

平成22年5月31日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20890127
 研究課題名(和文) 放射線抵抗性を規定するNF-kappaB活性化の基礎的・臨床的意義の検討
 研究課題名(英文) Significance of NF-kappa B in radioresistant mechanism
 研究代表者
 河邊 哲也(KAWABE TETSUYA)
 神戸大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：40515631

研究成果の概要(和文)：

早期喉頭癌の臨床検体を用いて、免疫組織学的な検討から、NF-kappa Bは放射線治療後の再発例により強く発現し、Bcl-2やEGF receptorと比較しても、照射後の再発(放射線抵抗性)に対して強く有意な相関が認められた。またNF-kappa B陽性例では、NF-kappa B陰性例に比べて、根治治療後の局所制御率が有意に不良であった。再発症例の再発後の生検検体では、NF-kappa Bの活性化は26例(90%)に認められ、放射線治療後の再発腫瘍の診断にも有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

Using clinical samples, we evaluated significance of NF-kappa B in radioresistant mechanisms. The NF-kappa B showed stronger predictive ability compared to either Bcl-2 or EGF receptor. The detectability of NF-kappa B was well correlated with local tumor control. In the recurrent laryngeal cancer, the NF-kappa B expressed in the majority of cases.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,340,000 | 402,000 | 1,742,000 |
| 2009年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,540,000 | 762,000 | 3,302,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：1)放射線抵抗性、2)NF-kappa B、3)扁平上皮がん、4)放射線治療、5)EGFレセプター

1. 研究開始当初の背景

NF-kappa Bと放射線抵抗性の関連に関しては、腫瘍細胞を使った基礎実験レベルでは報告が散見されるが、臨床献体を用いて腫瘍の放射線抵抗性とNF-Kappa Bの活性化を検討した研究は、我々が検索した範囲では国内・国外とも認められない。扁平上皮がんは放射線に比較的感受性が高いとされるが、申請者は喉頭癌などの腫瘍サイズの小さな扁平上皮がんでも100%治癒が難しいことに、自身の臨床経験から以前から深く興味を持っていた。

2. 研究の目的

本研究では、放射線抵抗性獲得という最も重要な腫瘍特性を、特に治療抵抗性に関連が深いとされる Bcl-2 や EGF Receptor と NF-Kappa B の比較のなかで解析・検討し、新たに独自の基礎実験材料・環境も準備し、放射線抵抗性腫瘍に対する新たな治療法の構築を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

1) 臨床検体でのNF-kappa Bの活性化の検討

2) 腫瘍細胞を用いた放射線抵抗性と

NF-kappa Bの活性化の検討

4. 研究成果

1) 臨床検体でのNF-kappaBの活性化の検討

喉頭癌の根治照射後再発腫瘍と診断確定時の組織との比較検討を行い、再発腫瘍のNF-Kappa Bの活性化の程度を判定した。神戸大学医学部附属病院にて喉頭癌症例 (Glottic, Supraglottic carcinoma; T1N0M0 or T2N0M0) に対し根治的放射線療法を施行した250症例のうち、組織学的な

局所再発が確認された35例と背景因子 (年齢、性別、T stage、分化度、照射線量等) を同一にした非再発例70例を併せた105例を対象にしてNF-kappa B、Bcl-2、EGF receptorに関する免疫組織学的検討を施行し、放射線治療後の局所再発率との関連を検討した。その結果、臨床的検討: 観察期間は中央値5年 (1-16年)。免疫組織学的検討では、NF-kappa Bは再発群: 77%, 非再発: 50%が強陽性で ($P = 0.01$)、Bcl-2 ($P = 0.75$) や EGF receptor ($P = 0.48$) と比較しても、照射後の再発 (放射線抵抗性) に対して強く有意な相関が認められた。また NF-kappa B陽性62例では、NF-kappa B陰性43例に比べて、根治治療後の局所制御率が有意に不良であった ($P = 0.008$)。再発症例29例の再発後の生検検体では、NF-kappa Bの活性化は26例 (90%) に認められ、治療前 (59%) よりも統計学的にも有意に高頻度で認められた ($P = 0.004$)。

2) 腫瘍細胞を用いた放射線抵抗性とNF-kappa Bの活性化の検討

大腸がん細胞株 HCT116 p53+/+, p53-/- の親株 (Parent cell) と放射線抵抗性株 (Resistant Clones) を用いて、これら細胞株の NF-Kappa B の活性化の程度をウエスタンブロットと EMSA 法にて判定した。大腸がん細胞株: HCT116 を用いた放射線照射後の抵抗性は、p53 の野生型では放射線抵抗性を獲得していたが、p53 ノックアウト細胞では元々放射線抵抗性であったが、それ以上には放射線感受性に変化がないことが確認された。それらの親株と抵抗性クローンを用いた NF-kappa B の DNA binding assay では、放射線抵抗性と NF-kappa B の DNA binding activity は、双方の系で強い相関を示してい

ることが確認された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Kenji Yoshida, Ryohei Sasaki, Hideki Nishimura, Yoshiaki Okamoto, Yoko Suzuki, Tetsuya Kawabe, Miki Sito, Naoki Otsuki, Yoshitake Hayashi, Toshinori Soejima, Kenichi Nibu, Kazuro Sugimura. Nuclear Factor-kappaB Expression As A Novel Marker Of Radioresistance in Early-stage Laryngeal Cancer. HEAD&NECK. 32(5);646-55:2010

[学会発表] (計 17 件)

1. 河邊 哲也, 佐々木 良平, 吉田 賢史, 西村 英輝, 岡本 欣晃, 上原 和之, 中山 雅央, 杉村 和朗, 大月 直樹, 丹生 健一, 当院に於ける中咽頭癌の放射線治療成績、第 68 回日本医学放射線学会総会、2009. 4 月、横浜
2. 西村 英輝, 上原 和之, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 河邊 哲也, 吉田 賢史, 中山 雅央, 篠山 隆司, 西原 賢在, 杉村 和朗、当院における悪性神経膠腫の治療成績の遡及的検討、第 68 回日本医学放射線学会総会、2009. 4 月、横浜
3. 吉田 賢史, 芝 奈津子, 佐々木 良平, 西村 英輝, 河邊 哲也, 上原 和之, 中山 雅央*, 岡本 欣晃, 杉村 和朗、橋 glioma に対する放射線治療経験、第 68 回日本医学放射線学会総会、2009. 4 月、横浜
4. 佐々木 良平, 中山 雅央, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 河邊 哲也, 吉田 賢史, 上原 和之, 杉村 和朗、放射線肺線維症内部の照射野内再発の診断における

FDG-PET の有用性の検討、第 68 回日本医学放射線学会総会、2009. 4 月、横浜

5. 吉田 賢史, 中林 美日, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 河邊 哲也, 長谷川 信吾, 斉藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一, 杉村 和朗、聴器扁平上皮癌に対する治療経験、第 33 回日本頭頸部癌学会、2009. 6 月、札幌
6. 佐々木 良平, 河邊 哲也, 西村 英輝, 吉田 賢史, 岡本 欣晃, 長谷川 信吾, 斉藤 幹, 大月 直樹, 副島 俊典, 丹生 健一、上咽頭癌に対する放射線化学療法の遡及的検討、第 33 回日本頭頸部癌学会、2009. 6 月、札幌
7. 河邊 哲也, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 吉田 賢史, 西村 英輝, 中川 貴博, 土井 清司, 斉藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一、中咽頭癌に対する放射線治療の遡及的検討、第 33 回日本頭頸部癌学会、2009. 6 月、札幌
8. 西村 英輝, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 吉田 賢史, 河邊 哲也, 丹生 健一, 大月 直樹, 斉藤 幹, 副島 俊典, 杉村 和朗、当院における下咽頭癌放射線治療の遡及的検討、第 33 回日本頭頸部癌学会、2009. 6 月、札幌
9. 上 蘭 玄, 西村 英輝, 佐々木 良平, 河邊 哲也, 吉田 賢史, 宮脇 大輔, 石原 武明, 杉村 和朗、限局型小細胞肺癌に対する科学放射線療法の治療成績、第 292 回日本医学放射線学会関西地方会、2009. 6 月、大阪
10. 佐々木 良平, 西村 英輝, 吉田 賢史, 河邊 哲也, 宮脇 大輔, 杉村 和朗, 清田 尚臣, 奥野 達哉, 南川 勉, 斉藤 幹, 大月 直樹, 丹生 健一、頭頸部癌に対する集学的治療の取り組み中での放射線生物学の役割、第 48 回日本医学放

- 射線学会生物部会学術大会、2009. 7 月、富山
- 1 1. 石原 武明, 吉田 賢史, 佐々木 良平, 西村 英輝, 河邊 哲也, 宮脇 大輔, 上藪 玄, 上原 和之, 中山 雅央, 杉村 和朗*, 篠山 隆, 甲村 英二、当院における中枢神経原発悪性リンパ腫(PCNSL)の放射線治療経験、第 293 回日本医学放射線学会関西地方会、2009. 10 月、大阪
- 1 2. 吉田 賢史, 中林 美日, 佐々木 良平, 西村 英輝, 河邊 哲也, 岡本 欣晃, 宮脇 大輔, 上園 玄, 石原 武明, 長谷川 信吾, 大月 直樹, 丹生 健一, 杉村 和朗、聴器扁平上皮癌に対する治療経験、第 47 回日本癌治療学会学術大会、2009. 10 月、横浜
- 1 3. 中山雅央, 佐々木 良平, 岡本 欣晃, 西村 英輝, 河邊 哲也, 吉田 賢史, 宮脇 大輔, 上原 和之, 杉村 和朗、胸部食道癌の治療計画における不均質補正の影響、2010. 2 月、大阪
- 1 4. K. Yoshida, R. Sasaki, M. Nakabayashi, H. Nishimura*, Y. Okamoto, Kawabe T, S. Hasegawa, N. Otsuki, K. Nibu, K. Sugimura、Treatment Outcomes of Squamous Cell Carcinoma of External Auditory Canal and Middle Ear、15th ECCO、2009. 9 月、ベルリン (ドイツ)
- 1 5. R. Sasaki*, Kawabe T, E. Abe, N. Uchida, K. Yasuda, T. Uno, M. Fujiwara, Y. Shioyama, Y. Shibamoto, S. Yamada、Multi-institutional Analysis of Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck Treated with Curative Radiotherapy、51th ASTRO、2009. 11 月、シカゴ (米国)

- 1 6. H. Nishimura, R. Sasaki, Y. Okamoto, K. Yoshida, Kawabe T, K. Nibu, N. Ohtsuki, M. Saitoh, T. Soejima, K. Sugimura*、Radiotherapy for Locally Advanced Hypopharyngeal Carcinoma – A Comparison between Definitive (Chemo-) Radiotherapy and Laryngectomy followed by Postoperative Radiotherapy、51th ASTRO、2009. 11 月、シカゴ (米国)
- 1 7. K. Yoshida, R. Sasaki, M. Nakabayashi, H. Nishimura, Y. Okamoto, Kawabe T, S. Hasegawa, N. Otsuki, K. Nibu, K. Sugimura*、Treatment Outcomes of Squamous Cell Carcinoma of External Auditory Canal and Middle Ear、51th ASTRO、2009. 11 月、シカゴ (米国)

〔図書〕 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
該当なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河邊 哲也 (KAWABE TETSUYA)
神戸大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：4 0 5 1 5 6 3 1