

令和 6 年 10 月 7 日現在

機関番号：11101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2023

課題番号：17KK0181

研究課題名（和文）がん骨転移放射線療法の新たな抗腫瘍効果・副作用マーカーの探索

研究課題名（英文）The predictive biomarker of radio-therapeutic effect for cancer bone metastasis

研究代表者

門前 暁（Monzen, Satoru）

弘前大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：20514136

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,900,000円

渡航期間： 7ヶ月

研究成果の概要（和文）： 去勢抵抗性前立腺癌由来骨転移は、その細胞が骨微小環境に巧みに潜り込み恒常性を獲得しQOLの低下を誘発する。近年アルファ放出核を用いた放射線内用療法が広く施行されるようになった。その効果には個人差があるが、その詳細は多くの議論がある。本課題では、当該治療患者の血清を用いて、効果・副作用を予測するバイオマーカーを探索した。血清代謝物は、個人差を持ちながら時系列で変動し、中でもリン脂質であるPCファミリー及びSphingoファミリーにおいて、初回投与後からの時間経過とともに、有害事象が強くみられる群は血中濃度が低下した。以上の結果は、当該治療中の副作用マーカーとしての可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌が世界で増加傾向にあり、それに伴い骨転移患者も増加している。治療方法は世界各地で差があるものの、概ね骨代謝をコントロールする化学療法が施行される他、放射線内用療法が分子標的療法の選択肢としてある。しかしながら、その効果には個人差がある。本課題の成果は、放射線内用療法を推奨できる患者を選択する技術を提供するもので、この方法が応用できるならば、患者への治療選択の提供の最適化が可能となり、治療効果はもちろんの事、医療コスト削減、治療による有害事象リスクを低減することが可能となる。

研究成果の概要（英文）： In castration-resistant prostate cancer, 80% of these cases proceed to bone metastasis with skeletal related events, resulting in reduced quality of life. To recover from this condition, alpha-emitting radionuclide therapy (223Ra) is widely used to combat bone metastasis from CRPC. However, numerous variances in both therapeutic effects and side effects have been reported. We found that phosphatidylcholine (PC) is a predictive biomarker for 223Ra treatment in these patients. In patient analysis, serum bone microenvironment markers, such as BAP and NTx, showed an alteration of individual variety. However, an up-regulated PC concentration of serum in good outcome was observed than poor outcome. PC that was detected in cell line model showed a similar trend in comparison to a clinical serum assay. These results suggest that PC production in prostate cancer cell exposed to ionizing radiation shows a dose-dependent mechanism associated with cell damage and cell death.

研究分野：放射線治療生物学

キーワード：メタボローム 放射線内用療法 癌骨転移 塩化ラジウム 有害事象

そこで、PC 濃度に着目して解析を進めたところ、予後良好患者においてその不良群に比して高い値を示した（図 2）。

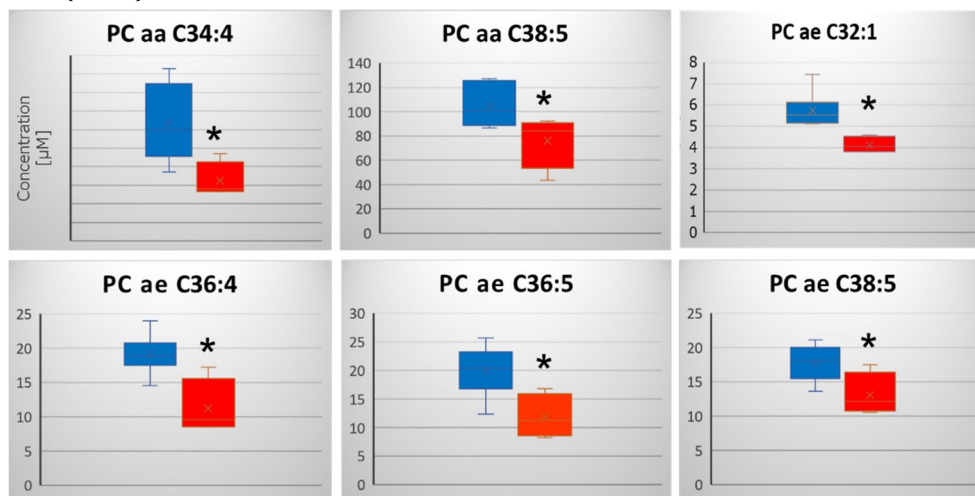


図 2. 骨転移患者における血清メタボローム解析 (PC に着目). 青及び赤がそれぞれ予後良好群及び不良群を示す。*P < 0.05.

これら現象の根拠を確認するため、細胞株モデルを用いて実験を進めた。電離放射線の線質影響を調べるために高線量率 X 線の影響を確認したところ、細胞周期である G2/M 期の割合は放射線量依存的に上昇することを確認した（図 3）。

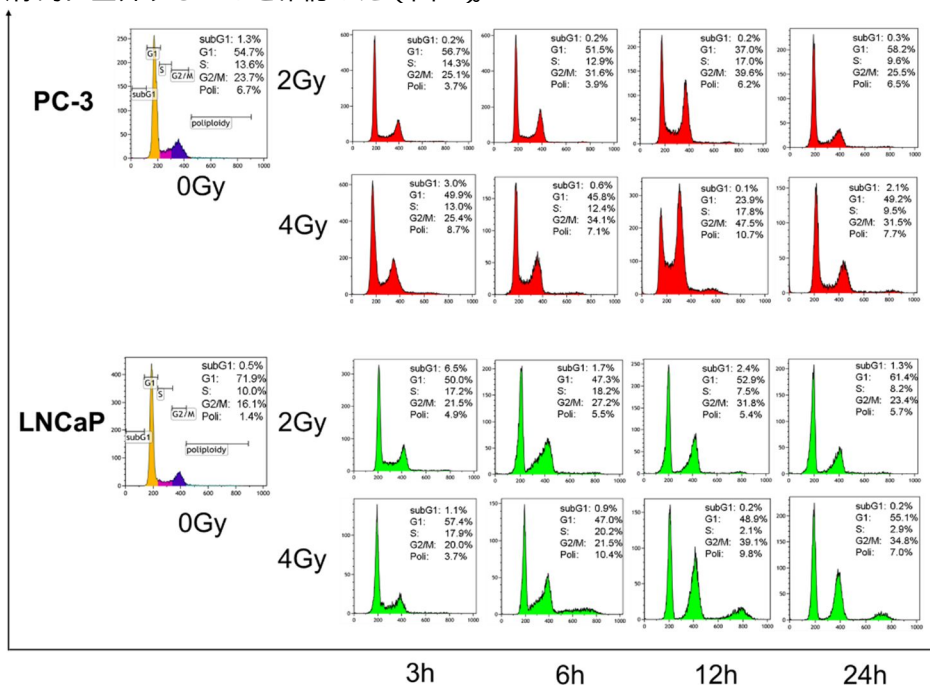


図 3 細胞株モデルにおける細胞周期解析.放射線照射後 24 時間まで追跡された。

また、その際に DNA fragments が線量依存的に上昇していることも確認した（図 4）。

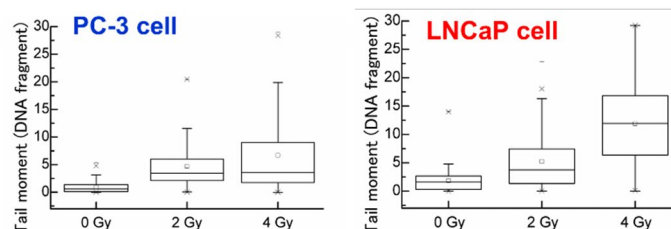


図 4 細胞株モデルにおける放射線照射後の DNA 損傷解析 (Comet assay)

この時、PCNA や TP53 といった遺伝子発現は、癌細胞の種類に関わらず放射線に曝されると上昇発現していた(図5)。PCに関連する遺伝子には、放射線による顕著な変動はみられなかった。また、癌悪性度に関連する遺伝子は、線量の増大に伴い減少傾向を示した。

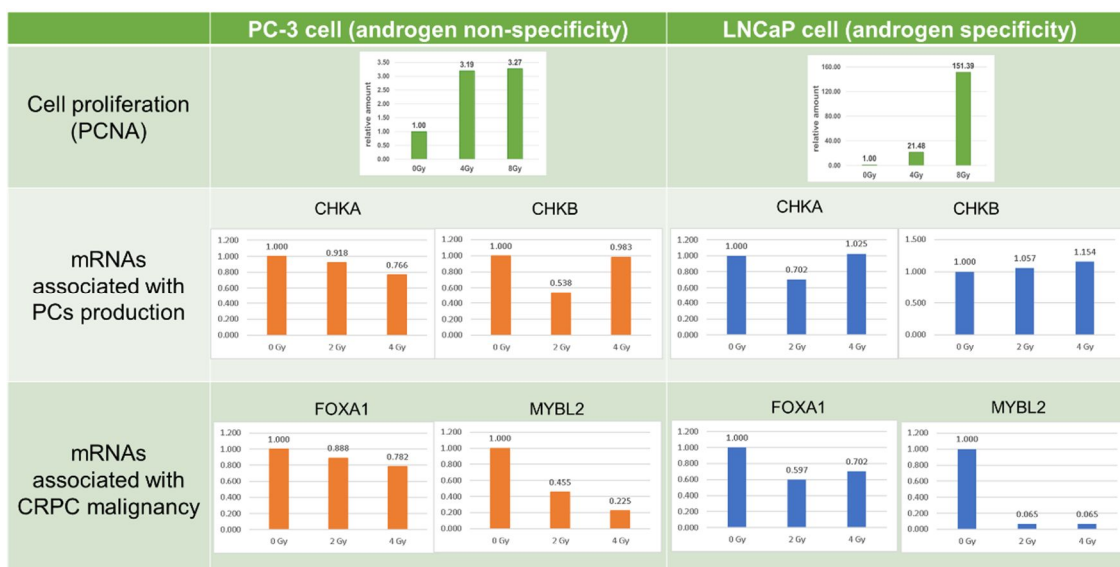


図5 細胞株モデルにおける、RT-qPCR法による関連遺伝子の発現解析

このような放射線生物学的な応答を示している時、培養細胞中及び細胞外のPC濃度を測定したところ、放射線に曝されたPC-3細胞において細胞内PC濃度が上昇すること、またLNCaP細胞において、放射線に曝されると低下することが明らかとなった(図6)。一方で、培養上清中のPCは、放射線に曝されたPC-3細胞において上昇傾向が見られた。一般的にPC-3細胞はLNCaP細胞より放射線感受性が低い上、骨転移組織に類似しているといわれている。

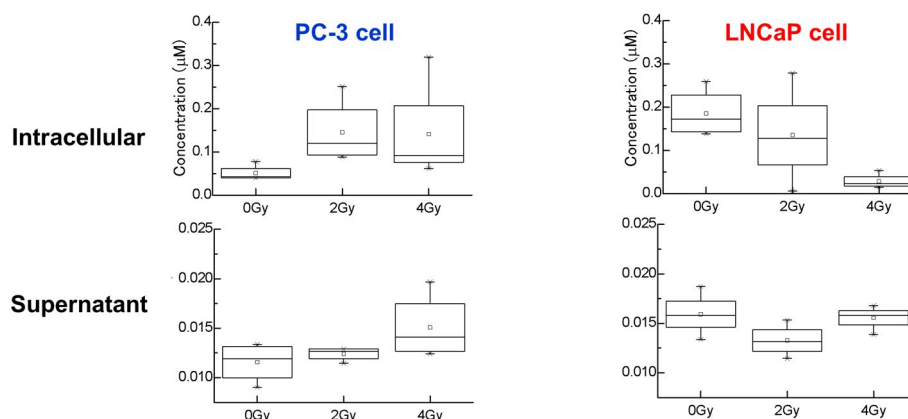


図6 細胞株モデルにおける、放射線照射後のPC産生の定量解析

以上の結果から、前立腺癌細胞に関わるPC産生は、放射線抵抗性を特に示す細胞において、放射線照射によるcell damageやcell deathと関連がある可能性が示唆された。また、放射線内用療法中の副作用モニターとして有用である可能性が示唆された。

本課題遂行は、新型コロナウイルス感染拡大によって、渡航先の施設を利用した実験解析が2020年3月に中断され、以後3年間延長して進められた。アルファ線についても同様の解析を進めており(令和6年4月現在)、解析が終了次第、順次報告していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Monzen S, Tatara Y, Mariya Y, Chiba M, Wojcik A, Lundholm L.	4. 巻 13(6)
2. 論文標題 HER2-positive breast cancer that resists therapeutic drugs and ionizing radiation releases sphingomyelin-based molecules to circulating blood serum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2020.2140. Epub 2020 Sep 21.	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 該当する
1. 著者名 Chiba M, Uehara H, Niiyama I, Kuwata H, Monzen S.	4. 巻 21
2. 論文標題 Changes in miRNA expressions in the injured small intestine of mice following high-dose radiation exposure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Med Rep.	6. 最初と最後の頁 2452-2458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mmr.2020.11054.	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 Monzen S, Ueno T, Chiba M, Mariya Y	4. 巻 75
2. 論文標題 Predictive Biomarker for the Detection of Ionizing Radiation Toxicity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 480-485
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6009/jjrt.2019_JSRT_75.5.480.	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 門前 暁, 真里谷 靖	4. 巻 762
2. 論文標題 放射性ヨードカプセル内用患者の治療病室における空間線量分布の経時的変化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Isotope News	6. 最初と最後の頁 82-83
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 無
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 門前 暁, 真里谷 靖, 多田羅 洋太, Lovisa Lundholm, Andrzej Wojcik	4. 巻 768
2. 論文標題 線内用療法薬である塩化ラジウムの利用紹介と治療効果から見える課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Isotope News	6. 最初と最後の頁 84-85
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 無
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 該当する

1. 著者名 Monzen S, Chiba M, Mariya Y	4. 巻 67(3)
2. 論文標題 Malondialdehyde: a urinary toxic biomarker for unexpected exposure to high-dose ionizing radiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Byori	6. 最初と最後の頁 212-215
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 -

1. 著者名 Ueno T, Monzen S, Chiba M, Morino Y, Hosokawa Y	4. 巻 74(5)
2. 論文標題 Screening for Biological Marker of Dose-optimization in Cancer Radiotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai zasshi	6. 最初と最後の頁 459-464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.2018_JSRT_74.5.459.	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 Monzen S, Terada K, Morino Y, Chiba M	4. 巻 28(1)
2. 論文標題 Urinal biomarker, 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine, for unexpected exposure dose of ionizing radiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytometry Research	6. 最初と最後の頁 41-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.28.1_41	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 Ueno T, Monzen S, Chiba M, Hosokawa Y	4. 巻 28
2. 論文標題 Basic investigation to optimize radiation dose using biological evaluation in radiotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytometry Research	6. 最初と最後の頁 7~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.28.1_7	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27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 小原秀樹、門前暁、多田羅洋太 他.
2. 発表標題 Exploring predictors of adverse events Using Urinary Metabolites in volumetric-modulated arc therapy for prostate cancer
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原秀樹、門前暁、多田羅洋太 他.
2. 発表標題 Metabolomics using urine samples in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer
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 Satoru Monzen, Megumi Kikuchi, Mitsuru Chiba, Yasushi Mariya
2. 発表標題 The predictive biomarker of therapeutic effect for bone metastasis from Castration-resistant prostate cancer
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Megumi Kikuchi, Karin Oniwa, Junta Hiyama, Hikoto Sugiyama, Yota Tatara, Yasushi Mariya, Satoru Monzen
2. 発表標題 Phosphatidylcholine, a predictive biomarker of therapeutic effect for bone metastasis from CRPC
3. 学会等名 第78回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Monzen S, Lundholm L, Wojcik A, Mariya Y.
2. 発表標題 The Outcomes of Patients with Cancer Bone Metastasis Treated with Radium-223 Dichloride.
3. 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology (JRC2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Morino Y, Monzen S, Lundholm L, Wojcik A.
2. 発表標題 Bone Marrow Tissue Responses to High Dose Rate Alpha-particle Exposure.
3. 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology (JRC2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真里谷靖, 伊神 勲, 松倉 弘明, 山田 恭吾, 門前 暁, Andrzej Wojcik, Lovisa Lundholm.
2. 発表標題 肝のみに寡転移を有する再発がんに対する local consolidative radiotherapy.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Monzen S, Ueno T, Mariya Y, Wojcik A, Lundholm L.
2. 発表標題 Dose dependent expression of extracellular miRNAs in colorectal cancer cell exposed to radiation.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門前 暁, 真里谷 靖, 千葉 満.
2. 発表標題 大腸がんの放射線治療時における照射線量制御バイオマーカーの探索.
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真里谷 靖, 門前 暁, 千葉 満
2. 発表標題 肝細胞癌体幹部定位放射線療法におけるradiation-induced liver disease.
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉 満, 松本佳奈, 門前 暁, 真里谷 靖.
2. 発表標題 放射線被ばくした子ども期と大人期のマウスにおける血算成分と血清中microRNAの変化.
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Monzen S, Morino Y, Wojcik A, Lundholm L, Chiba M, Mariya Y.
2 . 発表標題 Role of multi-potent progenitor cells in bone marrow damage induced by high dose rate of ionizing radiation.
3 . 学会等名 European Radiation Protection Week 2019 (Stockholm, Sweden) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Chiba M, Monzen S, Hosokawa Y, Mariya Y, Nakamura T, Wojcik A.
2 . 発表標題 Serum miR-375-3P increase in mice exposed to a high dose of ionizing radiation.
3 . 学会等名 European Radiation Protection Week 2019 (Stockholm, Sweden) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Monzen S, Morino Y, Wojcik A, Mariya Y, Chiba M, Nakamura T.
2 . 発表標題 Role of multi-potent progenitor cells in bone marrow damage induced by ionising radiation.
3 . 学会等名 International Congress of Radiation Research 2019 (Manchester, UK). (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Chiba M, Monzen S, Hosokawa Y, Mariya Y, Nakamura T, Wojcik A.
2 . 発表標題 Serum miR-375-3p increase in mice exposed to a high dose of ionizing radiation.
3 . 学会等名 International Congress of Radiation Research 2019 (Manchester, UK). (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 門前 暁, 多田羅 洋太, 真里谷 靖.
2. 発表標題 HER-2 positive breast cancer that resists therapeutic drug and ionizing radiation releases sphingomyelin families to circulating blood serum
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会 (愛知県名古屋市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真里谷 靖, 吉川 和暁, 門前 暁, 千葉 満.
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌多発性骨転移に対する外照射併用Ra-223内用療法の治療成績.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会 (愛知県名古屋市).
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiba M, Monzen S, Mariya Y.
2. 発表標題 Extracellular miRNAs in serum and feces of mice exposed to high-dose radiation.
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会 (岡山県岡山市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真里谷 靖, 山田 恭吾, 門前 暁, 千葉 満.
2. 発表標題 小数個転移性肝腫瘍に対する体幹部定位放射線療法に伴うradiation-induced liver diseaseの検討.
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会 (岡山県岡山市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門前 暁, 多田羅 洋太, 千葉 満, 真里谷 靖.
2. 発表標題 放射線抵抗性を示すHER2陽性乳癌患者の血清中Sphingomyelin関連代謝物の濃度変化の特徴.
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会 (岡山県岡山市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門前 暁, 真里谷 靖, Lovisa Lundholm, Andrzej Wojcik.
2. 発表標題 アルファ線内用療法薬である塩化ラジウムの利用紹介と治療効果からみえる課題.
3. 学会等名 令和元年度放射線安全取扱部会年次大会 (岡山県倉敷市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真里谷 靖, 門前 暁, Lovisa Lundholm, Andrzej Wojcik.
2. 発表標題 Sr-89内用療法反復による骨転移抗腫瘍効果を利用した術後再発乳がんの1治療例.
3. 学会等名 第141回日本医学放射線学会 北日本地方会 / 第86回日本核医学会 北日本地方会 (宮城県仙台市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田羅 洋太, 門前 暁, 伊東健.
2. 発表標題 定量的プロテオミクス解析による急性期放射線骨髄障害の重症化リスク因子の探索.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (神奈川県横浜市).
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真里谷 靖, 吉川 和暁, 門前 暁, 千葉 満
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌骨転移患者に対するRa-223内照射の初期治療経験と予後不良例の存在
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 門前暁, 寺田賢司, 森野友貴, 佐藤孝徳, 千葉満
2. 発表標題 尿中代謝産物を利用したバイオシメトリ の検討
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 葛西慶彦, 門前暁, 真里谷靖
2. 発表標題 骨転移治療製剤223-Ra による有害事象を予測する バイオマーカーの探索
3. 学会等名 The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology (JRC2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Monzen S
2. 発表標題 Predictive Biomarker for the Detection of Ionizing Radiation Toxicity
3. 学会等名 The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Radiological Technology (JRC2018)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 有害事象の発生又は有害事象の重症度を予測する方法	発明者 門前暁、小原秀樹、 多田羅洋太	権利者 国立大学法人弘 前大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-172912	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

弘前大学 研究者総覧 https://hue2.jm.hirosaki-u.ac.jp/html/100000121_en.html

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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ヴォイチク アンドレイ (Wojcik Andrzej)	ストックホルム大学・Centre for Radiation Protection Research・Professor	

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1件

国際研究集会 Stockhol Univ. - Hirosaki Univ. collaboration seminar on Radiation Biology 2019 (Basic and Clinical study)	開催年 2019年～2019年
---	--------------------

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
---------	---------

スウェーデン王国	ストックホルム大学			
スウェーデン王国	ストックホルム大学			
スウェーデン王国	ストックホルム大学			