

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16279

研究課題名（和文）直腸癌放射線治療におけるアブスコパル効果のEpigeneticな機序解明

研究課題名（英文）Elucidation for epigenetic mechanism of Abscopal effect in rectal cancer after CRT

研究代表者

井出 正造 (Ide, Shozo)

三重大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：90616088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：直腸癌転移モデルによる放射線治療によるAbscopal効果についての直接的な解析はモデル作成に難渋したため、機序解析を困難であった。一方で、直腸癌術前化学放射線療法施行患者において、低GNRI群、高P-CRP群、低LCR群、高RDW群がそれぞれ、有意時に全生存期間、無再発生存期間において予後不良であることを証明した。直腸癌化学放射線療法施行患者における様々な癌免疫・炎症・栄養関連の新たな診断マーカーの有用性を検証できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果を用いることで、直腸癌化学放射線療法における新たな予後マーカーの可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：It is difficult to elucidate for abscopal effect with radiation therapy, because we could not make the mouse model with rectal cancer metastases. Otherwise, in Kaplan-Meier analysis, both overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were shorter in the low GNRI group, the high P-CRP group, the low LCR group, and the high RDW group in rectal cancer patients undergoing preoperative chemoradiotherapy. Our study showed that these new markers are useful to identify poor prognosis and recurrence in rectal cancer patients undergoing preoperative chemoradiotherapy.

研究分野：消化器外科学

キーワード：直腸癌 化学放射線療法 アブスコパル効果

1. 研究開始当初の背景

直腸癌は結腸癌と比較して、根治切除後の局所再発率が高く、累積5年生存率に差を認めている。機能的な面では解剖学的に周囲を様々な臓器、神経、血管などに取り囲まれ、術後に排便・排尿・性機能の機能温存といった問題が生じる。欧米では補助療法として放射線療法が標準治療として確立しており、中でも術前化学放射線療法には局所コントロールに加え、腫瘍縮小に伴う自然肛門温存率を向上させる可能性があり、患者のQOLの観点からも注目されている。一方で、術前化学放射線療法は生存率改善効果に関してはいまだ十分な見解は得られていない。特に放射線抵抗性の症例に関しては術後合併症増加のリスクのみを背負うこととなる。これらのことから、直腸癌に対する術前化学放射線療法の効果あるいは予後予測因子としてバイオマーカーが強く必要とされ、癌側及び宿主側両者を含む幅広いアプローチであるトランスレーショナルリサーチが取り組まれてきた。

近年、大腸癌治療の基本となる外科療法・化学療法・放射線療法に加え、「第四の癌治療」として免疫療法が注目されている。しかし、免疫療法は宿主の担癌状態による免疫能の低下、腫瘍免疫寛容による回避機能等さまざまな機序によりその効果が一定していないという問題点がある。PD-1 (programmed cell death -1/CD279)は主に活性化したリンパ球の細胞表面上に発現するレセプターで、リンパ球の活性化を抑制する免疫チェックポイント分子の一つである。PD-1はそのリガンドであるPD-L1 (programmed cell death-1 ligand-1)とともにPD-1/PD-L1経路を形成しており、腫瘍に発現したPD-L1からT細胞上のPD-1にシグナルが送られると、T細胞の活性化が抑えられ、腫瘍免疫応答が抑制される。そのため、PD-1/PD-L1経路を遮断することによって腫瘍免疫応答を再活性化させることが期待され、癌治療の新規治療として注目されている。抗PD-1/PD-L1抗体の効果予測因子の一つとして、腫瘍細胞のPD-L1発現率があげられる。近年の*in vitro*での実験により、放射線照射が腫瘍細胞のPD-L1発現を誘導することが分かってきた。放射線治療と抗PD-1/PD-L1抗体の併用により相乗的な抗腫瘍効果をえられる可能性がある。しかし、放射線治療によるPD-L1発現誘導の詳細な分子機構については明らかになっていない。

放射線治療により、照射部位と離れた別の病巣も同時に縮小する現象 (Abscopal 効果) が以前から認識されており、腫瘍免疫の重要性や免疫寛容の機序が解明されたこの数年で、そのメカニズムが徐々に解明されつつある。その免疫賦活化には、放射線治療により腫瘍細胞から分泌されるHMGB1や腫瘍崩壊性に漏出するがん抗原そのものがCD8+リンパ球の活性化に関与している。最近では免疫チェックポイント阻害剤 (CTLA-4 抗体) の併用により、放射線治療による局所治療効果を増強するほか、Abscopal 効果を“人工的に”引き起こすことが可能となり、Grimaldiらは抗CTLA-4抗体と放射線治療の併用療法により悪性黒色腫症例の約半数以上の症例でAbscopal効果が認められたとの報告もある。

2. 研究の目的

直腸癌術前化学放射線療法において、放射線治療抵抗性にPD-L1の発現誘導が関与していると仮定し、その機序に関して、エピゲノムの観点も含めて解明することにより治療対象群の患者を選別するバイオマーカーとしての有用性を検討する。さらに、現在ではごくまれな現象とされる放射線治療におけるabscopal効果に関して、PD-L1の発現との関連性を解明し、今後導入できる可能性が期待できる抗PD-1抗体(Nivolumab)によるAbscopal効果の誘導のメカニズムを解明し、同治療薬の投与による放射線治療抵抗性群における生存予後改善を期待する。

3. 研究の方法

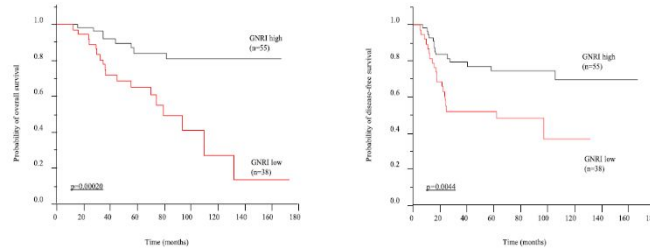
大腸癌マウスモデルを利用した放射線治療によるPD-L1発現上昇の確認し、放射線照射に伴うPD-L1発現上昇の機序の解析を行う。その後、直腸癌モデルに対する放射線治療によるAbscopal効果解析を行い、Abscopal効果の機序解析を行う。機序解析の仮定で同定されたabscopal効果関連miRNAの機序解明を行い、バイオマーカーの同定を行う。

4. 研究成果

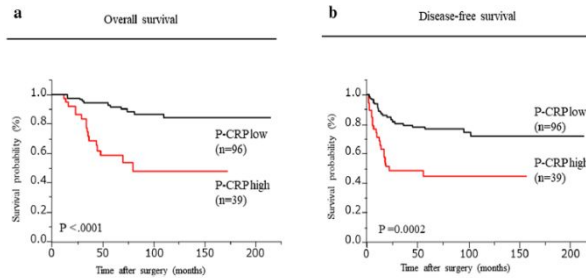
大腸癌肺転移モデルマウス作成に難渋し、直接的な直腸癌モデルに対する放射線治療によるAbscopal効果解析を行い、Abscopal効果の機序解析を困難であった。

当科で施行した直腸癌術前化学放射線施行群における栄養・炎症・宿主免疫能の指標となりうるGeriatric nutritional risk index (GNRI), Platelet count × C-reactive protein level multiplier (P-CRP), Lymphocyte-C-reactive protein ratio (LCR), Red blood cell distribution width (RDW)が直腸癌化学放射線施行患者において、生存再発予後マーカーとなりうることを検証できた。

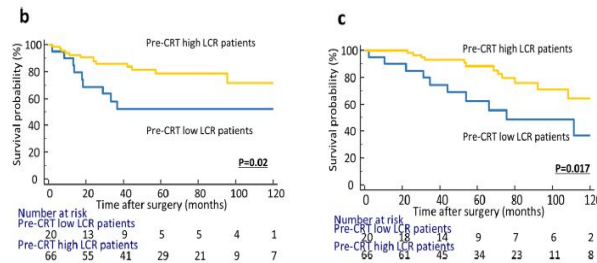
(1) 直腸癌化学放射線施行患者において、低GNRI群が全生存期間(OS)、無再発生存期間(DFS)ともに有意に予後不良であった(下図)。多変量解析の結果、病理学的リンパ節転移陽性症例(pN+)では低GNRIが独立した予後予測・再発因子であった。



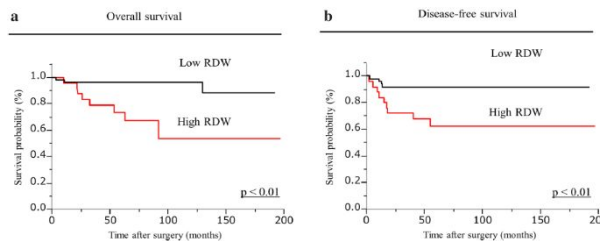
(2) 直腸癌化学放射線施行患者において、高 P-CRP 群が OS, DFS ともに有意に予後不良であった(下図)。多変量解析の結果、高 P-CRP 群が独立した予後予測・再発因子であった。病理学的リンパ節転移陽性症例(pN+)においても高 P-CRP 群が OS, DFS ともに有意に予後不良であった。



(3) 直腸癌化学放射線施行患者において、低 LCR 群が OS, DFS ともに有意に予後不良であり、独立した予後予測・再発因子であった。低 LCR 群は病理学的リンパ節転移陰性症例(pN-)において、早期再発・予後予測マーカーであった(下図)。



(4) 直腸癌化学放射線施行患者において、高 RDW 群が OS, DFS ともに有意に予後不良であり(下図)、高 RDW 群は病理学的リンパ節転移陰性症例(pN-)において、早期再発・予後予測マーカーであった。



成果のまとめ

大腸癌肺転移モデルマウス作成に難渋し、直接的な直腸癌モデルに対する放射線治療による Abscopal 効果解析を行い、Abscopal 効果の機序解析を困難であった。一方で、直腸癌化学放射線施行患者における癌免疫・炎症・栄養関連の新たな予後マーカーの有用性を検証できた。

今回検証できた診断マーカーを基に、放射線治療による PD-L1 発現誘導の詳細な分子機構および Abscopal 効果の機序解明を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Kusunoki Yukina, Okugawa Yoshinaga, Toiyama Yuji, Kusunoki Kurando, Ichikawa Takashi, Ide Shozo, Shimura Tadanobu, Kitajima Takahito, Imaoka Hiroki, Fujikawa Hiroyuki, Yasuda Hiromi, Yokoe Takeshi, Okita Yoshiki, Mochiki Ikuyo, Ohi Masaki, McMillan Donald C., Nakatani Kaname, Kusunoki Masato	4. 巻 40
2. 論文標題 Modified intramuscular adipose tissue content as a feasible surrogate marker for malnutrition in gastrointestinal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 2640 ~ 2653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2021.03.036	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 Ide Shozo, Okugawa Yoshinaga, Omura Yusuke, Yamamoto Akira, Ichikawa Takashi, Kitajima Takahito, Shimura Tadanobu, Imaoka Hiroki, Fujikawa Hiroyuki, Yasuda Hiromi, Yokoe Takeshi, Okita Yoshiki, Ohi Masaki, Toiyama Yuji	4. 巻 19
2. 論文標題 Geriatric nutritional risk index predicts cancer prognosis in patients with local advanced rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by curative surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 34 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12957-021-02139-z	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 Ide Shozo, Toiyama Yuji, Okugawa Yoshinaga, Shimura Tadanobu, Fujikawa Hiroyuki, Hiro Junichiro, Ohi Masaki, Kusunoki Masato	4. 巻 26
2. 論文標題 High platelet C-reactive protein level multiplier is a negative prognostic marker in rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 708 ~ 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01857-w	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 Okugawa Yoshinaga, Toiyama Yuji, Fujikawa Hiroyuki, Ide Shozo, Yamamoto Akira, Omura Yusuke, Yin Chengzeng, Kusunoki Kurando, Kusunoki Yukina, Yasuda Hiromi, Yokoe Takeshi, Hiro Junichiro, Ohi Masaki, Kusunoki Masato	4. 巻 25
2. 論文標題 Prognostic Potential of LymphocyteC-Reactive Protein Ratio in Patients with Rectal Cancer Receiving Preoperative Chemoradiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 492 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-019-04495-4	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 Ide Shozo, Toiyama Yuji, Okugawa Yoshinaga, Omura Yusuke, Kitajima Takahito, Fujikawa Hiroyuki, Hiro Junichiro, Ohi Masaki, Kusunoki Masato	4. 巻 50
2. 論文標題 Clinical significance of an increased red blood cell distribution width in patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 551 ~ 559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01933-3	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 Yamamoto Akira, Toiyama Yuji, Okugawa Yoshinaga, Oki Satoshi, Ide Shozo, Saigusa Susumu, Araki Toshimitsu, Kusunoki Masato	4. 巻 62
2. 論文標題 Clinical Implications of Pretreatment: Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients With Rectal Cancer Receiving Preoperative Chemoradiotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diseases of the Colon & Rectum	6. 最初と最後の頁 171 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/DCR.0000000000001245	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 Okugawa Yoshinaga, Toiyama Yuji, Oki Satoshi, Ide Shozo, Yamamoto Akira, Ichikawa Takashi, Kitajima Takahito, Fujikawa Hiroyuki, Yasuda Hiromi, Saigusa Susumu, Hiro Junichiro, Yoshiyama Shigeyuki, Kobayashi Minako, Araki Toshimitsu, Kusunoki Masato	4. 巻 42
2. 論文標題 Feasibility of Assessing Prognostic Nutrition Index in Patients With Rectal Cancer Who Receive Preoperative Chemoradiotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Parenteral and Enteral Nutrition	6. 最初と最後の頁 998 ~ 1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jpen.1041	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 井出正造, 問山 裕二, 奥川 喜永, 楠 蔵人, 大村 悠介, 山本 晃, 北嶋 貴仁, 志村 匡信, 藤川 裕之, 安田 裕美, 大北 喜基, 横江 毅 廣 純一郎, 大井 正貴, 楠 正人
2. 発表標題 大腸癌患者におけるPlateletxCRP-reactive protein multiplier value (P-CRP) の臨床的意義
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------