

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08091

研究課題名(和文) 低酸素イメージング誘導high-LET炭素イオン線治療の開発に向けた基礎的検討

研究課題名(英文) 64Cu-ATSM Predicts Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy Associated with Cellular Antioxidant Capacity

研究代表者

大野 達也 (Ohno, Tatsuya)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10344061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：常酸素下にヒトがん細胞株のX線ならびに炭素イオン線感受性を評価し、生物学的効果比(relative biological effectiveness: RBE)を決定した。同株について64Cu-ATSM取り込みを調べ、RBEと有意な正の相関を認めた。次に代表的表現型を呈した2細胞株を選出し、ヌードマウス腫瘍移植片モデルでX線・炭素イオン線感受性ならびに64Cu-ATSM取り込みを調査した結果、両者の関連が支持された。さらに、高RBE・64Cu-ATSM株は低RBE・64Cu-ATSM株と比較してsteady-state、X線照射後の両者において抗酸化関連経路の活性が有意に高いことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞の抗酸化能は炭素イオン線RBEに寄与すること、ならびに64Cu-ATSM取り込みは同機序を反映した高RBE腫瘍の診断バイオマーカー候補であることが示唆された。64Cu-ATSMイメージングを用いた光子線ならびに高LET放射線治療計画の個別化、高度化が期待される。

研究成果の概要(英文)：We found that the carbon ion RBE correlated with 64Cu-ATSM uptake both in vitro and in vivo. High RBE/64Cu-ATSM cells showed greater steady-state levels of antioxidant proteins and increased capacity to scavenge reactive oxygen species in response to X-rays than low RBE/64Cu-ATSM counterparts; this upregulation of antioxidant systems was associated with downregulation of TCA cycle intermediates. Furthermore, inhibition of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) sensitized high RBE/64Cu-ATSM cells to X-rays, thereby reducing RBE values to levels comparable to those in low RBE/64Cu-ATSM cells.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：炭素イオン線 64Cu-ATSM 抗酸化能 悪性腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

固形腫瘍内部の低酸素化はがんの悪性度に関与し、予後不良因子であることが知られている。放射線治療の場合、腫瘍内低酸素領域では放射線感受性が低下することから、局所再発の一因と考えられている。放射性 ^{64}Cu -diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) (^{64}Cu -ATSM)は、腫瘍の低酸素領域を診断する PET 製剤として開発され、その集積機序は腫瘍内で高発現している電子伝達系酵素によって銅が還元されることによって薬剤が細胞内に留まるためと推定されている。ヒト大腸腫瘍における ^{64}Cu -ATSM の集積は、腫瘍内の DNA 修復亢進部位ならびにがん幹細胞表面マーカーCD133 陽性部位と相関があると報告されている (Yoshii et al. Cancer letter. 2016)。また、放射線治療を受けた子宮頸癌や直腸癌患者において、腫瘍/筋肉集積比を指標とした Cu-ATSM PET の高集積は予後不良であることが示唆された (Dehdashti et al. J Nucl Med. 2008, Dietz et al. Dis Colon Rectum. 2008)。このように、様々な腫瘍で Cu-ATSM 集積と生物学的悪性度との関連が認められる中、放射線感受性との関連については、これまで明らかにされていなかった。

一方、high-LET 放射線として知られる炭素イオン線では、X 線抵抗性として知られる切除非適応骨軟部腫瘍、頭頸部非扁平上皮癌、局所進行膵臓癌、術後再発直腸癌、子宮頸部腺癌などに対する良好な局所効果が臨床試験にて明らかとされている。一般に、炭素イオン線の光子線に対する生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) が高い場合は、より炭素イオン線の選択対象例として好ましいが、Cu-ATSM 集積がそのバイオマーカーとなりうるかについては明らかではなかった。

2. 研究の目的

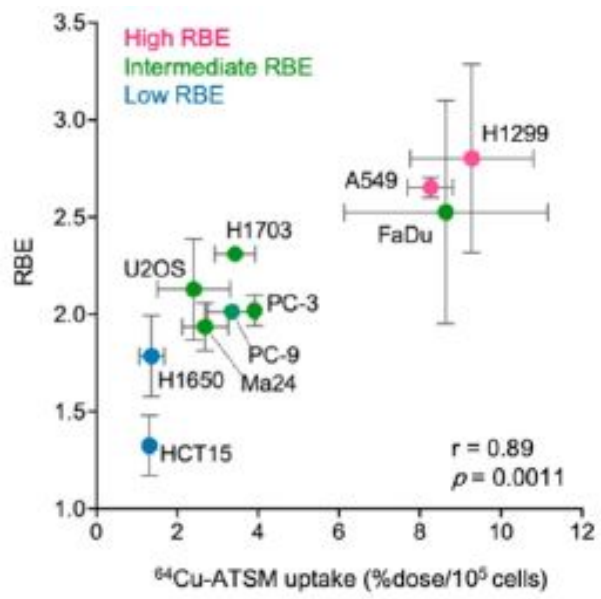
本研究では、低酸素イメージングとして用いられる ^{64}Cu -ATSM の腫瘍内集積と照射効果の関連を明らかにするとともに、その生物学的な応答機序を解明することを目的とする。また、Cu-ATSM 集積がそのバイオマーカーとなりうるかについて検討する。

3. 研究の方法

本学に設置されたサイクロトロンを用いて ^{64}Cu -ATSM を作製した。細胞株を 37 KBq/ml に調整した ^{64}Cu -ATSM 培地に 30 分暴露後、細胞を PBS で洗浄・NaOH 溶液で溶解し、溶解液の放射能を gamma counter で測定した。また、コロニー形成法により 10 株の正常酸素境下における X 線および炭素イオン線感受性 (SF2, SF4, D10, D50) をそれぞれ評価した。細胞株は A549, H1299, H1703, PC9, Ma24, H1650, PC3, HCT15, FaDu, U2OS を用いた。また、代表的表現型を呈した 2 細胞株を選出し、ヌードマウス腫瘍移植片モデルで X 線・炭素イオン線感受性ならびに ^{64}Cu -ATSM 取り込みを調査した。さらに、高 RBE・ ^{64}Cu -ATSM 株と低 RBE・ ^{64}Cu -ATSM 株で steady-state、X 線照射後の両者において抗酸化関連経路の活性を比較した。

4. 研究成果

常酸素下に 10 種のヒトがん細胞株の X 線ならびに炭素イオン線感受性を評価し、生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) を決定した。同株について ^{64}Cu -ATSM 取り込みを調べ、RBE と ^{64}Cu -ATSM 取り込みに有意な正の相関を認めた。次に代表的表現型を呈した 2 細胞株を選出し、ヌードマウス腫瘍移植片モデルで X 線・炭素イオン線感受性ならびに ^{64}Cu -ATSM 取り込みを調査した結果、RBE と ^{64}Cu -ATSM 取り込みとの関連が支持された。さらに、高 RBE・ ^{64}Cu -ATSM 株は低 RBE・ ^{64}Cu -ATSM 株と比較して steady-state、X 線照射後の両者において抗酸化関連経路の活性が有意に高いことを見出した。以上の結果から、がん細胞の抗酸化能は炭素イオン線 RBE に寄与すること、ならびに ^{64}Cu -ATSM 取り込みは高 RBE 腫瘍のバイオマーカー候補であることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Nachankar Ankita, Oike Takahiro, Hanaoka Hirofumi, Kanai Ayaka, Sato Hiro, Yoshida Yukari, Obinata Hideru, Sakai Makoto, Osu Naoto, Hirota Yuka, Takahashi Akihisa, Shibata Atsushi, Ohno Tatsuya | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 64Cu-ATSM Predicts Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy Associated with Cellular Antioxidant Capacity | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 6159 ~ 6159 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13246159 | 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 Ota Norichika, Yoshimoto Yuya, Darwis Narisa Dewi Maulany, Sato Hiro, Ando Ken, Oike Takahiro, Ohno Tatsuya | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 High tumor mutational burden predicts worse prognosis for cervical cancer treated with radiotherapy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology | 6. 最初と最後の頁 534 ~ 541 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-021-01230-5 | 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 OSU NAOTO, MAKINOSHIMA HIDEKI, OIKE TAKAHIRO, OHNO TATSUYA | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Metabolic Alteration in Cancer Cells by Therapeutic Carbon Ions | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 6023 ~ 6029 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15421 | 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 SHIBA SHINTARO, SAKAI MAKOTO, OKAMOTO MASAHIKO, OHNO TATSUYA | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Visualisation of Range Shortening in Carbon Ion Beams and Washout of Positron Emitter: First-in-Human Report | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 In Vivo | 6. 最初と最後の頁 3521 ~ 3526 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12654 | 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3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tatsuya Ohno |
| 2. 発表標題 Carbon ion radiotherapy |
| 3. 学会等名 Estro Meets Aisa 2019（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tatsuya Ohno |
| 2. 発表標題 Advanced radiotherapy with carbon-ions. |
| 3. 学会等名 The first Asian Oncology Society Virtual Conference 2020 Manila（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tatsuya Ohno |
| 2. 発表標題 JASTRO recommendations for CT based brachytherapy for cervical cancer |
| 3. 学会等名 World Congress of Brachytherapy 2021（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2021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 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 尾池 貴洋 (Oike Takahiro) (10643471) | 群馬大学・医学部附属病院・講師 (12301) | |

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 | 花岡 宏史 (Hanaoka Hiroshi) (50361390) | 関西医科大学・医学部・教授 (34417) | |

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 |
|---------|---------|
| | |