

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17174

研究課題名（和文）リキッドバイオプシーを用いた肺癌個別化放射線治療の検討

研究課題名（英文）Analysis of chemoradiotherapy for lung cancer using liquid biopsy

研究代表者

北川 未央（Kitagawa, Mio）

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：30608922

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、期切除不能非小細胞肺癌における化学放射線療法および免疫療法を行った症例において、個別化した放射線治療効果や放射線性肺障害を予測することを目的とした。10症例において治療開始前、化学放射線療法終了時、初回免疫療法投与開始2週後に末梢血10mlを採血し、PBMC（末梢単核細胞）分画を分離、RNAのTCR（Tcell receptor）配列を解析し経時的変化を確認した。結果、治療開始からの平均観察期間が15か月を超えた時点で、化学放射線療法+免疫療法でCRが6例、PDが4例であった。TCRレパトアの経時変化はCR症例の方が優位クローンの変化が大きな傾向が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除不能 期肺癌の化学放射線療法および免疫療法を行った症例において、化学放射線療法前後および免疫療法前後でのTCRレパトアを調べることで、放射線治療の効果予測に利用できる可能性を示した。今後症例数を増やして、より高い精度での治療効果を予測する方法の確立を目指す。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to predict individualized radiotherapy response and radiation lung injury in patients with stage III unresectable non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy and immunotherapy. 10 ml of peripheral blood was drawn in 10 patients before the start of treatment, at the end of chemoradiotherapy and 2 weeks after the first immunotherapy administration. PBMC fractions were isolated and RNA TCR sequences were analyzed to confirm changes over time.

The results showed that the mean observation period from the start of treatment exceeded 15 months, with 6 cases of CR and 4 cases of PD in the chemoradiotherapy plus immunotherapy group, and that the change in TCR lepatore over time tended to be greater in the CR cases than in the PD cases.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：肺癌 放射線治療 リキッドバイオプシー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺癌治療において第一選択は外科的手術だが、多くは診断の時点で局所進行癌であり、高齢、低肺機能や併存症などで外科切除が困難な症例が多い。その結果、切除不能肺癌の多くは、放射線治療または化学療法を主体とした治療が行われている。

しかし患者の全身状態や併存疾患により、化学放射線療法に耐えられないと判断されたり、治療後に放射線性肺障害などの晩期有害事象を起こす可能性もあり、放射線治療が施行されないケースも臨床では見られていた。局所進行切除不能肺癌の化学放射線療法での治療成績は十分とは言えず、治療効果を高め、かつ有害事象を軽減させる事により、予後の改善が目指した臨床試験が行われている。

治療効果を強める手段として、近年、放射線治療後に免疫チェックポイント阻害剤を使用することにより癌組織における免疫環境が変化し腫瘍免疫の増強が見られることが明らかとなった。切除不能局所進行非小細胞肺癌を対象とし、根治的放射線療法後のデュルバルマブ投与の有効性を評価した PACIFIC 試験では、従来の治療に比べ無増悪生存期間や全生存期間において有意な改善がみられている。また、免疫チェックポイント阻害剤と放射線治療を併用する事によって抗腫瘍効果が増強する事が報告されており、今後は、肺癌治療において腫瘍免疫を修飾する放射線治療の役割が重要な位置を占めるようになると予想される。

2. 研究の目的

これまで我々のグループでは放射線治療における DNA 損傷修復に関わるタンパクの解析を行い、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌、前立腺癌などに対して放射線治療効果予測が可能であることを報告している。しかし、この方法では十分な生検標本が必要であること、生検部分が腫瘍全体の性質を代表するとは限らないこと、などの問題がある。

そこで近年、末梢血リンパ球の T 細胞受容体 (TCR) のレパトア (多様性) や、血中のエクソソームに存在するタンパクや核酸を調べることで腫瘍免疫微小環境を解析する「リキッドバイオプシー」の手法が検討されるようになった。生検と比較し、末梢静脈血採取という非侵襲的な方法で、繰り返し検査可能な方法であるため、腫瘍の性質や周囲の微小環境などをリアルタイムにモニタリングできるものとして期待され、様々な疾患での臨床応用が進んでいる。

本研究では、切除不能期肺癌において、治療前後の末梢血リンパ球の TCR レパトア解析によって治療奏功群を見出す事と、リンパ球内や血中のエクソソーム (細胞外小胞) に含まれるマイクロ RNA の発現を解析し、治療効果や有害事象を予測するバイオマーカー探索を行うことを目的とする。

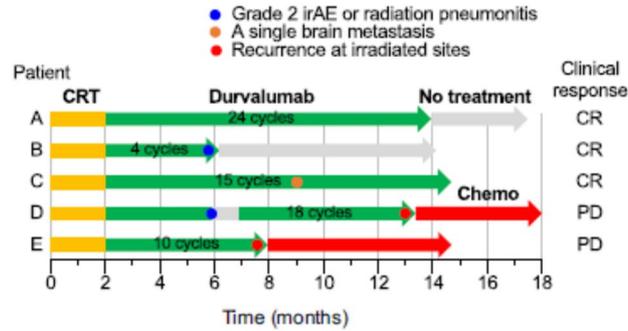
3. 研究の方法

当院において 2019 年 8 月～2020 年 2 月にかけて、化学放射線療法 60Gy/30fr および Durvalumab の維持療法を行った 5 例を対象とした。治療開始前、化学放射線療法終了時、初回 Durvalumab 投与開始 2 週後に、末梢血 10ml を採血した。その後末梢血単核球分画を分離、RNA を抽出して次世代シーケンサーによる RNA-seq により、リンパ球に発現する TCR の種類と発現量 (TCR レパトア) を網羅的に解析し、レパトア全体の 2% を超えるものを優位クローンとして抽出し、経時的变化を調べた。

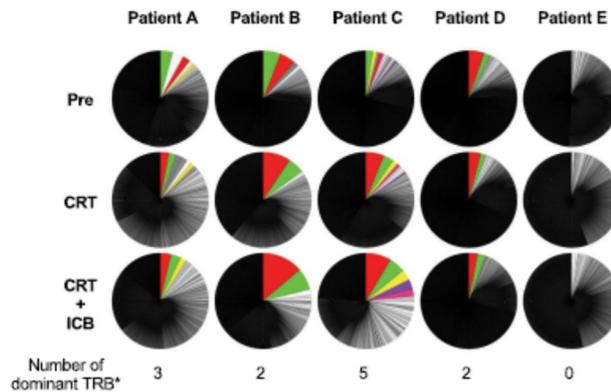
4. 研究成果

CRT 終了時に全例が RECIST 基準で SD または PR を示した。その後維持療法として Durvalumab を開始したが、1 症例において Grade2 放射線肺炎のため Durvalumab 投与が 1 ヶ月遅れた。他の症例では放射線肺炎による維持療法の中断はなかった。

2 症例では照射野内外の再発が認められたため、Durvalumab 維持療法を終了し、救済療法として化学療法を施行した。その他 1 症例は、Grade2 の甲状腺 irAE を認めたため Durvalumab 維持療法を中止し、追加治療することなく経過観察を継続した。他 1 症例は甲状腺 Grade1 の irAE を認めたが、Durvalumab は継続したが、Durvalumab 15 サイクル中に単発脳転移が発生したが、ガンマナイフによる定位照射を 1 回 20Gy で行い維持療法を継続した。最終観察時 3 名は再発を認めず、2 名は局所再発を来し救済化学療法を施行した。



化学放射線療法前、終了時、Durmalumab 投与 2 週間後の 5 例の TCR レパトア解析結果を図に示す。末梢血単核球の TRA および TRB クローンタイプは治療後に変化が見られ、再発した 2 名の患者においては、TRB の検出されたクローン型数は、治療の経過とともに減少する傾向にあった。一方、化学放射線療法および Durmalumab 投与によって奏効した症例では、全体の 2% 以上を占める優位 TRB クローン型とその発現量が増加する傾向にあった。



以上より、化学放射線療法および Durmalumab 投与によって奏効した症例においては、化学放射線療法によって免疫原性細胞死が誘導され、放出された腫瘍由来ネオアンチゲンに反応して特定のクローンが増加する可能性があると考えた。

経時的に TCR レパトアを解析することで、肺癌化学放射線療法および Durmalumab 治療における有用な効果予測マーカーとなるかもしれない。引き続き症例数を集積し解析を継続する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Someya Masanori, Tsuchiya Takaaki, Fukushima Yuki, Hasegawa Tomokazu, Hori Masakazu, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Mafune Shoh, Ikeuchi Yutaro, Hirohashi Yoshihiko, Torigoe Toshihiko, Iwasaki Masahiro, Matsuura Motoki, Saito Tsuyoshi, Matsumoto Yoshihisa, Sakata Koh-ichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Prediction of treatment response from the microenvironment of tumor immunity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 245 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-021-00290-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 Someya Masanori, Fukushima Yuki, Hasegawa Tomokazu, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Mafune Shoh, Ikeuchi Yutaro, Kozuka Yoh, Hirohashi Yoshihiko, Torigoe Toshihiko, Iwasaki Masahiro, Matsuura Motoki, Saito Tsuyoshi, Sakata Koh-ichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Radiotherapy for HPV-related cancers: prediction of therapeutic effects based on the mechanism of tumor immunity and the application of immunoradiotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 458 ~ 465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-021-01231-4	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 Kitagawa Mio, Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Mikami Toshihiko, Asaishi Kazuaki, Hasegawa Tadashi, Matsumoto Yoshihisa, Kutomi Goro, Takemasa Ichiro, Sakata Koh-ichi	4. 巻 195
2. 論文標題 Influence of XRCC4 expression by breast cancer cells on ipsilateral recurrence after breast-conserving therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Strahlentherapie und Onkologie	6. 最初と最後の頁 648 ~ 658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00066-019-01468-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 Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Fukushima Yuuki, Hori Masakazu, Miura Katsutoshi, Takada Yu, Nakata Kensei, Sakata Koh-ichi	4. 巻 61
2. 論文標題 Retrospective DVH analysis of point A based intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 265 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takaaki Tsuchiya, Masanori Someya, Yu Takada, Tomokazu Hasegawa, Mio Kitagawa, Yuki Fukushima, Toshio Gocho, Masakazu Hori, Kensei Nakata, Yoshihiko Hirohashi, Toshihiko Torigoe, Tsuyoshi Saito, Koh-ichi Sakata	4. 巻 196
2. 論文標題 Association between radiotherapy-induced alteration of programmed death ligand 1 and survival in patients with uterine cervical cancer undergoing preoperative radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Strahlentherapie und Onkologie	6. 最初と最後の頁 725 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00066-019-01571-1.	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 Kato Junji, Hida Tokimasa, Someya Masanori, Sato Sayuri, Sawada Masahide, Horimoto Kohei, Fujioka Mao, Minowa Tomoyuki, Matsui Yoshiyuki, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Nakata Kensei, Sakata Koh ichi, Torigoe Toshihiko, Uhara Hisashi	4. 巻 46
2. 論文標題 Efficacy of combined radiotherapy and anti programmed death 1 therapy in acral and mucosal melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 328 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14805	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 Toshio Gocho, Masakazu Hori, Yuuki Fukushima, Masanori Someya, Mio Kitagawa, Tomokazu Hasegawa, Takaaki Tsuchiya, Masato Hareyama, Masaru Takagi, Kohei Hashimoto, Naoya Masumori, Koh-ichi Sakata	4. 巻 19
2. 論文標題 Evaluation of the urethral / ratio and tissue repair half-time for iodine-125 prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 290 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brachy.2020.02.007	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 Someya Masanori, Tokita Serina, Kanaseki Takayuki, Kitagawa Mio, Hasegawa Tomokazu, Tsuchiya Takaaki, Fukushima Yuki, Gocho Toshio, Kozuka Yoh, Mafune Shoh, Ikeuchi Yutaro, Takahashi Mamoru, Moniwa Keigo, Matsuo Kazuhiko, Hasegawa Tadashi, Torigoe Toshihiko, Sakata Koh ichi	4. 巻 113
2. 論文標題 Combined chemoradiotherapy and programmed cell death ligand 1 blockade leads to changes in the circulating T cell receptor repertoire of patients with non small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4394 ~ 4400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北川未央, 三浦勝利, 佐々木文博, 中野聡
2. 発表標題 局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線療法およびデュルバルマブ維持療法の初期経験
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 福島悠希, 長谷川智一, 北川未央, 後町俊夫, 堀正和, 坂田耕一
2. 発表標題 根治放射線治療を行った進行期子宮頸癌症例における腫瘍免疫と予後との関連
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 染谷正則, 北川未央, 長谷川智一, 土屋正旭, 福島悠希, 後町俊夫, 眞船翔, 池内佑太郎, 小塚陽, 坂田耕一
2. 発表標題 末梢血リンパ球TCRレパトア解析を用いた3期NSCLCのCRT+ICI治療効果予測
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 長谷川智一, 福島悠希, 北川未央, 小塚陽, 井戸川雅史, 廣橋良彦, 鳥越俊彦, 坂田耕一
2. 発表標題 リキッドバイオプシーを用いた放射線治療効果予測と腫瘍免疫微小環境の非侵襲的なモニタリング
3. 学会等名 第50回放射線による制癌シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 福島悠希, 長谷川智一, 高田優, 中田健生, 堀正和, 三浦勝利, 北川未央, 後町俊夫, 岩崎雅宏, 松浦基樹, 齋藤豪, 坂田耕一
2. 発表標題 根治放射線療を行った進行期子宮頸癌症例における腫瘍免疫と予後の関連
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
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