R,

Saito Y, Takayama M, Mitsuhashi N, Gomi K, Kanetsaka N, Kobayashi M, Ohnishi H, Sasaki S, Tamamura H, Mitsumori M, Nishimura Y, Tsujino K, Takemoto M, Uchida N, Yamamoto M, Shioyama Y, Hirakawa K, Ono S : Results of radiation therapy for superficial esophageal cancer using standard radiotherapy method recommended by Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) study group. *Anti Cancer Res.* 26 : 1507-1512, (2006), 査読有り

Nomiya T, Nemoto K, Nakata E, Takai Y, Yamada S : Expression of thymidine phosphorylase and VEGF in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 15: 1497-1501, (2006), 査読有り

Nakata E, Fukushima M, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Nomiya T, Nakamura Y, Milas L, Yamada S : S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU. *Oncol Rep.* 16 : 465-471, (2006), 査読有り

- 21 Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, Ogawa Y, Nakata E, Sakayauchi T, Takai K, Sugawara T, Narazaki K, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. The utility of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66:845-51, (2006), 査読有り

[学会発表](計3件)

Nemoto K, Yamada S, Mitsuhashi N, Gomi K, Nishio M, Yamamoto M, Shioyama Y, Tsujino M, Mitsumori M, Nishimura Y, Nakamura R, Matsumoto Y. Results of radiation therapy for superficial esophageal cancer using standard radiotherapy method recommended by Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) study group. 47th ASTRO meeting, October 16-19, 2005, Denver, CO

Nemoto K, Ariga H: Chemoradiation therapy for resectable esophageal cancer, survival and quality of life. 5th Japan-US cancer symposium, September 7th, 2006, Sendai, Japan

Nemoto K, Ariga H, Yamada S, Onodera K, Satomi S. Prospective Comparison of Outcome and Post-treatment Quality of

Life in Patients with Operable Thoracic Esophageal Cancer Receiving Chemoradiotherapy and Patients Undergoing Surgery. The 21st International Symposium Modern Radiation Oncology: Innovative Technologies And Translational Research Foundation. February 20th, 2008, Tokyo.

[図書](計3件)

根本建二、野宮琢磨、和田仁、南山堂、食道がん。化学放射線療法プラクティカルガイド (2009), 171-179

根本建二、メディカル教育研究社、食道癌。放射線治療計画ガイドライン 2008、(2008)、157-163

根本建二、山田章吾、文光堂、放射線治療の対象となる腫瘍とその病期。セカンドオピニオン実践ガイド(2007), 68-72

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根本 建二 (NEMOTO KENJI)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 10208291

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者