

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08055

研究課題名（和文）前立腺癌術後照射患者における免疫チェックポイント分子機構の予後への影響

研究課題名（英文）Effect of immune checkpoint molecular mechanisms on the prognosis of prostate cancer patients treated with postoperative radiotherapy

研究代表者

白井 克幸（Shirai, Katsuyuki）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：10400748

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌術後再発に対する放射線治療は効果的ではあるが、今だ十分な成績ではない。術後放射線治療を施行した患者検体を用いて免疫チェックポイント分子機構による予後への影響について解析した。術後放射線治療を施行した50症例を対象とした。手術検体を用いて免疫染色を行い、免疫チェックポイント分子機構(PD-L1, PD-1)を含め、様々な蛋白発現を検討したが、いずれも再発予測因子ではなかった。病理組織学的特徴であるCribriform patternは、再発率に影響を与える因子であることを明らかにした。現在、Cribriform patternの予後への影響について研究成果の論文投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌における根治的治療は手術療法とならび放射線治療の役割は大きい。術後PSA再発に対する放射線治療の成績は、IMRTなどの治療の高精度化に伴い、成績の改善が認められる。しかし、照射後にさらに再発をきたす症例も多く、治療成績予測因子についての探索は重要となる。腫瘍検体を用いて、病理学的な検討や、免疫染色を用いた予後予測に関連する蛋白の発現について検討した結果、病理検体におけるCribriform patternの発現が予後に影響していることを明らかにした。これらの新しい知見は、将来的な治療成績の改善の一助となり、ひいては社会貢献に結びつくものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Radiotherapy is effective for postoperative recurrence of prostate cancer, however the outcomes are still not satisfactory. We evaluated the influence of the molecular mechanisms of immune checkpoints on prognosis, using specimens from patients who underwent postoperative radiotherapy. There were 50 patients who underwent postoperative radiation therapy. Immunostaining was performed using surgical specimens to examine the expression of various proteins, including immune checkpoint molecular mechanisms (PD-L1, PD-1), however none of these were predictive of recurrence. A cribriform pattern, one of the histopathological feature, was found to be a predictive marker of the recurrence. We are currently submitting a paper on our findings regarding the prognostic impact of cribriform patterns.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 前立腺癌 免疫染色 免疫チェックポイント分子機構 X線治療 Cribriform pattern

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌における根治的治療は手術療法とならび放射線治療の役割は大きい。手術療法はロボット手術を中心に、また放射線治療は IMRT や粒子線治療の発展に伴い、治療成績の改善、有害事象の低減が図られている。しかし、手術療法後に画像的な再発は認めないものの、PSA の上昇に伴い再発と判断する PSA 再発はある一定数の確率で起こる再発である。術後前立腺床に対して放射線治療を実施することにより、再度 PSA の低下の効果が期待でき、臨床的再発を抑制する効果がある。術後の放射線治療においても、IMRT などの治療の高精度化に伴い、成績の改善が認められる。しかし、放射線治療を施行しても、その後さらに再発をきたす症例も認められるため、治療成績改善のための治療法の開発や、再発予測因子の探索は重要となる。

### 2. 研究の目的

前立腺癌の術後患者において放射線治療を行う技術はすでに確立されているが、手術検体を用いて予後因子を確立する研究手法はほとんど報告されていない。また、免疫チェックポイント分子機構の探索は前立腺癌術後放射線治療の症例での報告は皆無である。

今回我々は術後放射線治療を施行した患者検体を用いて免疫チェックポイント分子機構による予後への影響について明らかにする研究をおこなった。

### 3. 研究の方法

この研究は、根治的前立腺切除術後に放射線療法を受けている患者の病理検体を用いて、予後予測因子を探索した。当院で、2010年1月から2020年5月までの間に前立腺全摘術後に放射線療法を受けた50人の患者のデータを遡及的に評価した。年齢中央値は67歳でした。術後PSA再発後の術後放射線照射は2例、サルベージ照射は48例であった。術後からPSA再発までの期間の中央値は38.3カ月であった。放射線治療の線量分割の中央値は64Gy / 32分割であった。三次元原体放射線療法は38例に、IMRTは12例に施行された。ホルモン療法の併用は21例に施行された。PSAは治療後3か月ごとに測定され、グループ間の統計分析はt検定によって行われた。

### 4. 研究成果

放射線治療後の観察期間中央値は31ヶ月であった。照射後の前立腺床には局所再発は認められず、局所制御率は100%であった。追跡調査中に前立腺癌に関連した死亡は認められなかった。しかし、18人の患者(36.0%)に照射後に再度のPSA再発を認めた。

治療方法と患者因子についてPSA再発との関連を解析したところ、ホルモン療法の併用で有意なPSA再発の低下が認められた(表1)。その他の臨床因子はPSA再発率との関連は認められなかった。手術検体を用いて免疫染色を行い、免疫チェックポイント分子機構(PD-L1, PD-1)を含め、その他様々な予後因子となる蛋白の発現を検討したが(MCU1c, NKX3.1, SOX9, Pax2, Synaptophysin, GRP, ETV1, YAP, TAZ, ERG, PTEN, VAV3, PAK1)。しかしながら、いずれも照射後のPSA再発の予測因子ではなかった。病理組織学的特徴であるCribriform pattern、神経周囲浸潤、Gleason pattern 5、断端陽性の程度について、PSA再発との関連を調べたところ、Cribriform patternのみ、予測因子であった(図1)。Cribriform patternがSevereの症例は、None-Moderateの症例に比べて、有意差を持ってPSA再発率が高かった(図2: 75.0% vs 15.6%, P=0.001)。術後PSA再発に対する放射線治療において、Cribriform patternは照射後の再発予測因子として有用であることを明らかにした。

これらの新しい知見は、将来的な治療成績の改善の一助となり、ひいては社会貢献に結びつくものと考えられる。今回得られた研究成果については、学会発表を行なった。また、現在英語論文を投稿中である。

図1. 代表的な高度なCribriform patternの病理組織像。左：低倍率画像。右：高倍率画像。

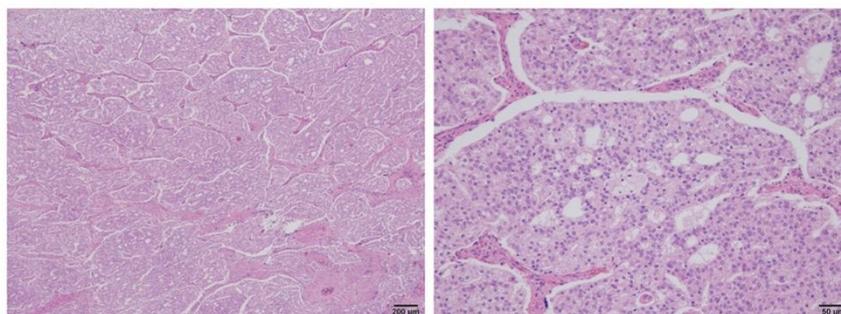


図 2. Cribriform pattern による PSA 再発率の推移。Cribriform pattern severe 群 (緑線) は Non-severe 群 (青線) に比べて、有意に予後不良であった (P<0.001)

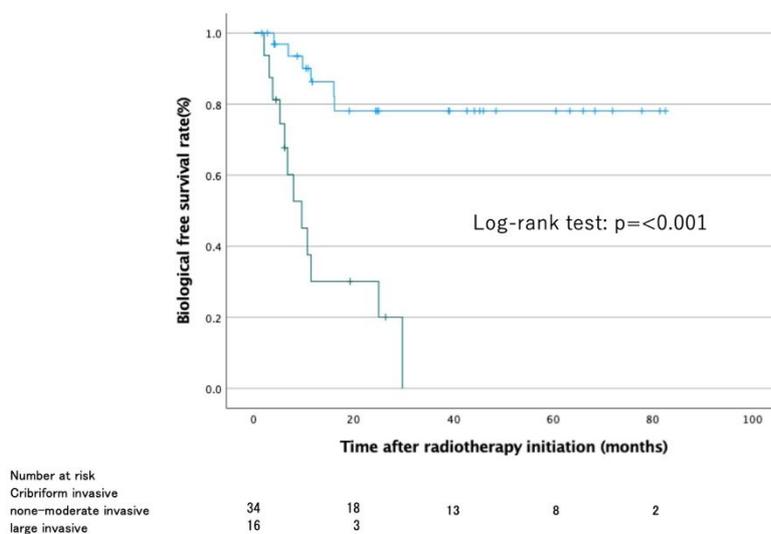


表 1. 臨床因子と PSA 再発率との関連について

Characteristics		N	%	PSA failure	%	p value
Pathological status	T2	15	30	5	33	0.240
	T3a	18	36	8	44	
	T3b~T4	17	34	5	29	
Surgical margin status	Negative	23	46	10	43	0.272
	Positive	25	50	7	28	
	Unknown	2	4	1	50	
Type of surgery	Open radical prostatectomy	19	38	8	42	0.491
	RARP	31	62	10	32	
Gleason Score	~6	1	2	0	0	0.593
	7	23	46	8	35	
	8~10	26	52	10	38	
RT techniques (Total dose)	3DCRT (64 Gy/ 32fr.)	38	76	16	42	0.114
	IMRT (66 Gy/ 33fr.)	12	24	2	17	
ADT	Yes	21	42	4	19	0.027
	No	29	58	14	48	
PSA level, before radiotherapy	<0.2	12	24	3	25	0.084
	0.2~0.5	18	36	6	33	
	0.5~1.0	10	20	3	30	
	1.0<	9	18	6	67	
	unknown	1	2	0	0	

Abbreviations: PSA, prostate-specific antigen; RARP, robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy; RT, radiation therapy; 3DCRT, three-dimensional conformal radiation therapy; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; Gy, gray; fr., fraction; ADT, androgen deprivation therapy.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 ENDO MASASHI, FUKUDA YUKIKO, OKADA KOHEI, OGAWA KAZUNARI, NAKAMURA MICHIKO, TAKAHASHI SATORU, MURAKAMI ERI, SHIBAYAMA CHIAKI, KAWAHARA MASAHIRO, AKAHANE KEIKO, ONAGA RYUTARO, NAGATOMO TAKAFUMI, KANAZAWA TAKEHARU, NISHINO HIROSHI, MORI HARUSHI, SHIRAI KATSUYUKI	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical Outcomes of Radiotherapy for Stage 1 Glottic Carcinoma: Comparing Accelerated Hyperfractionation and Once-daily Fractionation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2320~2326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.13335	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 該当する

1. 著者名 Okada Kohei, Takahashi Satoru, Endo Masashi, Fukuda Yukiko, Ogawa Kazunari, Kawahara Masahiro, Akahane Keiko, Nishino Hiroshi, Yamaguchi Hironori, Shirai Katsuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 The efficacy of radiation therapy using the Quad Shot regimen in cutaneous metastasis from parotid gland cancer: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e7687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.7687	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Satoru, Endo Masashi, Nagatomo Takafumi, Onaga Ryutaro, Yamaguchi Hironori, Yamamoto Rie, Fukuda Yukiko, Ogawa Kazunari, Nakamura Michiko, Okada Kohei, Akahane Keiko, Kawahara Masahiro, Nishino Hiroshi, Kanazawa Takeharu, Mori Harushi, Shirai Katsuyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Successful Preoperative QUAD SHOT for Bulky Parotid Carcinoma: Potential Preoperative Ultra-Hypofractionated Radiotherapy for Conversion Surgery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 224~232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000529829	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 Musha Atsushi, Kubo Nobuteru, Kawamura Hidemasa, Okano Naoko, Sato Hiro, Okada Kohei, Tomizawa Kento, Ota Norichika, Adachi Akiko, Shino Masato, Nikkuni Osamu, Ida Shota, Shirai Katsuyuki, Saitoh Jun ichi, Yokoo Satoshi, Chikamatsu Kazuaki, Ohno Tatsuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficacy of immune checkpoint inhibitor treatment for head and neck mucosal melanoma recurrence in patients treated with carbon ion radiotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Reports	6. 最初と最後の頁 e1825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cnr2.1825	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 Fukuda Y, Takahashi S, Nakamura M, Endo M, Ogawa K, Kawahara M, Akahane K, Ito S, Kanda Y, Mori H, Shirai K	4. 巻 15
2. 論文標題 Radiation Myelopathy Caused by Palliative Radiotherapy and Intrathecal Methotrexate.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Rep Oncol.	6. 最初と最後の頁 674-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000524825.	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 Takahashi S, Endo M, Fukuda Y, Ogawa K, Nakamura M, Okada K, Kawahara M, Akahane K, Nagatomo T, Onaga R, Nishino H, Mori H, Shirai K	4. 巻 15
2. 論文標題 Nintedanib-Induced Delayed Mucosal Healing after Adjuvant Radiation in a Case of Oropharyngeal Carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Rep Oncol.	6. 最初と最後の頁 776-782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000526077.	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 Akahane K, Kako S, Suzuki M, Takahashi Y, Hatanaka S, Kawahara M, Nakada Y, Ogawa K, Takahashi S, Fukuda Y, Endo M, Oyama-Manabe N, Kanda Y, Shirai K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Dosimetric Evaluation of the Uterus in Patients Receiving Total Body Irradiation with Ovarian Shielding.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Rep Oncol.	6. 最初と最後の頁 809-815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000526536.	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 Musha A, Kubo N, Kawamura H, Okano N, Sato H, Okada K, Osu N, Yumisaki H, Adachi A, Takayasu Y, Shino M, Nikkuni O, Ida S, Shirai K, Saitoh JI, Yokoo S, Chikamatsu K, Ohno T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Carbon-ion Radiotherapy for Inoperable Head and Neck Bone and Soft-tissue Sarcoma: Prospective Observational Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 1439-1446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15614.	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 Mizoguchi N, Kano K, Shima S, Tsuchida K, Takakusagi Y, Serizawa I, Akahane K, Kawahara M, Yoshida M, Kitani Y, Hashimoto K, Furukawa M, Kamada T, Katoh H, Yoshida D, Shirai K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparison of clinical outcomes of definitive and postoperative radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Can definitive radiotherapy be a treatment option?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 5507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13215507.	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 Endo M, Fukuda Y, Ogawa K, Takahashi S, Nakamura M, Kawahara M, Akahane K, Yamanouchi Y, Hagiwara K, Mori H, Shirai K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Palliative Radiotherapy Provided Good Pain Relief for Painful Adrenal Metastasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Oncol.	6. 最初と最後の頁 1266-1270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518778.	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 Akahane K, Shirai K, Wakatsuki M, Suzuki M, Hatanaka S, Takahashi Y, Kawahara M, Ogawa K, Takahashi S, Oyama-Manabe N, Ashizawa M, Kimura SI, Kako S, Kanda Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Dosimetric evaluation of ovaries and pelvic bones associated with clinical outcomes in patients receiving total body irradiation with ovarian shielding.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 918-925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrab066.	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 Shirai K, Suzuki M, Akahane K, Takahashi Y, Kawahara M, Yamada E, Wakatsuki M, Ogawa K, Takahashi S, Minato K, Hamamoto K, Saito K, Oshima M, Konishi T, Nakamura Y, Washino S, Miyagawa T.	4. 巻 34
2. 論文標題 Dose-volume Histogram-based Predictors for Hematuria and Rectal Hemorrhage in Patients Receiving Radiotherapy After Radical Prostatectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo.	6. 最初と最後の頁 1289-1295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11904.	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

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 白井克幸、長瀬大輝、福田友紀子、遠藤雅士、岡田光平、小川一成、高橋聡、中村道子、赤羽佳子、川原正寛 .
2. 発表標題 前立腺癌に対する寡分割照射（70Gy/28分割）における直腸出血の予測因子の解析
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

〔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	赤羽 佳子  (Akahane Keiko)  (00835960)	自治医科大学さいたま医療センター・医学部・講師    (32202)	

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