

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10096

研究課題名(和文)小児がん等に対する陽子線治療における有害事象と放射線感受性遺伝子との関連解析

研究課題名(英文) Analysis of association between adverse events and radiosensitivity genes in proton therapy for pediatric cancers

研究代表者

中尾 朋平 (Nakao, Tomohei)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20554885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部に陽子線治療を受けた小児60例の有害事象および生活の質(quality of life)を解析し、従来のX線治療と比較して有害事象の低減およびQOLの向上に資することを報告した。高強度の化学療法を受けながら、陽子線治療のために施設間を移動したユーイング肉腫15例、神経芽腫18例、横紋筋肉腫4例の短期の有害事象について解析し、有害事象の増加なく施設間を移動しながら陽子線治療を受けることが可能であったことを学会報告および論文にて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児がんの治療を実施できる、数少ない国内の陽子線治療施設として小児がんに対する集学的治療における陽子線治療の急性期有害事象の集積および解析を実施・報告することにより、今後さらに需要が高まると考えられる小児がんに対する粒子線治療の社会的意義および有効性、安全性についての情報が提供できた。さらに、現在進められているprecision medicineの実効性を考慮するにあたり、粒子線治療の個別的な安全性についてのデータを集積・解析した。

研究成果の概要(英文)：We analyzed adverse events and quality of life (QOL) in 60 children treated with proton therapy to the head and neck region, and reported that the treatment contributed to reduced adverse events and improved QOL compared with conventional X-ray therapy. We analyzed short-term adverse events in 15 patients with Ewing's sarcoma, 18 patients with neuroblastoma, and 4 patients with rhabdomyosarcoma who were transferred between institutions for proton therapy while receiving high-intensity chemotherapy, and reported in a conference report and a paper that it was possible to receive proton therapy while transferring between institutions without an increase in adverse events.

研究分野：小児がん

キーワード：小児がん 陽子線治療 precision medicine 有害事象 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

近年、小児がんの治療成績は化学療法・外科療法・放射線療法を組み合わせた集学的治療の実践により飛躍的に向上している一方で、急性期・晩期の有害事象症例も認められるようになった。がん治療における成績向上に抗がん効果(有効性)の開発のみならず、安全性(有害事象;副作用・合併症回避)の向上が欠かせない。近年、次世代シーケンサーの普及により、急速にゲノム研究が広がってきているが、治療の有効性のうち、抗がん効果を高めるため研究として、がん細胞を対象とした体細胞遺伝子の次世代シーケンサーを用いた研究は数多く報告されている(Alsner et al. 2008 他)。しかし、安全性向上のためには宿主要因の検索、すなわち胚細胞系列のゲノム研究が必要である。抗腫瘍剤や放射線による有害事象の発症の原因として遺伝子の関与が考えられてきた。例えば、研究代表者が研究開始当初勤務していた筑波大学小児科グループは抗がん剤 mercaptopurine による有害事象の発症と NUDT15 遺伝子の 1 塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)との関連についてすでに報告している(研究業績 1)。一方で、正常組織の放射線感受性と遺伝子の関与についても報告されている (Andreassen et al. 2002)。放射線治療による有害事象の発症には個人差が見られることから、遺伝子の関与が考えられるようになり、成人癌の領域では前立腺癌や乳癌症例における放射線治療後の有害事象と遺伝子要因についての解析から候補遺伝子が検索され、報告されてきた(Benzen et al. 2010、他)。一方で、Barnett らは、これまでに報告された遺伝子多型と有害事象には関連がないと結論づけ、候補遺伝子の SNP を検索するだけでは有害事象の予測は難しいため genome wide assay と次世代シーケンサーを用いた検索が必要であるとした(Barnett et al.2012)。このように成人癌に対する放射線治療については放射線感受性遺伝子と有害事象との関連が次世代シーケンサーを用いた検索で研究されているにも関わらず、小児がんについては未開拓である(Kerns et al.2014、2016)。特に陽子線治療を受けた日本人小児がん患者における研究は検索した限りにおいて報告がなく、今後研究の必要な領域である。現在の小児がん患者の治療成績の向上は、これまでは主として悪性腫瘍の悪性度の違いによって治療法を層別化することや、補液法や抗生物質の投与方法といった支持療法の改善によってなされてきた。しかし、それだけでは説明のできない患者間の体質の違いともいえる合併症の出現の差異を経験するようになったことや、生存率の改善のみならず、長期合併症の減少、早期予防法・スクリーニング法の開発を希求するようになったことが本研究への直接的な動機づけとなっている。小児がんにおいては特に化学療法、外科療法、放射線療法を併用した集学的治療が重要である。また、2016 年 4 月から小児がんに対する陽子線治療が保険収載されたことにより、今後放射線治療がより増加することが見込まれ、早急にこの研究課題を明らかにし、治療に活かすことは患者個人の将来のみならず社会の大きな利益であると考えた。

2. 研究の目的

小児がん患者における胚細胞系列のゲノムデータと放射線治療による有害事象のデータの集積・解析を行うことで、希少疾患である小児がんだけでなく、すべてのがんにおける患者個人々人にとっての個別化医療、発がんリスクの予測、がん発症の早期発見・早期治療、さらに将来的には発がん予防対策に結びつくデータを集積する。

3. 研究の方法

筑波大学陽子線治療センターで陽子線治療を受けた症例の検体を用いて、46 遺伝子の 92 の SNP の TaqManPCR を行う。遺伝子検索を行った患者の病型、予後、陽子線治療以外の併用治療、有害事象などの詳細な臨床情報を収集し、ゲノム解析結果との比較解析を行う。有害事象との関連が同定されなかった患者を対象に 46 遺伝子の全エクソンの targeted resequencing を行い、臨床情報との関連解析を行う。上記の遺伝学的検索は研究期間中に筑波大学附属病院に陽子線治療を受ける小児がん患者を対象にも行う。

4. 研究成果

小児がんに対する治療として、陽子線治療を受けた症例の臨床情報(病理組織診断、生存期間、無再発生存期間、急性期有害事象、晩期有害事象、陽子線治療照射部位、陽子線治療照射線量、二次がん発生の有無)について収集し、照射部位・照射線量・併用治療の有無(外科療法や抗腫瘍剤治療)・年齢区分・がん種・併存症の有無・初発/再発症例別に解析を行った。

頭頸部に陽子線治療を受けた 60 例の小児ケースを対象とした有害事象および生活の質 (quality of life; QOL) を解析し、論文として公表した (Pediatr Int. 2017 ;59:1039-1045. doi: 10.1111/ped.13323)

ユーイング肉腫に対して抗腫瘍剤治療と並行して陽子線治療を受けた 15 例の小児ケースを対象として、生存期間、無再発生存期間、急性期・晩期有害事象、陽子線治療照射部位、

陽子線治療照射線量、二次がん発生の有無を解析し、論文として公表した(Rep Pract Oncol Radiother. 2018 ;23(5):442-450. doi: 10.1016/j.rpor.2018.08.006.)。

神経芽腫、横紋筋肉腫の小児ケースを対象として、生存期間、無再発生存期間、急性期・晩期有害事象、陽子線治療照射部位、陽子線治療照射線量、二次がん発生の有無を解析し、2編の論文として公表した(J Pediatr Hematol Oncol. 2020 Jan;42(1):e12-e17.)(J Pediatr Hematol Oncol. 2020 Jan;42(1):e18-e24.)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Inaba M, Nakao T, Hosaka S, Suzuki R, Fukushima H, Yamaki Y, Saito T, Sakashita S, Noguchi M, Minami M, Masumoto T, Mizumoto M, Sakurai H, Fukushima T, Takada H	4. 巻 42
2. 論文標題 Urgent Proton Beam Therapy With Interinstitutional Transfer for Patients With Intracranial Rhabdomyosarcoma: Report of 3 Cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology / Oncology	6. 最初と最後の頁 e12-e17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001620	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosaka S, Fukushima H, Nakao T, Suzuki R, Yamaki Y, Tanaka K, Saito T, Mizumoto M, Sakurai H, Fukushima T, Takada H	4. 巻 42
2. 論文標題 Patient Transfer to Receive Proton Beam Therapy During Intensive Multimodal Therapy is Safe and Feasible for Patients With Newly Diagnosed High-risk Neuroblastoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology / Oncology	6. 最初と最後の頁 e18-e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakao T, Fukushima H, Fukushima T, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Iwabuchi A, Imagawa K, Sakai A, Shinkai T, Masumoto K, Sakashita S, Masumoto T, Mizumoto M, Sumazaki R, Sakurai H	4. 巻 23
2. 論文標題 Interinstitutional patient transfers between rapid chemotherapy cycles were feasible to utilize proton beam therapy for pediatric Ewing sarcoma family of tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reports of Practical Oncology and Radiotherapy	6. 最初と最後の頁 442-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rpor.2018.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima H, Fukushima T, Suzuki R, Iwabuchi A, Hidaka K, Shinkai T, Masumoto K, Muroi A, Yamamoto T, Nakao T, Oshiro Y, Mizumoto M, Sakurai H, Sumazaki R	4. 巻 59
2. 論文標題 Comorbidity and quality of life in childhood cancer survivors treated with proton beam therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1039-1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13323.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Michi Kamei, Hiromitsu Iwata, Kouji Masumoto, Tomohei Nakao, Yusuke Demizu, Reiko Imai, Daisuke Takagi, Shigehisa Fumino, Etsuyo Ogo, Ryohei Sasaki
2. 発表標題 Assessment of space-making radiation therapy in pediatric patients with tumors
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masako I, Nakao T, Yoshimura Y, Hosaka S, Tao K, Suzuki R, Fukushima H, Yamaki Y, Yamashita S, Mizumoto M, Sakurai H, Fukushima T, Takada H.
2. 発表標題 Sedation with single use of thiamylal is feasible compared with ketamine plus midazolam for proton beam therapy.
3. 学会等名 第60回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 穂坂翔、中尾朋平、鈴木涼子、八牧愉二、福島紘子、斎藤高、水本斉志、櫻井英幸、増本幸二、福島敬、稲葉正子、南学、増本智彦、野口雅之、坂下信悟、中野雅之
2. 発表標題 初発神経芽腫に対する集学的治療中に陽子線治療目的で当院へ移動した症例の安全性の検討
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲葉正子、中尾朋平、穂坂翔、鈴木涼子、福島紘子、八牧愉二、斎藤高、野口雅之、坂下信悟、南学、増本智彦、湯坐有希、松井基浩、足立壮一、菊田敦、水本斉志、櫻井英幸、福島敬
2. 発表標題 頭蓋内進展を伴う頭頸部腫瘍に対し緊急陽子線治療併用化学療法を行った4例の検討
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------