

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08728

研究課題名（和文）重粒子線による代償性肝肥大を利用した肝腫瘍に対する新たな集学的治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel multidisciplinary treatment approach for liver tumors utilizing compensatory liver hypertrophy induced by carbon-ion radiotherapy

研究代表者

渋谷 圭（Shibuya, Kei）

群馬大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：50511490

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：ラットを用いたin vivoモデルにて部分肝照射はPVEと同様に非照射領域の代償性肝肥大を引き起こすこと、代償性肝肥大の機序として肝細胞分裂の増加が寄与していることが示された。部分肝照射後12週での血液生化学的検査では明らかな肝機能の悪化を認めず、代償性肝肥大は肝予備能の維持に寄与していることが示唆された。臨床例での検討では、重粒子線治療の肝細胞障害の閾値は肝予備能が保たれている場合、X線よりもかなり高いレベルにあることが示され、治療時の肝機能温存における優位性が示唆された。一方で、代償性肝肥大については予想に反して閾値線量を超える照射領域と肝肥大の間に明らかな相関は確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重粒子線治療を含む放射線治療が有意な代償性肝肥大を引き起こすことが確認され、代償性肝肥大と強力な抗腫瘍効果を併せ持つ新たな術前治療としての可能性が示された。臨床例の検討により、重粒子線照射による肝細胞障害の閾値が古典的な生物学的効果比から算出されるレベルよりも高かったことから、重粒子線治療が生物学的にも肝機能の温存に有利である可能性が示唆された。重粒子線治療と切除を組み合わせた集学的治療につながる知見となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In an in vivo rat model, partial liver irradiation induced compensatory liver hypertrophy in non-irradiated lobes, similar to portal vein embolization (PVE). Increased hepatocyte proliferation contributed to the mechanism of compensatory hypertrophy. Blood biochemistry tests 12 weeks post-irradiation showed no clear deterioration of liver function, suggesting compensatory hypertrophy helps maintain liver functional reserve. Clinical studies indicated the threshold for hepatocyte damage from carbon ion beams is much higher than X-rays when liver function is preserved, implying superiority in conserving liver function during treatment. However, contrary to expectations, no clear correlation was found between the irradiated area exceeding the threshold dose and liver hypertrophy.

研究分野：放射線医学

キーワード：肝腫瘍 放射線治療 粒子線治療 代償性肝肥大 集学的治療

1. 研究開始当初の背景

肝切除は肝腫瘍に対して最も根治性の高い治療手段であるが、術後の予測残肝容積の不足により切除を断念せざるを得ないことがある。残肝容積の増大を目的として門脈塞栓術 (Portal vein Embolization: PVE) が行われるが、待機期間中の腫瘍増大や代償性肝肥大の不足のために切除を断念せざるを得ないことも多い。重粒子線治療はその優れた線量分布特性により健側葉を温存できるため、PVE と同様に健側葉の肥大が期待できる。加えて重粒子線自体に強力な抗腫瘍効果があるため、待機期間中の腫瘍増大の懸念はなく、切除を行わない場合でも治療自体による予後延長効果が期待でき、あらたな集学的治療の選択肢になる可能性がある。開腹下肝照射モデルと画像解析の手法を用いて重粒子線照射後の肝容積・機能の変化を明らかにし、既存治療の欠点を克服する新たな集学的治療の開発へつなげることを目的として本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究課題は以下の問いに答えることを目的として研究を行った。

1. 重粒子線照射は PVE と同様に非照射領域の代償性肝肥大を引き起こすか。
2. 重粒子線照射による非照射領域の代償性肝肥大は肝予備能の維持に寄与するか。
3. 重粒子線治療による代償性肝肥大は PVE と同様に術前治療に応用できる可能性があるか。

3. 研究の方法

a) 動物実験による肝部分照射後の代償性肝肥大の比較

当施設で確立した開腹下肝照射モデル (Imaeda M, J Radiat Res. 2014) を使用し、7 週齢の雄の Wister rat の背側肝葉を遮蔽し全肝容積の約 70% を占める腹側肝葉のみに X 線あるいは炭素イオン線を照射した。全身麻酔下にて開腹し、遮蔽は肝の腹側葉と背側葉の間に遮蔽板を挿入して行った。上腹部以外も遮蔽し、X 線では腹側肝葉に直接 60 Gy を照射し、炭素イオン線の場合には自作のボラスを追加し、拡大 Bragg ピーク中心で 60 Gy (物理線量) を照射した。照射後に閉創し、照射前と照射後 1, 4, 8, 12 週目に肝葉重量/体重比の測定、血液検査、肝組織のサンプリングを行った。腹側、背側肝葉の双方で病理組織学的所見 (肝細胞数、細胞面積、アポトーシス・壊死の割合、肝中心静脈閉塞の有無) を確認し、肝組織再生に関連するメディエータ (Ki-67, HGF)、肝細胞機能に関わるトランスポータ (OATP1) の発現を免疫組織学的検査により確認した。代償性肝肥大が実際に肝機能の維持に寄与しているかどうかを血液学的検査 (ビリルビン、アルブミン、プレアルブミン、AST、ALT、ALP) により確認した。

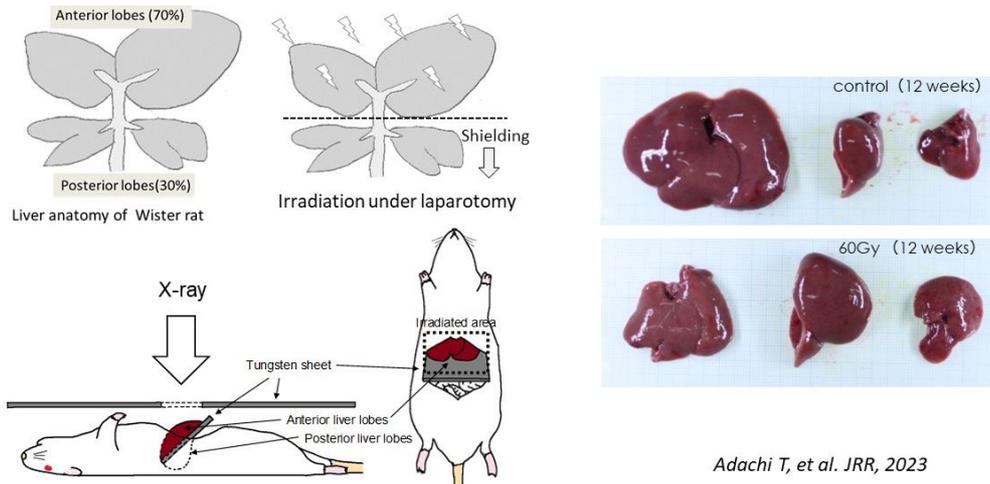
b) 臨床例での重粒子線による代償性肝肥大の確認

重粒子線による代償性肥大を利用した集学的治療法の可能性を臨床的に確認する上で、代償性肝肥大を引き起こす肝細胞障害の閾値となる線量を探索するため、EOB-MRI を用いて炭素イオン線による放射線肝障害の閾値線量の推定を行った。この手法で算出した肝細胞障害の閾値線量から、閾値線量を超える領域の体積を算出した。計測誤差の少ない対象として右葉病変に対する照射後の外側区 (非照射領域) の体積変化率を画像解析ソフト (SYNAPSE VINCENT および MIM maestro) を用いて算出、肝細胞障害領域の体積との相関を検討した。

4. 研究成果

昨年度までに実施したラットにおける肝臓部分照射後の非照射肝葉の代償性肥大についての研究について、結果を論文として発表した (Adachi T, Shibuya K, et al. J Radiat Res. 2023)。開腹手術下で前肝葉に 60Gy の X 線を照射したところ、腹側葉は進行性に萎縮し、背側葉の肥大が見られた (図 1)。

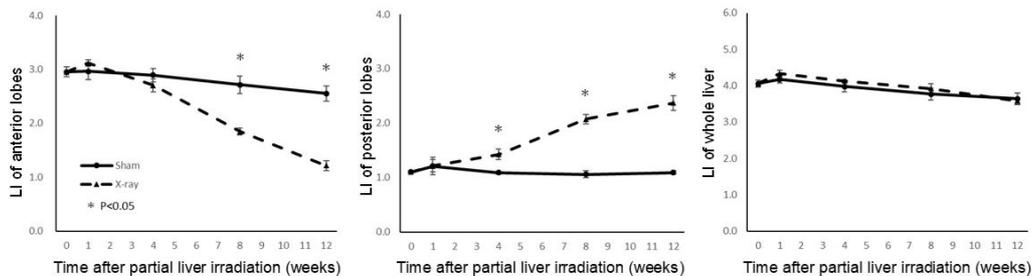
(図 1)



Adachi T, et al. JRR, 2023

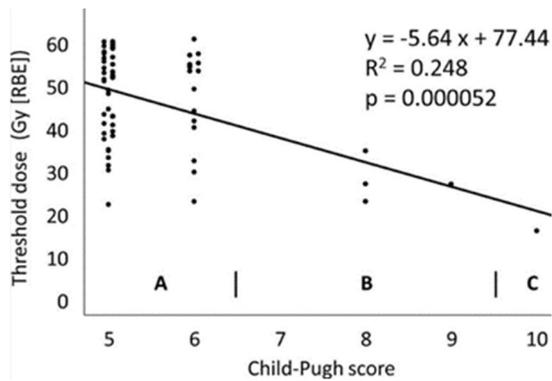
X線照射群の腹側葉で肝細胞変性と消失が観察され、照射8週後に有意な線維化が発生した。照射後、腹側葉のKi-67陽性細胞の割合は早期に著しく減少したが、背側葉の陽性細胞の割合は増加し、照射4週後にピークに達した($p < 0.05$)。腫瘍壊死因子TNFの発現増加は、X線照射群の腹側葉のみで照射後1週と4週に観察された。これらの結果より、部分肝照射は、非照射葉の代償性肥大を引き起こし、部分肝照射後の肝肥大は肝細胞分裂の増加によるものであることが示唆された。血液学的検査(ビリルビン、アルブミン、プレアルブミン、AST、ALT、ALP)では一部が一過性の低下を示したが、12週までにほぼ回復した。ほぼ同様の条件でのPVEモデルの先行研究(Kovacs T. et al., Scientific reports 2017)と比較すると、放射線治療による代償性肝腫大はより遅いタイミングで発生していたが、照射後12週でPVEモデルとほぼ同等のレベルまで達していた。重粒子線での予備的実験ではX線よりも強く代償性肝肥大が誘発される傾向が見られており、X線とはことなる反応を示す可能性が示唆された。

(図2:照射前後での liver lobes/body weight ratio: Liver Index(LI))



臨床例での検討に関しては、肝細胞特異性造影剤を使用した治療後の肝EOB-MRI肝細胞相の画像と治療計画画像のfusion(変形レジストレーション)により、炭素イオン線照射における肝細胞障害の閾値の推定を行った(Ebara M, Shibuya K, et. al, Adv Radiat Oncol. 2021)。Child-Pugh Aの炭素イオン線の肝細胞障害の閾値線量の中央値は51.8Gy(RBE)、Child-Pugh Bでは27.0Gy(RBE)となり、これはこれまで報告されているX線での閾値線量(Child-Pugh A:30.5 Gy、B:25.2 Gy)と比べて、Child-Pugh Aにおいて高い結果となる一方、Child-Pugh Bにおいてはほぼ同等であった(図3)。これは想定外ではあったが重要な知見であり、Child-Pugh Aにおける重粒子線治療はX線治療と比較して物理的な線量分布上のメリットに加えて、生物学的にも肝機能の温存に優位性がある可能性が示唆された。

(図3)



この閾値線量を用いて、Child Pugh 分類 A の症例において閾値線量を超える領域の体積を算出した。計測誤差の少ない対象として右葉病変に対する照射後の外側区の体積変化率を算出、相関を検討したが、想定とは異なりコホート全体では閾値線量を超える照射域の体積と肥大の程度に明らかな相関は見られなかった。これらの結果を踏まえて今後代償性肝肥大に影響する臨床的な因子について検討をすすめていく予定である。

結語

本研究により、in vivo モデルにて肝部分照射が代償性肝肥大を引き起こすこと、代償性肝肥大のメカニズムとして肝細胞分裂の増加が関与していることが確認された。肝細胞肥大の程度は同条件での PVE モデルに近いレベルにまで到達しており、適切な条件下では部分肝照射は PVE の代替となり得る可能性が示唆された。臨床例での検討では、重粒子線治療の肝細胞障害の閾値 Child-Pugh 分類 A では X 線よりもかなり高く、治療時の肝機能温存における優位性が示唆された。一方で、代償性肝肥大については閾値線量を超える照射領域と肝肥大の間に明らかな相関は確認できず、患者背景や代償性肝肥大に影響する他の因子も考慮したより詳細な検討が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ebara Masashi, Shibuya Kei, Shimada Hirofumi, Kawashima Motohiro, Hirasawa Hiromi, Taketomi-Takahashi Ayako, Ohno Tatsuya, Tsushima Yoshito	4. 巻 6
2. 論文標題 Evaluation of Threshold Dose of Damaged Hepatic Tissue After Carbon-Ion Radiation Therapy Using Gd-EOB-DTPA?Enhanced Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 100775 ~ 100775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.adro.2021.100775	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 Adachi Takuya, Yoshida Yukari, Shibuya Kei, Sato Ken, Yamazaki Yuichi, Kakizaki Satoru, Uraoka Toshio, Takahashi Akihisa	4. 巻 64
2. 論文標題 Partial liver irradiation in rats induces the hypertrophy of nonirradiated liver lobes through hepatocyte proliferation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 693 ~ 701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrad051	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 Tomizawa Kento, Shibuya Kei, Shiba Shintaro, Okazaki Shohei, Miyasaka Yuhei, Oishi Masafumi, Okamoto Masahiko, Ohno Tatsuya	4. 巻 116
2. 論文標題 Repeated Carbon-Ion Radiation Therapy for Intrahepatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Oncology*Biophysics	6. 最初と最後の頁 1100 ~ 1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2023.02.036	査読の有無 無
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 Shibuya Kei, Katoh Hiroyuki, Koyama Yoshinori, Shiba Shintaro, Okamoto Masahiko, Okazaki Shohei, Araki Kenichiro, Kakizaki Satoru, Shirabe Ken, Ohno Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy and Safety of 4 Fractions of Carbon-Ion Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 61 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520277	査読の有無 無
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19件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 肝癌に対する炭素イオン線治療
3. 学会等名 第57回日本肝癌研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渋谷 圭、若月 優、寺嶋 千貴、戸山 真吾、加藤 弘之、鈴木 修、辻 比呂志、大野 達也
2. 発表標題 肝細胞癌に対する重粒子線治療：統一治療方針による多施設レジストリデータの解析
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 局所進行肝癌に対する重粒子線治療の役割
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 粒子線治療の適応拡大に向けて肝細胞癌・肝内胆管癌
3. 学会等名 粒子線治療臨床研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渋谷 圭、若月 優、寺嶋 千貴、戸山 真吾、加藤 弘之、鈴木 修、辻 比呂志、大野 達也
2. 発表標題 肝内胆管癌に対する重粒子線治療 統一治療方針による粒子線レジストリデータの解析
3. 学会等名 第58回日本肝癌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kei Shibuya, Yoshihito Sekiguchi, Daijiro Kobayashi, Yuhei Miyasaka, Masahiko Okamoto, Tatsuya Ohno
2. 発表標題 Carbon Ion Radiation Therapy as a Local Salvage Treatment for Recurrent or Residual Hepatocellular Carcinoma Following Transarterial Chemoembolization
3. 学会等名 The Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Shibuya
2. 発表標題 Casae study 3: Locally Advanced Liver Cancer
3. 学会等名 International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Shibuya
2. 発表標題 Liver Cancer
3. 学会等名 International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Shibuya
2. 発表標題 Liver Cancer
3. 学会等名 International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 BCLC Stage Aの治療法は？切除 vs. 焼灼 vs. 粒子線
3. 学会等名 JDDW2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 関口慶仁、渋谷圭、友金佐光、宮坂勇平、小林大二郎、岡本雅彦、大野達也
2. 発表標題 TACE後の残存・再発病変に対する 重粒子線治療
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村 翠、渋谷 圭、友金 佐光、大田 哲愛、 宮坂 勇平、小林 大二郎、岡本 雅彦、大野 達也
2. 発表標題 胆管癌の術後再発に対する重粒子線治療の有用性の検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷圭、関口慶仁、渋谷圭、宮坂勇平、小林大二郎、岡本雅彦、大野達也
2. 発表標題 TACE後の残存・再発病変に対する重粒子線治療
3. 学会等名 第59回日本肝癌研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 肝臓癌のSRとレジストリ解析
3. 学会等名 日本量子医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 BCLC Stage Aの治療法は？切除 vs. 焼灼 vs. 粒子線
3. 学会等名 JDDW2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 TACE後の残存・再発病変に対する重粒子線治療
3. 学会等名 肝癌研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 肝臓癌のSRとレジストリ解析
3. 学会等名 日本量子医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷 圭
2. 発表標題 肝癌・肝内胆管癌のエビデンス
3. 学会等名 癌治療学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Shibuya
2. 発表標題 Liver Cancer
3. 学会等名 International Training Course on Carbon-ion Radiotherapy 2023（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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