

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：87102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09105

研究課題名（和文）食道癌に対する化学放射線療法の感受性の向上を標的とした革新的治療法の開発

研究課題名（英文）Innovative Therapies Targeting Increased Susceptibility to Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer

研究代表者

中島 雄一郎（Nakashima, Yuichirou）

独立行政法人国立病院機構（九州がんセンター臨床研究センター）・その他部局等・医師

研究者番号：40733564

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）：1）食道癌細胞株におけるsiRNAによるRad51発現の抑制によりシスプラチンへの感受性が改善することが確認できた。2）食道癌細胞株におけるsiRNAによるRad51発現の抑制により放射線への感受性が改善することが確認できた。3）CDK4/6阻害薬のPalbociclibを細胞株に投与することで、RAD51蛋白発現が低下することを確認した。4）Rad51高発現株でPalbociclibを投与することでシスプラチンへの感受性が向上することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道扁平上皮癌の化学放射線療法感受性に関与する相互組換え修復の主要因子であるRad51発現を調節するE2F1/Rb-CDK4/6/Cyclin D1経路に着目し、CDK4/6阻害薬による化学放射線療法の感受性の改善効果を検討する。同経路を標的とした相互組換え修復の抑制による化学放射線療法感受性の向上に関する研究は存在しない。本研究により難治性癌である食道扁平上皮癌に対する化学放射線療法の奏効割合が大きく改善する可能性があり、本研究の意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：1) Inhibition of Rad51 expression by siRNA in esophageal cancer cell lines improved sensitivity to cisplatin. 2) Suppression of Rad51 expression by siRNA in esophageal cancer cell lines improved sensitivity to radiation. 3) We focused on E2F1 as a factor that binds to the promoter region of Rad51, and treatment of the cell lines with Palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, reduced Rad51 protein expression. 4) Treatment with Palbociclib in Rad51-high expressing cell lines increased sensitivity to cisplatin.

研究分野：食道癌

キーワード：食道癌 食道癌細胞株 siRNA Rad51 CDK4/6阻害薬 Palbociclib

1. 研究開始当初の背景

白金製剤や放射線治療はがん細胞の DNA2 本鎖切断によりアポトーシスを誘導することにより、殺細胞性効果を発揮する。Rad51 は相同組換え修復経路において、相同鎖の検索機能を有し、DNA 損傷断端の 1 本鎖に結合して相同組換え修復が進行する。我々は術前化学放射線療法を施行された食道扁平上皮癌において Rad51 蛋白を過剰発現している症例は予後不良であり、化学放射線療法に抵抗性であることを報告した (Nakanoko T. Ann Surg Oncol. 2014)。

Rad51 蛋白を過剰発現している食道扁平上皮癌症例では、白金製剤や放射線治療による DNA2 本鎖切断に対して相同組換え修復が活性化しており、治療抵抗性を獲得していることが示唆された。

E2F1 は食道扁平上皮癌において遺伝子異常頻度の高い Cyclin D1(CCND1)や Rb との相互作用を示す E2F1 は Rad51 の転写因子でもあることに着目し、CDK4/6-Cyclin D1-E2F1/Rb 経路を抑制することで Rad51 発現が低下し、化学放射線療法の感受性が向上するとの仮説を設定した。

2. 研究の目的

食道扁平上皮癌の化学放射線療法感受性に関係する Rad51 発現を中心として相互組換え修復機構と ERBB4 遺伝子異常との因果関係を観察し、抗 ErbB4 抗体薬による治療感受性の改善効果を検討する。

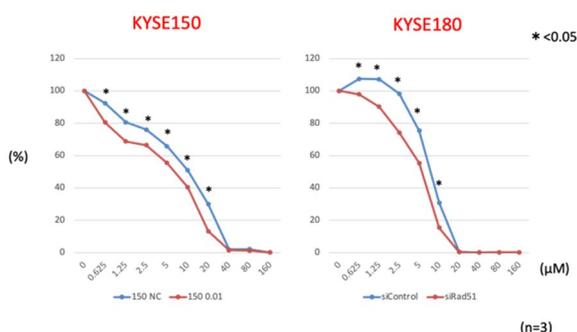
3. 研究の方法

- 食道扁平上皮癌由来の癌細胞株において、Rad51発現レベルを含む組換え修復機構に関連する因子の発現プロファイルと化学療法および放射線療法の感受性・抵抗性との関連を明らかにする。
- RAD51発現と相関が示唆される分子や遺伝子変異を確認し、RAD51の蛋白発現量の変化と化学放射線治療抵抗性の変化を観察する。

4. 研究成果

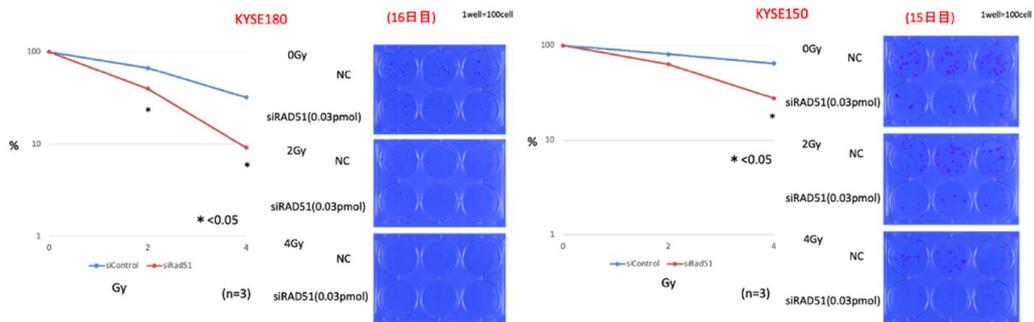
- 食道癌細胞株における RAD51 蛋白発現を Western blotting にて評価し、RAD51 低発現株として KYSE70 と TE5 を、RAD51 高発現株として KYSE150 と KYSE180 を同定した。RAD51 発現を抑制する siRNA を作成し、RAD51 高発現株である KYSE150 および KYSE180 に対して RAD51 の knock down 株では、control 株に比較して有意にシスプラチンへの感受性が改善されていることが確認できた (図 1)。

図1. RAD51発現抑制によるシスプラチン感受性の改善



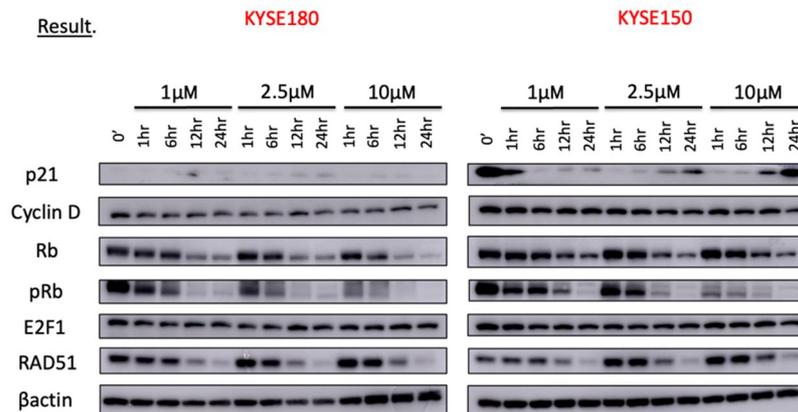
- 2) 食道癌細胞株における siRNA による Rad51 発現の抑制により放射線への感受性が改善することが確認できた (図 2)。

図2. RAD51発現抑制による放射線感受性の改善



- 3) Rad51 のプロモーター領域に結合する因子のひとつである E2F1 に着目し、E2F1 蛋白発現の調整因子である CDK4/6 阻害薬の Palbociclib を細胞株に投与することで、RAD51 蛋白発現が低下することを確認した (図 3)。

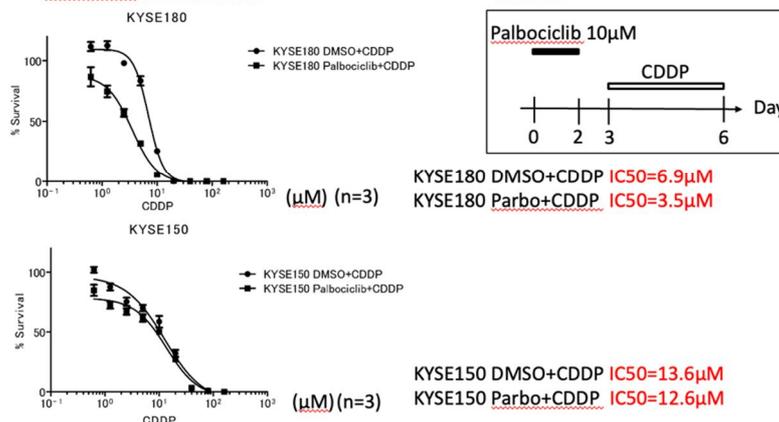
図3. Palbociclib投与による細胞周期蛋白およびRAD51の変化



- 4) Rad51 高発現株で Palbociclib を投与することでシスプラチンへの感受性が向上することを確認した (図 4)。

図4. Palbociclib投与下のシスプラチン感受性試験

条件: Palbociclib(10 μM)2日間投与し、96wellへ蒔き直し。24時間free後にCDDP3日間投与



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Kudou K, Saeki H, Nakashima Y, Kimura Y, Oki E, Mori M, Shimokawa M, Kakeji Y, Toh Y, Doki Y, Matsubara H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinical outcomes of surgical resection for recurrent lesion after curative esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: a nationwide, large-scale retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 57～68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-021-00878-2	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 Saeki H, Jogo T, Kawazoe T, Kamori T, Nakaji Y, Zaito Y, Fujiwara M, Baba Y, Nakamura T, Iwata N, Egashira A, Nakanoko T, Morita M, Tanaka Y, Kimura Y, Shibata T, Nakashima Y, Emi Y, Makiyama A, Oki E, Tokunaga S, Shimokawa M, Mori M, KSCC	4. 巻 275
2. 論文標題 RAD51 Expression as a Biomarker to Predict Efficacy of Preoperative Therapy and Survival for Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 692～699
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SLA.00000000000003975	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 Shin Y, Nakashima Y, Yamamoto M, Shiokawa K, Fujimoto Y, Nakanoko T, Uehara H, Sugiyama M, Ota M, Onishi E, Matsumoto Y, Shimagaki T, Mano Y, Sugimachi K, Morita M, Toh Y,	4. 巻 6
2. 論文標題 Nonocclusive Mesenteric Ischemia after Introduction of Chemotherapy for Esophageal Cancer: Report of Two Cases and Review of the Literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Case Rep, an open access journal	6. 最初と最後の頁 699
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 Kudou K, Nakashima Y, Haruta Y, Nambara S, Tsuda Y, Kusumoto E, Ando K, Kimura Y, Hashimoto K, Yoshinaga K, Saeki H, Oki E, Sakaguchi Y, Kusumoto T, Ikejiri K, Shimokawa M, Mori M	4. 巻 4
2. 論文標題 Comparison of Inflammation-Based Prognostic Scores Associated with the Prognostic Impact of Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction and Upper Gastric Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 2059-2067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-020-08821-y.	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 Nakanoko T, Morita M, Nakashima Y, Ota M, Ikebe M, Yamamoto M, Booka E, Takeuchi H, Kitagawa Y, Matsubara H, Doki Y, Toh Y.	4. 巻 1
2. 論文標題 Nationwide survey of the follow-up practices for patients with esophageal carcinoma after radical treatment: historical changes and future perspectives in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Esophagus.	6. 最初と最後の頁 69-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-021-00869-3.	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 Tanaka Y, Takeuchi H, Nakashima Y, Nagano H, Ueno T, Tomizuka K, Morita S, Emi Y, Hamai Y, Hihara J, Saeki H, Oki E, Kunisaki C, Otsuji E, Baba H, Matsubara H, Maehara Y, Kitagawa Y, Yoshida K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Effects of an elemental diet to reduce adverse events in patients with esophageal cancer receiving docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil: a phase III randomized controlled trial-EPOC 2 (JFMC49-1601-C5).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESMO Open.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esmoop.2021.100277.	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 Nakashima Y, Saeki H, Hu Q, Tsuda Y, Zaitzu Y, Hisamatsu Y, Ando K, Kimura Y, Oki E, Mori M.	4. 巻 230
2. 論文標題 Changing the Dissectable Layer: Novel Thoracoscopic Esophagectomy Method for Lymphadenectomy along the Left Recurrent Laryngeal Nerve.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Coll Surg.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamcollsurg.2019.10.013.	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 Nakashima Y, Mori M.	4. 巻 27
2. 論文標題 ASO Author Reflections: Significance of Skeletal Muscle Loss After Esophagectomy for Esophageal Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-08010-6.	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 Nakashima Y, Saeki H, Hu Q, Tsuda Y, Zaitzu Y, Hisamatsu Y, Ando K, Kimura Y, Oki E, Mori M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Skeletal Muscle Loss After Esophagectomy Is an Independent Risk Factor for Patients with Esophageal Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 492-498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07850-6.	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 Yuki S, Shinozaki K, Kashiwada T, Kusumoto T, Iwatsuki M, Satake H, Kobayashi K, Esaki T, Nakashima Y, Kawanaka H, Emi Y, Komatsu Y, Shimokawa M, Makiyama A, Saeki H, Oki E, Baba H, Mori M.	4. 巻 85
2. 論文標題 Multicenter phase II study of SOX plus trastuzumab for patients with HER2+ metastatic or recurrent gastric cancer: KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS 1501B.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 217-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-019-03991-3.	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中島雄一郎、永井太一朗、塩川桂一、進勇輝、岩永彩子、藤本禎明、財津瑛子、杉山雅彦、山本学、森田勝、藤也寸志
2. 発表標題 EORTC QLO C-30とOES18の治療方針決定ツールとしての意義
3. 学会等名 第30回日本消化器関連学会週間JDDW2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島雄一郎、西嶋智洋、塩川桂一、進勇輝、藤本禎明、上原英雄、杉山雅彦、山本学、森田勝、藤也寸志
2. 発表標題 75歳以上のcStage / 食道癌に対する術前治療導入例の治療成績
3. 学会等名 第76回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島雄一郎、西嶋智洋、進勇輝、塩川桂一、藤本禎明、上原英雄、杉山雅彦、山本学、森田勝、藤也寸志
2. 発表標題 フレイル食道癌症例に対する高齢者総合機能評価を用いた治療方針の決定と対策
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島雄一郎、塩川桂一、進勇輝、藤本禎明、上原英雄、杉山雅彦、山本学、森田勝、藤也寸志
2. 発表標題 局所進行食道癌に対する導入療法後の気管浸潤の評価と検討
3. 学会等名 第72回日本気管食道科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島雄一郎、塩川桂一、進勇輝、中ノ子智徳、杉山雅彦、上原英雄、太田光彦、森田勝、森正樹、藤也寸志
2. 発表標題 食道癌に対する開胸手術と胸腔鏡手術の長期成績への影響に関する後方視的検討
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島雄一郎、西嶋智洋、塩川桂一、進勇輝、中ノ子智徳、上原英雄、杉山雅彦、太田光彦、森田勝、藤也寸志
2. 発表標題 食道癌症例に対する高齢者総合機能評価の取り組みと治療方針決定への影響に関する検討
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島雄一郎、塩川桂一、進勇輝、藤本禎明、上原英雄、杉山雅彦、山本学、森田勝、藤也寸志
2. 発表標題 食道癌に対する食道亜全摘術後の長期成績における胸腔鏡と開胸アプローチの比較
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島雄一郎、進勇輝、中ノ子智徳、上原英雄、杉山雅彦、太田光彦、森田勝、藤也寸志
2. 発表標題 再建経路（胸骨後経路と後縦隔経路）による食道癌術後の栄養学的指標の変化
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島 雄一郎、蓮田 博文、栗山 直剛、古賀 直道、酒井 陽玄、宮下 優、松岡 弘也、藤本 禎明、家守 智大、野中 謙太郎、春田 泰宏、胡 慶江、財津 瑛子、津田 康雄、久松 雄一、安藤 幸滋、木村 和恵、沖 英次、森 正樹
2. 発表標題 微細解剖に基づく剥離層の乗り換えを意識した左上縦隔郭清の工夫
3. 学会等名 第120回日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井 陽玄、中島 雄一郎、蓮田 博文、栗山 直剛、古賀 直道、宮下 優、家守 智大、野中 謙太郎、春田 泰宏、藤本 禎明、松岡 弘也、胡 慶江、財津 瑛子、津田 康雄、久松 雄一、安藤 幸滋、木村 和恵、沖 英次、森 正樹
2. 発表標題 食道扁平上皮癌先進部におけるDesmoplastic Reactionの意義
3. 学会等名 第120回日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 春田泰宏, 中島雄一郎, 池田哲夫, 蓮田博文, 古賀直道, 宮下優, 酒井陽玄, 家守智大, 栗山直剛, 野中謙太郎, 藤本禎明, 松岡弘也, 胡慶江, 津田康雄, 久松 雄一, 安藤幸滋, 木村和恵, 沖英次, 森正樹.
2. 発表標題 食道切除再建術における組織血流カメラによる胃管血流評価の有用性の検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島雄一郎, 胡慶江, 財津瑛子, 津田康雄, 久松雄一, 安藤幸滋, 木村和恵, 沖英次, 森正樹.
2. 発表標題 左反回神経麻痺の防止と郭清精度の向上を目指して定型化した胸腔鏡下左上縦隔リンパ節郭清手技
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島雄一郎, 胡慶江, 財津瑛子, 津田康雄, 久松雄一, 安藤幸滋, 木村和恵, 沖英次, 森正樹.
2. 発表標題 左反回神経麻痺の防止と郭清精度の向上を目指して定型化した胸腔鏡下左上縦隔リンパ節郭清手技
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会
4. 発表年 2020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	安藤 幸滋 (Ando Kouji) (20608864)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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	沖 英次 (Okii Eiji) (70380392)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

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