

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16447

研究課題名（和文）食道癌放射線療法における放射線感受性を加味した正常臓器耐容線量評価法の開発

研究課題名（英文）Evaluation of normal organs tolerance dose including individual radiosensitivity for chemoradiotherapy in esophageal cancer patients

研究代表者

西淵 いくの (Nishibuchi, Ikuno)

広島大学・病院（医）・講師

研究者番号：70595834

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：従来、放射線治療による有害事象の予測は、照射線量と照射範囲に基づいて行われており、個人の放射線感受性は加味されていなかった。本研究では、化学放射線治療中の食道癌患者のリンパ球のDNA損傷や染色体異常を測定し、その経時的変化と個々の放射線感受性と有害事象との関連を検討した。その結果、染色体異常数には個人差があり、重篤な急性期の非血液毒性を生じた患者では染色体異常数が有意に増加していることが明らかとなった。染色体異常数は有害事象出現の予測マーカーになる可能性があり、その感受性に基づいた正常組織の耐容線量評価に有用な可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の高精度放射線治療技術の進歩により、腫瘍組織への線量を担保しながら、周囲正常組織への線量を低減することが可能となっている。しかしながら、正常組織の耐容線量は個々の患者の放射線感受性によらず一定とみなして、放射線治療計画を行っているのが現状である。

本研究により、照射により生じる染色体異常数と有害事象には相関がある可能性が示唆された。個々の患者の染色体異常数を評価することにより、それぞれの放射線感受性に応じた線量制約を設けることが可能となれば、より安全に化学放射線療法が施行できるようになるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Traditionally, the prediction of adverse events due to radiotherapy has been based on radiation dose and extent, and individual radiosensitivity has not been taken into account. In this study, we measured DNA damage and chromosome aberrations in lymphocytes of esophageal cancer patients undergoing chemoradiotherapy and examined the relationship between the temporal changes in DNA damage and chromosome aberrations and individual radiosensitivity and adverse events.

The results showed that the number of chromosome aberrations varied among individuals and that the number of aberrations was significantly increased in patients who developed severe acute non-hematologic toxicity. The number of chromosome aberrations may be a predictive marker for the occurrence of adverse events, suggesting that it is useful for the completion of tolerable dose assessment of normal tissues based on their sensitivity.

研究分野：放射線治療

キーワード：食道癌 化学放射線療法 放射線感受性 DNA損傷

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学放射線療法 (Chemoradiotherapy : CRT) は食道癌に対する根治治療の一つとしてその有効性が認識されている。手術と比較した場合の CRT の最たる利点は食道の温存が可能であるという点である。内視鏡検査の普及が進んでいる本邦では早期食道癌の症例が欧米に比し多い。早期食道癌に対する CRT の治療成績は手術と同等であり長期予後が期待できる [Murakami et al. Int J Clin Oncol, 20:897-904, 2015]。また、CRT は手術と比較すると患者への負担が少ないため、近年の高齢化に伴い耐術能の点から手術困難と判断された高齢者が CRT の対象となることも多い。しかしながら、高齢者は非高齢者よりも臓器予備能が低く、その認容性は非高齢者よりも劣る [Nishibuchi et al. IJROBP 90: s 346, 2014]。したがって、食道癌の放射線療法において、急性期および晩期有害事象の低減は極めて重要な課題である。

従来、放射線治療の有害事象の予見には、線量体積ヒストグラムに基づいた物理学的因子による検討が行われてきた。これを用いれば、例えば食道や心臓に照射される線量とその体積の評価が可能である。一方、近年、個々の患者の DNA 修復能や放射線感受性も有害事象の発症に影響を及ぼすことが明らかとなってきたが、これまでに、これらの生物学的因子と前述の物理学的因子は各々独立して解析されており、両者を同時に検討した報告はない。過去の報告から、放射線治療に伴う有害事象に体積依存性があることは明らかであり、個別化を行うためには両者を統合した解析が必須である。

2. 研究の目的

本研究では、各患者における正常臓器の線量体積ヒストグラムと放射線感受性を評価することにより、物理学的因子と生物学的因子を組み合わせた正常臓器の耐容線量評価法の開発を目指す。

3. 研究の方法

末梢血液リンパ球を用いた放射線感受性、DNA 修復能の評価

・下記日程で対象患者より採血を行う。

治療計画 CT 前後
初回治療の前後
開始 2 週後の照射前後
開始 4 週後の照射前後
終了日の照射前後
治療 2 週後
治療 4 週後
治療 6 か月後

・採取した血液のリンパ球を用いて、以下の解析を行う。

1. 免疫染色法によるガンマ H2AX フォーカスの経時的変化 → DNA2 本鎖切断の程度の指標
2. PNA-FISH 法による照射後の染色体異常の経時的変化 → 損傷後の修復ミスの指標

有害事象の評価

対象患者の急性期有害事象および晩期有害事象の評価を CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Effect) を基に行う。

照射線量と有害事象との関連についての検討

各症例の線量体積ヒストグラムを用いて正常組織 (食道、心臓、心膜、肺) の線量評価を行い、で評価した有害事象の程度との関連を検討する。

線量評価項目として、各臓器の以下の項目を評価する。

Dmax (最大線量)
D1cc、D2cc (最大線量が照射される 1cc または 2cc のうちの最低線量)
Dmean (平均線量)
Dmedian (50% の体積が照射される線量)
V5Gy (5Gy 以上照射される体積) 同様に V10Gy、V20Gy、V30Gy、V40Gy、V50Gy、V60Gy も

算出

V5 (5Gy 以上照射される体積の割合) 同様に V10、V20、V30、V40、V50、V60 も算出

4. 研究成果

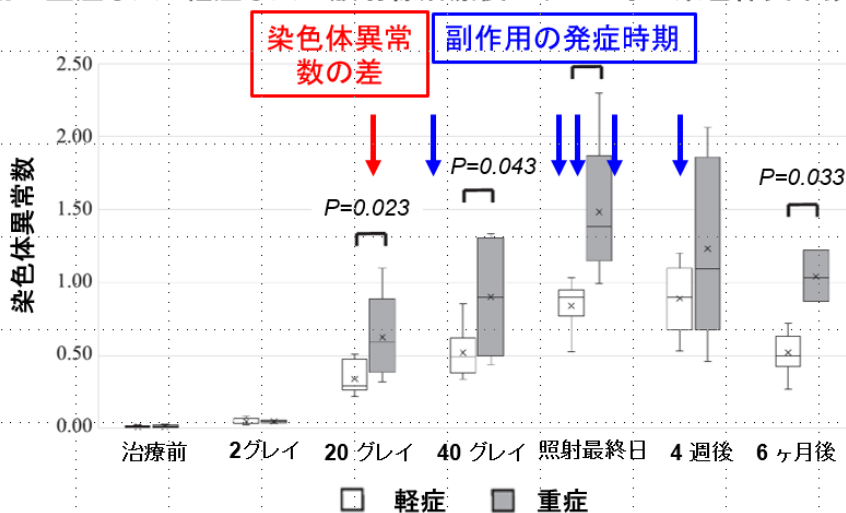
研究期間中に 18 例の食道癌患者を登録し、解析を行った。

照射前の H2AX は累積線量が増加しても一定であったが、照射直後の H2AX は累積線量の増加に伴い減少することが明らかとなった。一方で、染色体異常は累積線量の増加と共に増加し 1000 細胞あたり 1000 個以上に達したが照射半年後には染色体異常は約 60% まで減少した。

有害事象の評価では、G3 の急性期非血液毒性を 5 例 (食道炎 4 例、放射線肺炎 1 例) に認められた。G3 の急性期非血液毒性を認めた患者では 20Gy 照射時の染色体異常数が有意に多く、これは、

従来、用いられていた各臓器の線量評価項目よりも有意な予測因子であった。これらの結果は本研究で初めて明らかとなった点であり、放射線治療による有害事象予測の新たな評価法となる可能性が示唆された。個々の患者の染色体異常数を評価することにより、それぞれの放射線感受性に応じた線量制約を設けることが可能となれば、より安全に化学放射線療法が施行できるようになる。その点においても、本研究の今後の発展性は極めて大きいものと考えている。

◆ 副作用の重症な人と軽症な人の放射線治療後のリンパ球の染色体異常数の比較



✓ リンパ球の染色体異常数は20グレイ以降では重症の人で有意に増加

→ 個人の放射線感受性に基づいた副作用の予測が可能になる可能性がある。

一方で、根治治療においては晩期有害事象の評価が特に重要となる。患者登録の進捗の遅れもあり、当初の予定よりも患者登録期間を延長したため、最終の患者登録が2019年8月であり、現時点では晩期有害事象の評価には経過観察期間が足りないと考えている。従って、晩期有害事象の評価は、全例を2年間経過観察した時点で行い、晩期有害事象と染色体異常および各臓器の線量評価項目との関連を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Imano N, Nishibuchi I, Kawabata E, Kinugasa Y, Shi L, Sakai C, Ishida M, Sakane H, Akita T, Ishida T, Kimura T, Murakami Y, Tanaka K, Horikoshi Y, Sun J, Nagata Y, Tashiro S.	4. 巻 195
2. 論文標題 Evaluating individual radiosensitivity for the prediction of acute toxicities of chemoradiotherapy in esophageal cancer patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiat Res	6. 最初と最後の頁 244 - 252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1667/RADE-20-00234.1.	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 Nishibuchi I, Murakami Y, Adachi Y, Imano N, Takeuchi Y, Tkahashi I, Kimura T, Urabe Y, Oka S, Tanaka S, Nagata Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Effectiveness of salvage radiotherapy for superficial esophageal cancer after noncurative endoscopic resection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-020-01582-8.	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7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Nobuki Imano, Lin Shi, Ikuno Nishibuchi, Yoshinori Adachi, Yuki Takeuchi, Ippei Takahashi, Tomoki Kimura, Yuji Murakami, Kentaro Miki, Akito Saito, Satoshi Tashiro, Yasushi Nagata
2. 発表標題 Analysis of Chromosomal aberrations and H2AX foci in peripheral blood lymphocytes induced by chemoradiotherapy of patients with esophageal cancer.
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology 61st annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今野伸樹、西淵いくの、亀岡翼、越智雅則、竹内有樹、高橋一平、木村智樹、村上祐司、時林、田代聡、永田靖
2. 発表標題 食道癌化学放射線療法の有害事象予測指標としての末梢血リンパ球DNA損傷と染色体異常の検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuki Imano, Ikuno Nishibuchi, Emi Kawabata, Yasuha Kinugasa, Chiemi Sakai, Mari Ishida, Tomoyuki Akita, Tomoki Kimura, Yuji Murakami, Yasushi Nagata, and Satoshi Tashiro
2. 発表標題 Association between acute toxicities of chemoradiotherapy and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes in esophageal cancer patients.
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology 62nd annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Imano N, Nishibuchi I, Kameoka T, Ochi M, Takeuchi Y, Takahashi I, Kimura T, Murakami Y, Tashiro S, Nagata Y
2. 発表標題 Novel index to predict non-hematologic acute toxicities caused by chemoradiotherapy in esophageal cancer patients.
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishibuchi I, Murakami Y, Kameoka T, Ochi M, Imano N, Takeuchi Y, Takahashi I, Kimura T, Nagata Y
2. 発表標題 Temporal change and risk factor of esophageal stenosis after salvage radiotherapy for superficial esophageal cancer with non-curative endoscopic submucosal dissection
3. 学会等名 ASTRO 2020 (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 62nd the Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西淵 いくの、村上 祐司、亀岡 翼、越智 雅則、今野 伸樹、竹内 有樹、高橋 一平、木村 智樹、永田 靖
2. 発表標題 切除可能局所進行食道癌に対する予防領域照射を用いた根治的化学放射線療法の長期成績
3. 学会等名 第74回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 34.Nishibuchi I, Murakami Y, Adachi Y, Imano N, Takeuchi Y, Takahashi I, Kimura T, Nagata Y
2. 発表標題 Long-term results of definitive chemoradiotherapy with elective nodal irradiation using modern radiotherapy technique for resectable locally advanced esophageal cancer.
3. 学会等名 American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 61st the Annual Meeting (ASTRO) (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究協力者	田代 聡 (Tashi ro Satoshi)		
研究協力者	村上 祐司 (Murakami Yuji)		
研究協力者	木村 智樹 (Kimura Tomoki)		
研究協力者	永田 靖 (Nagata Yasushi)		
連携研究者	今野 伸樹 (Imano Nobuki) (40815320)	広島大学・病院(医)・医科診療医 (15401)	

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
---------	---------