

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861293

研究課題名(和文) 前立腺癌高精度放射線照射別における血中循環腫瘍細胞に関する研究

研究課題名(英文) The role of perioperative circulating tumor cell in patients undergoing prostate radiotherapy

研究代表者

津村 秀康 (Tsumura, Hideyasu)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：20348569

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)：前立腺癌における密封小線源療法は、高い腫瘍制御率を誇る一方で、密封小線源療法の再発様式の特徴として、局所における再発は稀であり、局所再発を認めずに遠隔転移を呈することが散見される。同治療手技に伴う前立腺組織への針刺入における機械的な侵襲による血行性転移の可能性を追求するために同治療中の血中循環腫瘍細胞の測定を行った。結果として、針穿刺前には血中循環腫瘍細胞を認めないものの、同手技終了直後の血液サンプルから一定頻度で血中循環腫瘍細胞を検出した。これら血中循環腫瘍細胞が転移能を有しているかは不明であり、更なる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Despite the absence of local prostate cancer recurrence, some patients develop distant metastases after prostate brachytherapy. We evaluate whether prostate brachytherapy procedures have a potential risk for hematogenous spillage of prostate cancer cells. While no preoperative samples showed circulating tumor cells (CTCs) (0%), they were detected in intraoperative samples in 7 of the 59 patients(11.8%). We detected CTCs from samples immediately after the surgical manipulation. Further study is needed to evaluate whether those CTCs actually can survive and proliferate at distant sites.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 放射線治療 密封小線源療法 血中循環腫瘍細胞 医原性播種 血行性転移

1. 研究開始当初の背景

(1) 密封小線源療法が本邦に導入されてから約 10 年が経過し、優れた治療成績が世界的にも確立されつつある。特に高線量率を用いた組織内照射法(HDR)においては、前立腺実質に直接照射することが可能であり、予後不良前立腺癌においても、外科的手術を上回る腫瘍制御率が自施設を含め確認されている。

(2) 高い腫瘍制御率を誇る一方で、前立腺癌密封小線源療法の再発様式の特徴として、局所における再発は稀であり、その多くが局所再発を認めずに遠隔転移を呈していることが近年示唆されている(参考文献 1)。

(3) 当該研究の対象となる 2 種類の密封小線源療法の手技においては、低線量率となる LDR では 18 ゲージの留置針を経会陰的に前立腺組織内に 15 - 30 本程度刺入する方法であり、高線量率となる HDR においても、アプリケーション針と呼ばれる 18 ゲージ中空針を 20 本程度前立腺組織内に刺入する方法となる。その為、両者共に前立腺腫瘍への針刺入における機械的な侵襲により、血管内への「Cancer dissemination」を誘発する可能性が一定の頻度で起こりうると推測している。

2. 研究の目的

前立腺癌に対する新しい放射線治療として確立された 2 種類の密封小線源療法(組織内照射)を対象として、同手術中における「前立腺癌細胞の播種(cancer dissemination)」の可能性を明らかにする

3. 研究の方法

(1) CellSearch システムを用いて患者末梢血における血中循環腫瘍細胞の測定を行う。測定時期は、手術前と手術中(針穿刺終了直後)で、治療侵襲前後における増加量を調べる。

(2) 手術中に血中循環腫瘍細胞が確認された場合は、どのような臨床病理学的因子が血中循環腫瘍細胞の増加を引き起こしやすいのかを検討する。具体的な臨床病理学的因子として、年齢、診断時血清 PSA 値、臨床病期、病理学的悪性度と生検時陽性コア率、内分泌療法併用の有無、前立腺体積を含めた各因子との相関を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 針穿刺前には血中循環腫瘍細胞を認めないものの、同手技終了直後の血液サンプルから一定頻度で血中循環腫瘍細胞を検出した(図 1)。高線量率では 30 例中 4 例(13.3%)において終了直後に検出され、測定数は 1 例で 2 個、3 例で 1 個であった。低線量率が施行された 29 例中 3 例(10.5%)において同手技終了直後の CTC が検出され、測定数は 3 例とも 1 個であった。

(2) 術中の血中循環腫瘍細胞増加と年齢、診断時血清 PSA 値、臨床病期、病理学的悪性度と生検時陽性コア率、内分泌療法併用の有

無、前立腺体積などの臨床病理学的因子の相関は認められなかった。

(3) 今後の展望：我々が使用した CellSearch System は、上皮由来の癌細胞を捕捉することは可能であるが、間葉系の癌細胞を捕捉することはできない。近年、epithelial-mesenchymal transition が、原発巣における上皮由来癌細胞の転移形成に重要な役割を担っていると注目されている。このような潜在的に転移能を高く有する細胞を術周期に捕捉することが可能となり、また、単に CTC を捕捉するのみでなく、その遺伝的解析が一般的に行われるようになれば、針穿刺手技に伴う医原性 CTC の血行性転移を解明する一助になると考えられる。

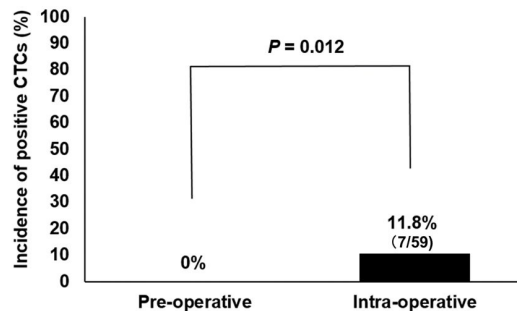


図 1. 高線量率または低線量率密封小線源療法が行われた 59 例における針穿刺前(術前)と針穿刺終了直後(術中)の CTC 検出率の比較。CTC = circulating tumor cell.

参考文献 1. Sekiguchi A, Ishiyama H, Satoh T, Tabata K, Komori S, et al. 125Iodine monotherapy for Japanese men with low- and intermediate-risk prostate cancer: outcomes after 5 years of follow-up. J Radiat Res 55: 328-333, 2014

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

1. Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, et al: Perioperative Search for Circulating Tumor Cells in Patients Undergoing Prostate Brachytherapy for Clinically Nonmetastatic Prostate Cancer. Int J Mol Sci. 18(1): E128 (2017). 査読あり doi: 10.3390/ijms18010128
2. Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, et al: Prostate-specific antigen nadir after high-dose-rate brachytherapy predicts long-term survival outcomes in high-risk prostate cancer. J Contemp Brachytherapy. 8(2): 95-103 (2016). 査読あり doi: 10.5114/jcb.2016.59686

[学会発表](計 19 件)

1. Hideyasu Tsumura, Takefumi Satoh, Ken-ichi Tabata, Hiromichi Ishiyama, Koji Takenaka, Akane Sekiguchi, Masashi Kitano, Kazushige Hayakawa, Masatsugu Iwamura: Perioperative Search for Circulating Tumor Cells in Patients Undergoing Prostate Brachytherapy for Clinically Nonmetastatic Prostate Cancer. 32nd Annual EAU Congress (2017.03.27, London,UK).
2. Tsumura H, Satoh T, Tabata K, Ishiyama H, Ikeda M, Kurosaka S, Fujita T, Hayakawa K, Iwamura M. Impact of ISUP new grading system on prognostic prediction in clinical stage T3 prostate cancer undergoing high-dose-rate brachytherapy. 32nd Annual EAU Congress (2017.03.26, London,UK).
3. 津村 秀康, 佐藤 威文, 田畑 健一, 石山 博條, 関口 茜衣, 竹中 浩二, 早川 和重, 岩村 正嗣: 前立腺癌密封小線源療法における血中循環腫瘍細胞に関する研究(2016.12.10, 東京コンファレンスセンター品川, 東京都)
4. 佐藤 威文, 石山 博條, 津村 秀康, 竹中 浩二, 田畑 健一, 金子 志保, 関口 茜衣, 川上 正悟, 早川 和重, 岩村 正嗣: 前立腺癌に対するヨウ素 125 永久挿入密封小線源療法: 術中 0-Arm を用いた Real-time hybrid implant 法の検討。第 54 回日本癌治療学会学術集会 (2016.10.20, パシフィコ横浜 神奈川県横浜市)
5. 津村 秀康, 佐藤 威文, 田畑 健一, 石山 博條, 関口 茜衣, 竹中 浩二, 坂田 裕介, 綿貫 翔, 藤田 哲夫, 早川 和重, 岩村 正嗣: 前立腺癌密封小線源療法における血中循環腫瘍細胞に関する研究(第 54 回日本癌治療学会学術集会(2016.10.20 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市))
6. Hideyasu Tsumura, Takefumi Satoh, Ken-ichi Tabata, Hiromichi Ishiyama, Sho Watanuki, Yusuke Sakata, Akane Sekiguchi, Mizuho Kawamura, Masashi Kitano, Tetsuo Fujita, Kazushige Hayakawa, Masatsugu Iwamura: Perioperative Search for Circulating Tumor Cells in Patients Undergoing Prostate Brachytherapy for Clinically Nonmetastatic Prostate Cancer. WORLD CONGRESS OF BRACHYTHERAPY (2016.06.29, San Francisco,USA).
7. Hiromichi Ishiyama, Shogo Kawakami, Takefumi Satoh, Akane Sekiguchi, Hideyasu Tsumura, Kouji Takenaka Masatsugu Iwamura: Comparison of Prostate Contours Between Conventional Stepping Transverse Imaging and Twister Based Sagittal Imaging in Permanent Interstitial Prostate Brachytherapy. WORLD CONGRESS OF BRACHYTHERAPY (2016.06.29, San Francisco,USA).
8. 津村 秀康, 佐藤 威文, 田畑 健一, 金子 志保, 岩村 正嗣, 石山 博條, 竹中 浩二, 関口 茜衣, 川上 正悟, 早川 和重: 前立腺癌に対するヨウ素 125 永久挿入密封小線源療法: 術中 0-Arm を用いた Real-time hybrid implant 法の検討。第 33 回神奈川県前立腺腫瘍研究会 (2016.07.02, 新横浜プリンスホテル 神奈川県横浜市)
9. 佐藤 威文, 久保 誠, 田畑 健一, 津村 秀康, 石山 博條, 早川 和重, 馬場 志郎, 小幡 文弥, 岩村 正嗣: 前立腺癌に対するヨウ素 125 永久挿入密封小線源療法: 末梢血における抗腫瘍免疫応答の検討。第 104 回日本泌尿器科学会総会 (2016.04.25 仙台国際センター 宮城県仙台市)
10. 佐藤 威文, 石山 博條, 津村 秀康, 田畑 健一, 原 敏将, 柳澤 信行, 池田 勝臣, 黒坂 眞二, 北野 雅史, 馬場 志郎, 早川 和重, 岩村 正嗣: 放射線治療後の局所再発前立腺癌に対する focal salvage HDR brachytherapy の検討。第 104 回日本泌尿器科学会総会 (2016.04.25 仙台国際センター 宮城県仙台市)
11. 津村 秀康, 佐藤 威文, 田畑 健一, 石山 博條, 関口 茜衣, 竹中 浩二, 坂田 裕介, 綿貫 翔, 萩原 正博, 平山 貴博, 早川 和重, 岩村 正嗣: 前立腺癌密封小線源療法における血中循環腫瘍細胞に関する研究。第 104 回日本泌尿器科学会総会 (2016.04.23 仙台国際センター 宮城県仙台市)
12. 津村 秀康, 佐藤 威文, 田畑 健一, 石山 博條, 川上 正悟, 関口 茜衣, 小森 承子, 池田 勝臣, 黒坂 眞二, 藤田 哲夫, 馬場 志郎, 早川 和重, 岩村 正嗣: ハイリスク前立腺癌における HDR brachytherapy: 予後予測因子としての PSA nadir の検討。第 53 回日本癌治療学会学術集会(2015.10.29, 国立京都国際会館 京都府)
13. 立花 貴史, 佐藤 威文, 石山 博條, 津村 秀康, 田畑 健一, 原 敏将, 柳澤 信之, 池田 勝臣, 黒坂 眞二, 北野 雅史, 馬場 志郎, 早川 和重, 岩村 正嗣: 放射線治療後の局所再発前立腺癌に対する focal salvage HDR brachytherapy の検討: prospective pilot study。第 80 回日本泌尿器科学会東部総会 (2015.09.27, 京王プラザホテル 東京都)
14. 津村 秀康, 佐藤 威文, 田畑 健一, 石山 博條, 川上 正吾, 関口 茜衣,

- 志村 壮一郎、平山 貴博、坂田 裕介、
黒坂 眞二、藤田 哲夫、早川 和重、
岩村 正嗣：Non-metastatic castration
resistant prostate cancer に対する救
済放射線療法を検討。第 80 回日本泌尿器
科学会東部総会（2015.09.27, 京王プラ
ザホテル 東京都）
15. 津村 秀康、佐藤 威文、田畑 健一、
石山 博條、川上 正吾、関口 茜衣、
小森 承子、池田 勝臣、黒坂 眞二、
藤田 哲夫、早川 和重、岩村 正嗣：
ハイリスク前立腺癌における
High-dose-rate brachytherapy：予後予
測因子としての PSA nadir の検討。第 103
回日本泌尿器科学会総会（2015.04.18
石川県立音楽堂 石川県金沢市）
16. 津村 秀康、佐藤 威文、田畑 健一、
小林 健太郎、藤田 哲夫、岩村 正嗣、
川上 正悟、関口 茜衣、石山 博條、
早川 和重：密封小線源治療法における
ネオアジュバント・アジュバント アン
ドロゲン除去療法：テストステロンリカ
バリーの検討。第 31 回神奈川県前立腺
腫瘍研究会（2014.7.5, 新横浜プリンス
ホテル 神奈川県横浜市）
17. 土橋 正人、田畑 健一、佐藤 威文、
津村 秀康、野村 恵、名木 渉人、本
田 智嗣、岩村 正嗣：腹腔鏡下前立腺
全摘除術における UCSF-CAPRA と D'Amico
リスク分類の比較。第 102 回日本泌尿器
科学会総会（2014.4.26 神戸国際会議場
兵庫県神戸市）
18. 津村 秀康、佐藤 威文、田畑 健一、
石山 博條、原 敏将、柳澤 信之、高
橋 亮、平山 貴博、ウッドハムス 玲
子、早川 和重、井上 優介、馬場 志
郎、岩村 正嗣：放射線治療後の再発診
断における MRI 拡散強調画像の有用性：
3D-Mapping biopsy ならびに MRI/TRUS
Fusion Real-time Targeted biopsy の検
討。第 102 回日本泌尿器科学会総会
（2014.4.26, 神戸国際会議場 兵庫県神
戸市）
19. 高橋 亮、佐藤 威文、石山 博條、津
村 秀康、小谷 承子、田畑 健一、川
上 正悟、関口 茜衣、上前 峰子、馬
場 志郎、早川 和重、岩村 正嗣：前
立腺癌ヨウ素 125 永久挿入密封小線源療
法における 8 年治療成績。第 102 回日本
泌尿器科学会総会（2014.4.24, 神戸国
際会議場 兵庫県神戸市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津村 秀康 (TSUMURA, Hideyasu)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：20348569

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

佐藤 威文 (SATO, Takefumi)

田畑 健一 (TABATA, Ken-ichi)

石山 博條 (ISHIYAMA, Hiromichi)

中村 正樹 (NAKAMURA, Masaki)