

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09071

研究課題名(和文) 骨髄由来免疫抑制細胞を標的とした放射線治療抵抗性の制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) SDF-1 after preoperative CRT is associated with prognosis in advanced rectal cancer

研究代表者

東島 潤 (HIGASHIJIMA, Jun)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・徳島大学専門研究員

研究者番号：30467815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：SDF-1はCXCLケモカインの一種であり、CXCL12としても知られ、その発現は癌の進行度と相関し予後のバイオマーカーとして有用であることが報告されているが、進行下部直腸癌患者におけるCRT抵抗性と予後に対するSDF-1発現の意義を明らかにした。術前CRTを施行した進行下部直腸癌患者98名について手術標本におけるSDF-1の発現を免疫組織化学的に検討し、SDF-1陽性群(n=52)と陰性群(n=46)に分け、臨床病理学的因子と生存率を比較した。その結果、SDF-1陽性群は陰性群に比べCRT抵抗性でありSDF-1陽性群の全生存期間は陰性群に比べ有意に不良であり、無病生存期間も不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学放射線療法(CRT)は進行下部直腸癌患者に対し、局所腫瘍制御及び生存率向上、括約筋温存のための治療手段として広く用いられているが、直腸癌におけるSDF-1高発現は化学放射線抵抗性および術後再発と相関し、全生存期間の独立予後規定因子であり、今後進行下部直腸癌患者の治療抵抗性および予後不良のバイオマーカーとして期待される。

研究成果の概要(英文)：We clarified the significance of SDF-1 expression on chemoradiotherapy (CRT) resistance and prognosis in advanced lower rectal cancer patients. We evaluated 98 patients with advanced lower rectal cancer who underwent preoperative CRT. SDF-1 expression in surgical specimens was examined by immunohistochemistry. We divided the patients into SDF-1-positive- (n=52) and SDF-1-negative groups (n=46) and compared the clinicopathological factors and survival rates. The SDF-1-positive group was more resistant to CRT than the SDF-1-negative group. Overall survival (OS) in the SDF-1 positive group was significantly poorer vs. the SDF-1-negative group, and disease-free survival (DFS) was worse. Multivariate analysis confirmed that SDF-1 expression was a significant independent prognostic predictor of OS (p=0.04). SDF-1 expression after preoperative CRT is significantly associated with a poor prognosis in advanced lower rectal cancer patients and is a promising biomarker.

研究分野：下部消化管悪性腫瘍に対する低侵襲治療

キーワード：直腸癌 放射線治療抵抗性 骨髄由来免疫制御細胞 miR-223

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 (CRT) は進行下部直腸癌患者に対し、局所腫瘍制御及び生存率向上、括約筋温存のための治療手段として広く用いられているが、進行下部直腸癌患者における CRT 後の根治手術後の遠隔転移率は 15% ~ 20% と報告されており、遠隔転移制御、長期予後改善が課題である。化学放射線療法の効果と予後が関連することは周知の事実であり、放射線耐性メカニズムの解明は新規治療法に繋がる可能性がある。再発リスクの高い患者を選別し、個別化治療を可能にするためには新たなバイオマーカーが必要であり、研究代表者は Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) に着目した。

2. 研究の目的

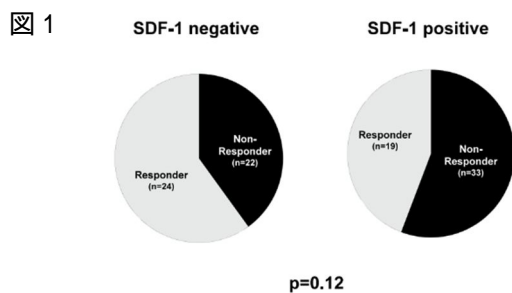
SDF-1 は CXC ケモカインの一種であり CXC motif chemokine ligand-12 (CXCL12) としても知られている。これまでに SDF-1 の発現は癌の進行度と関連し、予後のバイオマーカーとして有用であることが報告されているが、研究代表者は進行下部直腸癌患者における CRT 抵抗性と予後に対する SDF-1 発現の意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

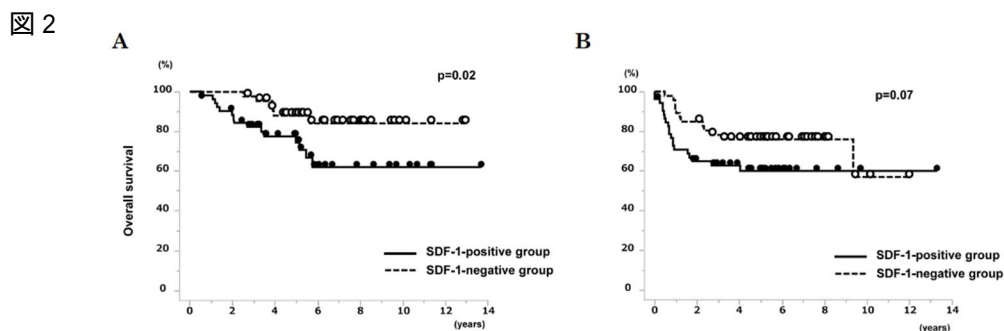
術前 CRT を施行した進行下部直腸癌患者 98 名について評価した。全例が 40Gy の放射線療法と同時にフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法を施行され、その後に根治的外科的切除が施行された。手術標本における SDF-1 の発現を免疫組織化学的に検討し、患者を SDF-1 陽性群 (n=52) と SDF-1 陰性群 (n=46) に分け、臨床病理学的因子と生存率を比較した。

4. 研究成果

(1) SDF-1 陽性群は SDF-1 陰性群に比べ CRT に抵抗性であった (非奏効率、それぞれ 63.5% vs 47.8% ; p=0.12) (図 1)。



(2) SDF-1 陽性群の全生存期間 (OS) は SDF-1 陰性群に比べ有意に不良であり (5 年 OS、73.4% vs. 88.0% ; p=0.02) (図 2A)、無病生存期間 (DFS) も不良であった (5 年 DFS、61.0% vs. 74.1% ; p=0.07) (図 2B)。



(3)OS についての多変量解析では、SDF-1 発現が OS の有意な独立予後予測因子であることが確認された ($p=0.04$) (表 1)。

表 1

Variable	5-year OS (%)	Univariate	Multivariate	
		p-value	HR (95% CI)	p-value
Age (<60 / ≥60 years)	87.5 / 78.7	0.51	0.84 (0.25–2.82)	0.77
Sex (M / F)	81.4 / 79.1	0.70	1.15 (0.40–3.24)	0.78
Tumor differentiation (tub1, tub2 / others)	80.9 / 80.0	0.92	0.79 (0.09–6.82)	0.83
T stage (T1–2 / T3–4)	87.0 / 75.5	0.02	1.40 (0.45–4.32)	0.55
Lymph node metastasis (- / +)	88.1 / 58.8	<0.01	2.09 (0.54–8.09)	0.28
Lymphatic invasion (- / +)	88.6 / 57.3	<0.01	3.04 (0.94–9.81)	0.06
Venous invasion (- / +)	84.1 / 71.6	0.17	2.41 (0.84–6.91)	0.10
CEA (<5 ng/ml / ≥5 ng/ml)	81.3 / 71.4	0.01	4.53 (1.14–17.93)	0.03
Adjuvant chemotherapy (- / +)	83.0 / 71.2	0.19	3.27 (0.81–1.14)	0.08
SDF-1 (negative / positive)	88.0 / 74.3	0.02	2.85 (1.00–8.11)	0.04

HR, hazard ratio ; CI, confidence interval ; y, years ; M, male ; F, female ; tub1, well differentiated adenocarcinoma ; tub2, moderately differentiated adenocarcinoma ; CEA, carcinoembryonic antigen ; SDF-1, stromal cell-derived factor-1

以上の結果より、直腸癌における SDF-1 高発現は CRT 抵抗性および術後再発と相関し、OS の独立予後規定因子であり、今後進行下部直腸癌患者の予後不良のバイオマーカーとして期待される。

研究代表者はこれまでに化学放射線療法の効果予測因子として Micro RNA-223(miR-223)に着目し、miR-223 高発現の腫瘍は化学放射線療法の感受性が高いことを報告してきた(Mol Clin Oncol. 2013)。化学放射線抵抗性腫瘍は miR-223 が低発現であり、これは NLRP3、miR-27b 高発現をもたらす。これに伴い CCL2、SDF-1 が高発現し、今回の結果のように SDF-1 高発現が CRT 抵抗性および予後不良のバイオマーカーとなる可能性が考えられた。

今後、miR-223 から SDF-1 に至る経路を解明することで治療抵抗性のメカニズムが明らかとなり、その成果が直接的に医療経済学的に及ぼす貢献度は計り知れないと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Shohei Okikawa, Jun Higashijima, Masaaki Nishi, Toshiaki Yoshimoto, Shohei Eto, Chie Takasu, Hideya Kashihara, Takuya Tokunaga, Kozo Yoshikawa, Mitsuo Shimada	4. 巻 68
2. 論文標題 SDF-1 expression after preoperative chemoradiotherapy is associated with prognosis in patients with advanced lower rectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 309-314
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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0件

〔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
研究分担者	柏原 秀也 (KASHIHARA Hideya) (10548738)	徳島大学・病院・助教 (16101)	
研究分担者	池本 哲也 (IKEMOTO Tetsuya) (20398019)	徳島大学・病院・特任教授 (16101)	
研究分担者	徳永 卓哉 (TOKUNAGA Takuya) (30448328)	徳島大学・病院・特任准教授 (16101)	
研究分担者	森根 裕二 (MORINE Yuji) (60398021)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・准教授 (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	西 正暁 (NISHI Masaaki) (70464344)	徳島大学・病院・助教 (16101)	
研究分担者	高須 千絵 (TAKASU Chie) (70582823)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・講師 (16101)	
研究分担者	吉川 幸造 (YOSHIKAWA Kozo) (80448331)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・特任教授 (16101)	

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