

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17205

研究課題名（和文）放射線腸炎の克服と、まったく新しい診断技術「放射線生検」の開発

研究課題名（英文）Herbal medicine for radiation enteritis and the development of radiation-biopsy

研究代表者

村井 太郎（Murai, Taro）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：00747602

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：研究テーマの一つであった半夏瀉心湯による放射線腸炎の克服については、特定臨床試験として、多施設共同無作為化比較試験を計画し認定臨床研究審査委員会の認定を受け、jRCTに登録した。しかし、実際に開始すると、コロナ禍による症例の減少、新しい放射線技術（強度変調放射線治療）の導入による放射線腸炎の減少により、症例登録が全く進まなかった。研究者の他施設への異動もあり、試験は中止することとした。研究に使用しなかった資金は返金した。このほか、研究に関連した基礎研究および臨床研究について論文化した。特定臨床研究に先駆けて行っていた、多施設第二相試験についても論文化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線腸炎は、腹部への放射線治療により発生する腸炎である。頻回の下痢を引き起こすことにより、患者の生活の質を大幅に低下させる。本研究により、漢方薬の一つである半夏瀉心湯が有効である可能性が明らかになった。

しかし、近年、放射線治療技術の発達により、放射線腸炎の頻度は著明に下がっている。従来の止痢薬との比較ため多施設共同無作為化比較試験を開始したが、症例数の関係から現実的ではないかもしれない。従って、実臨床においては、半夏瀉心湯は、治療薬として選択肢として良いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This grant project aims to establish the efficacy of the herbal medicine TJ-14 for acute radiation-induced enteritis (ARE). We conducted the multi-institutional randomized controlled Phase III trial study and registered on jRCT-registry. Despite these preparations, case enrolment was not sufficient and we were obliged to abort this trial, due to 1) the COVID-19 pandemic and 2) the improvement of radiation techniques which results in ARE reduction. We published other preliminary clinical research data and fundamental examinations in radiation biology or radiation physics. Preliminary clinical phase II trial results were published as well.

研究分野：放射線医学

キーワード：放射線治療 放射線腸炎 半夏瀉心湯

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨盤部放射線治療に伴う急性期放射線腸炎は、患者の生活の質を下げ、治療期間の延長により臨床成績を低下させる。本研究では二重盲検ランダム化比較試験(半夏瀉心湯 vs 従来型治療(ロペラミド))を行い、半夏瀉心湯が急性期放射線腸炎に対する標準治療となることを示す。

加えて、試験に参加した子宮頸癌症例のデータを活用し、新しい診断技術「放射線生検」の開発を試みる。子宮頸癌への放射線治療前、治療後、小線源治療後に腫瘍より放出される微量なDNA断片を測定する。DNA検出率を向上させる照射法を明らかにすることにより、あたかも生検術のように特定病変の腫瘍遺伝子変異を検出する診断技術「放射線生検」を開発する。

2. 研究の目的

第1の目的は、急性期放射線腸炎に対する標準治療を確立することである。第1に、急性期放射線腸炎に対する半夏瀉心湯の有効性を検証する、世界初の二重盲検ランダム化比較試験である。本研究において有効性が示されれば、半夏瀉心湯は急性期放射線腸炎に対する標準治療として確立したものになる。

第2の目的は、放射線照射を用いた、あたらしい腫瘍遺伝子変異の診断技術(放射線生検)の開発である。放射線照射という刺激によって腫瘍遺伝子変異を確定する新しい診断技術(放射線生検)の開発を試みる。

3. 研究の方法

急性期放射線腸炎のランダム化比較試験は「半夏瀉心湯が急性期放射線腸炎の標準治療になるか」を明らかにする多施設二重盲検ランダム化比較試験である。3つの大学が共同して急性期放射線腸炎を発症した104例を集積し、半夏瀉心湯群またはロペラミド群に割り付け下痢症状を評価する。半夏瀉心湯群の改善割合(期待割合60%)がロペラミド群(30%)を上回ったとき、半夏瀉心湯は急性期放射線の標準治療であることが明らかになる。1年に40症例が登録可能と思われ、予備的に1年追加し4年間で試験を完遂する予定であった。

同時に、放射線照射という刺激によって腫瘍遺伝子変異を確定する新しい診断技術(放射線生検)の開発を試みる。本研究では、放射線生検の実現性を確認するとともに、放射線生検で用いる線量を予定していた。具体的には、通常線量または1回大線量のいずれを採用するかを明らかにする。前述した急性期放射線腸炎のランダム化比較試験の症例の一部から検体を採取し検討を行う予定であった。

。

4. 研究成果

研究テーマの一つであった半夏瀉心湯による放射線腸炎の克服については、前向き臨床試験のプロトコルを作成し、倫理審査委員会の承認を受けた。特定臨床試験として、多施設共同無作為化比較試験を計画し認定臨床研究審査委員会の認定を受け、jRCTに登録した。しかし、実際に開始すると、コロナ禍による症例の減少、新しい放射線技術(強度変調放射線治療)の導入による放射線腸炎の減少により、症例登録が予定通り進まなかった。研究者の他施設への異動もあり、試験は中止することとした。研究に使用しなかった資金は返金した。

このほか、研究に関連した基礎研究および臨床研究について論文化した。

特定臨床研究に先駆けて行っていた、多施設第二相試験についても論文化を行った。このことにより半夏瀉心湯が放射線腸炎に対して有効であることが示唆された。

また、放射線と正常組織に関する研究について生物学的な研究を複数本発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Manabe Yoshihiko, Takahashi Yutaka, Sugie Chikao, Wang Zhen, Katsuki Shohei, Kondo Takuhito, Murai Taro, Nakashima Masahiro, Takaoka Taiki, Ogawa Kazuhiko, Shibamoto Yuta	4. 巻 12
2. 論文標題 Biological effects of prostaglandin E2-EP4 antagonist (AAT-008) in murine colon cancer in vivo: enhancement of immune response to radiotherapy and potential as a radiosensitizer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 351 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr-22-1857	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 Shibamoto Yuta, Takano Seiya, Iida Masato, Urano Misugi, Ohta Kengo, Oguri Masanosuke, Murai Taro	4. 巻 63
2. 論文標題 Definitive radiotherapy with stereotactic or IMRT boost with or without radiosensitization strategy for operable breast cancer patients who refuse surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 849 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrac047	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 Kita Nozomi, Shibamoto Yuta, Takemoto Shinya, Manabe Yoshihiko, Yanagi Takeshi, Sugie Chikao, Tomita Natsuo, Iwata Hiromitsu, Murai Taro, Hashimoto Shingo, Ishikura Satoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Comparison of intensity-modulated radiotherapy with the 5-field technique, helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for localized prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 666 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrac027	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 Yamada Yuki, Shibamoto Yuta, Kishi Kazushi, Kita Nozomi, Kondo Takuhito, Murai Taro, Sugie Chikao	4. 巻 27
2. 論文標題 Helical tomotherapy for asymptomatic chemotherapy-refractory or -unfit multiple (3 or more) metastases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reports of Practical Oncology and Radiotherapy	6. 最初と最後の頁 125 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/RPOR.a2022.0016	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 Nakanishi-Imai Mikiko, Murai Taro, Onishi Masahiro, Mouri Atsuto, Komiyama Takafumi, Omura Motoko, Kudo Shigehiro, Miyamoto Akihiko, Hoshino Masaru, Ogawa Shinichi, Ohashi Shizuko, Koizumi Masahiko, Omagari Junichi, Mayahara Hiroshi, Karasawa Katsuyuki, Okumura Toshiyuki, Shibamoto Yuta	4. 巻 63
2. 論文標題 Survey of malignant pleural mesothelioma treatment in Japan: Patterns of practice and clinical outcomes in tomotherapy facilities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 281 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrab127	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 Kawai Noriyasu, Nagai Takashi, Naiki Ito Aya, Iida Keitaro, Etani Toshiki, Naiki Taku, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi, Murai Taro, Yasui Takahiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Combination therapy with radiation and hyperthermia induced clinical complete response of small cell carcinoma of prostate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 113 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12413	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 Kondo T, Shibamoto Y, Kawai T, Sugie C, Wang Z, Nakamura K, Murai T, Manabe Y, Nakashima M, Matsuo M	4. 巻 6
2. 論文標題 Effects of a combined treatment regimen consisting of Hsp90 inhibitor DS-2248 and radiation in vitro and in a tumor mouse model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2767-2776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr-21-71.	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 Tomita N, Okuda K, Kita N, Niwa M, Hashimoto S, Murai T, Ishikura S, Nakanishi R, Shibamoto Y.	4. 巻 XXXX
2. 論文標題 Role of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer in patients borderline for surgery due to impaired pulmonary function.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pacific Journal Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 XXXX
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajco.13731	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 Kawamura M, Koide Y, Murai T, Ishihara S, Takase Y, Murao T, Okazaki D, Yamaguchi T, Uchiyama K, Itoh Y, Kodaira T, Shibamoto Y, Mizuno M, Kikkawa F, Naganawa S.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 The importance of choosing the right strategy to treat small cell carcinoma of the cervix: a comparative analysis of treatments.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08772-x	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 De Maria L, Terzi di Bergamo L, Conti A, Hayashi K, Pinzi V, Murai T, Lanciano R, Burneikiene S, Buglione di Monale M, Magrini SM, Fontanella MM.	4. 巻 11
2. 論文標題 CyberKnife for Recurrent Malignant Gliomas: A Systematic Review and Meta- Analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 652646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.652646.	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 Manabe Yoshihiko, Shibamoto Yuta, Murai Taro, Torii Akira, Niwa Masanari, Kondo Takuhito, Okazaki Dai, Sugie Chikao	4. 巻 21
2. 論文標題 Intensity modulated radiation therapy for multiple targets with tomotherapy using multiple sets of static ports from different angles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 132 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12874	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 Ishikura S, Kondo T, Murai T, Ozawa Y, Yanagi T, Sugie C, Miyakawa A, Shibamoto Y.	4. 巻 61(3)
2. 論文標題 Definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: outcomes for borderline-resectable disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiatiion Research.	6. 最初と最後の頁 464-469
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takemoto S, Shibamoto Y, Hashizume C, Miyakawa A, Murai T, Yanagi T, Sugie C, Nagai A.	4. 巻 62(2)
2. 論文標題 Changes in pulmonary function and their correlation with dose-volume parameters in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for lung cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 338-345
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murai Taro, Matsuo Masayuki, Tanaka Hidekazu, Manabe Yoshihiko, Takaoka Taiki, Hachiya Kae, Yamaguchi Takahiro, Otsuka Shinya, Shibamoto Yuta	4. 巻 61
2. 論文標題 Efficacy of herbal medicine TJ-14 for acute radiation-induced enteritis: a multi-institutional prospective Phase II trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 140 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz025	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 MURAI TARO, TAMURA TAKESHI, NAKABAYASHI TADASHI, ITO HIROYA, MANABE YOSHIHIKO, MURATA RUMI, NIWA MASANARI, SHIBAMOTO YUTA	4. 巻 65
2. 論文標題 Clinical Evaluation of Onrad, A New Low-cost Version of TomoTherapy that Uses Only Static Beams	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Kurume Medical Journal	6. 最初と最後の頁 129 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2739/kurumemedj.MS654004	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 Takaoka Taiki, Shibamoto Yuta, Murai Taro, Kobayashi Masanori, Sugie Chikao, Manabe Yoshihiko, Kondo Takuhito, Okazaki Dai, Yamada Yuki, Torii Akira	4. 巻 8
2. 論文標題 Helical tomotherapy for chemo refractory multiple liver metastases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 7594 ~ 7602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2651	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 Akamatsu Hiroko, Nakamura Katsumasa, Ebara Takeshi, Inaba Koji, Itasaka Satoshi, Jingu Keiichi, Kosaka Yasuhiro, Murai Taro, Nagata Kenji, Soejima Toshinori, Takahashi Shigeo, Toyoda Tatsuya, Toyoshima Shinichiro, Nemoto Kenji, Akimoto Tetsuo	4. 巻 60
2. 論文標題 Organ-preserving approach via radiotherapy for small cell carcinoma of the bladder: an analysis based on the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 509 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz018	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
---------------------------	-----------------------	----

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