

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：14501  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究機関：2011-2012  
 課題番号：23791426  
 研究課題名（和文）：放射線抵抗性腫瘍におけるNF- $\kappa$ B活性化の意義とその臨床応用に向けての研究  
 研究課題名（英文）：Study for the Impact of Nuclear Factor- $\kappa$ B Expression in the radiosresitant Tumors  
 研究代表者  
 吉田 賢史(YOSHIDA KENJI)  
 神戸大学・医学部附属病院・特命講師  
 研究者番号：80351906

研究成果の概要（和文）：放射線抵抗性腫瘍におけるNF- $\kappa$ B発現の影響について検討した。早期喉頭癌における免疫染色を用いた検討では、再発群における発現率の有意な上昇を認め、また局所制御率では発現陽性群が有意に悪かったという結果を得た。また、再発腫瘍においては発現率の上昇に加え発現の増強も認めた。故にNF- $\kappa$ B発現は放射線抵抗性に関する有効なマーカーとなり得ると考えられた。今回の検討では早期喉頭癌に加え、子宮頸癌、前立腺癌、悪性膠芽腫等、多岐にわたる腫瘍において検体を集積しつつあり、今後結果の解析を行っていく予定としている。

研究成果の概要（英文）：We have analyzed the impact of NF- $\kappa$ B expression in the radioresistant tumors. In the immunohistochemistry for early stage laryngeal cancer, the rate of NF- $\kappa$ B expression in the recurrent group elevated significantly comparing to that of non-recurrent group. Local control rate was also significantly worse in the NF- $\kappa$ B positive group comparing to that of the NF- $\kappa$ B negative group. Moreover, in the recurrent tumors, the rate of NF- $\kappa$ B expression elevated and the degree of NF- $\kappa$ B expression was enhanced. Therefore, NF- $\kappa$ B considered as a novel marker of radioresistance. In this study, we have been accumulating the specimens of cervical cancer, prostate cancer, and glioblastoma in addition to early stage laryngeal cancer and we are going to analyze the results from the study.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,00	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：放射線治療学、NF- $\kappa$ B

## 1. 研究開始当初の背景

癌の根治的治療における放射線治療の役割は近年飛躍的に高まっている。それに伴う技術的な進歩も目覚ましく、安全に高線量を照射することが可能となりつつある。加えて化学療法を中心とした併用療法により、これまで治癒し得なかった進行癌に対する治療成績も向上している。しかし、それに対して早期喉頭癌のように従来から放射線治療で根治が図られてきた腫瘍の治療成績はプラト

ーに達しており、10%前後は放射線抵抗性であると考えられている。同様なことは前立腺癌や子宮頸癌などの線放射治療が積極的に行われる癌に対しても言える。この現状を打開し更なる治療成績の向上を図るには単に線量の増加を図るだけでなく、腫瘍の生物学的な側面からの検討が非常に重要である。そのような背景から我々は炎症や発癌に広く関与するとされる Nuclear factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)に着目し、既に早期喉頭癌において研究を行っ

てきた。今回はそれをさらに発展させる形で幅広い癌腫において NF-κB 活性化と放射線抵抗性の関係を調査する。

## 2. 研究の目的

我々は放射線治療が施行された早期喉頭癌における NF-κB の発現について研究を行ってきた。今回の研究ではそれを発展させる形で、前立腺癌、子宮頸癌、さらには放射線抵抗性腫瘍の代表である悪性膠芽腫についても検討を行い、NF-κB 発現と放射線抵抗性との関係についてより深く追求し、同時に細胞 (In vivo)、動物レベル (In vitro) での実験を行ってゆく。そして最終的に臨床応用に結びつけることを目的とする。

## 3. 研究の方法

A. 複数の癌腫における NF-κB の放射線抵抗性予測因子としての有効性の検討、

B. 再発腫瘍における NF-κB の活性化増強についての検討、及び

C. 放射線治療における NF-κB 阻害剤の臨床応用の可能性についての検討 (In vivo / In vitro)

初年度：A、B が中心となる。まず組織検体を収集し、これらに対して免疫染色を行い、NF-κB 発現の有無を検討する。再発群、非再発群における発現率の差を見る。A においては再発群、非再発群間での発現率の差異を統計学的に検討し、B においては再発前後を比べて発現の増強の有無についても検討する。検体は各癌腫につき 50 以上、最大で 100 例前後の検討を行う予定としている。免疫染色には当施設の病理部に協力を要請する。初年度で検体の収集～免疫染色の施行を施行し、それらのデータの解析を行う。

次年度：C が中心となる。細胞は当実験室で所有するヒト大腸癌細胞放射線抵抗性株その他を使用する。動物はヌードマウスを用いる。その後総合的なデータの解析を行う予定である。これらの結果をもとに最終的に臨床応用へ結びつけることが本実験の目標である。

## 4. 研究成果

早期喉頭癌における結果を表 1 に示す。

105 例に関して免疫染色を用い NF-κB、bcl-2、EGFR 発現に関する検討を行ったところ、NF-κB のみが放射線抵抗性腫瘍において有意に高い確率で発現していた。

また、NF-κB 発現の有無でグループ化し、放射線治療後の 5 年の局所制御率を求めたところ、発現陰性群で 81%であったのに対して、発現陽性群では 46%と、陽性群で有意に悪かった。bcl-2、EGFR においても同様の検討を行ったが有意差は認めなかった (図 1)。

	Resistant (n = 35)	Sensitive (n = 70)	<i>p</i>
<b>NF-κB</b>			
<b>Positive</b>	27	35	<b>.01</b>
<b>Negative</b>	8	35	
<b>Bcl-2</b>			
Positive	31	62	.75
Negative	4	8	
<b>EGFR</b>			
Positive	28	50	.48
Negative	7	20	

表 1

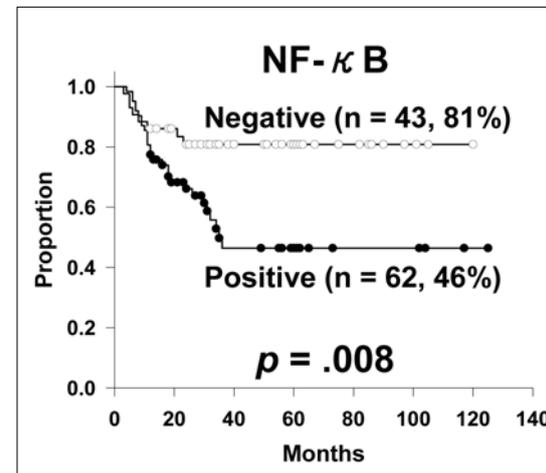


図 1

再発例は 29 例収集が可能であり、その内 26 例で NF-κB 陽性であった。また 29 例中 23 例で発現が増強していた。また、表 3 に示すように治療前 (n=105) との比較では、有意に再発群での陽性率が高かった (表 2)。

表 2

	NF-κB expression		<i>p</i>
	Positive	Negative	
Pretreatment (n = 105)	62	43	<b>.004</b>
Recurrent (n = 29)	26	3	

現在我々は子宮頸癌、前立腺癌、悪性膠芽腫、及び早期の下咽頭癌の症例を集積し、これらについて同様の解析を施行する予定としている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. **Yoshida K.**, Sasaki R, Nishimura H, Miyawaki D, Kawabe T, Okamoto Y, Nakabayashi K, Yoshida S, Sugimura K. Radiotherapy for Japanese elderly patients with cervical cancer: preliminary survival outcomes and evaluation of treatment-related toxicity. Arch Gynecol Obstet. 2011 Oct; 284(4): 1007-14. 査読有
2. Nishimura H, Sasaki R, **Yoshida K.** Radiotherapy for Stage I or II hypopharyngeal carcinoma. J Radiat Res. 2012 Nov 1;53(6):892-9. doi: 10.1093/jrr/rrs044. Epub 2012 Sep 17. 査読有
3. Uehara K, Nishimura H, **Yoshida K.**, Sasaki R. Patterns of failure after multimodal treatments for high-grade glioma: effectiveness of MIB-1 labeling index. RadiatOncol. 2012 Jun 26;7:104. 査読有
4. Hashimoto N, Sasaki R, Nishimura H, **Yoshida K.** Long-term outcome and patterns of failure in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. Int J RadiatOncolBiol Phys. 2012 Mar 15; 82(4): 1509-14. Epub 2011 Jun 12. 査読有

5. Ishihara T, **Yoshida K.**, Sasaki R. Long-term outcome of hypofractionated radiotherapy to the whole breast of Japanese women after breast-conserving surgery. Breast Cancer. 2012 Feb 22, Epub ahead of print, DOI:10.1007/s12282-012-0345-2 査読有

6. Nishimura H, Sasaki R, **Yoshida K.** Post-operative radiation therapy for locally advanced hypopharyngeal carcinoma. Japanese Journal of Head and Neck Cancer. 2011;37(1):62-66, Japanese. 査読有

[学会発表] (海外のみ計 11 件)

1. **Yoshida K.**, Sasaki R. Radiotherapy for Japanese Elderly Patients with Cervical Cancer. ECR 2013, 2013.3.7-11, Vienna, Austria.
2. **Yoshida K.**, Sasaki R. Radiation Therapy for Brainstem Gliomas in Children and Adults. AOCR 2012, 2012.8.30-9.2, Sydney, Australia.
3. **Yoshida K.**, Sasaki R. Radiation Therapy for Brainstem Gliomas in Children and Adults. ASTRO 2011, 2011.10.2-6, Miami Beach, USA.

[図書] (計 3 件)

1. **Yoshida K.**, Sasaki R, Nishimura H, Miyawaki D, Sugimura K., Cervical Cancer Treatment in Aging Women “*Topics on Cervical cancer with an Advocacy for prevention*” edited by R. Rajamanickam, InTech, 2012, Page 103-114.

2. 猪俣泰典 - 編集、檜林勇、杉村和朗 - 監修『放射線医学 放射線腫瘍学』金芳堂、2012年、吉田賢史・佐々木良平「放射線治療における医療事故防止」、Page 39-43.
  
3. 佐々木良平、丹生健一、鈴木志津枝 - 編集『カラーアトラス 目で見て学ぶ放射線療法の有害反応 多職種チームで実践する治療と患者支援』日本看護協会出版会、2011年、吉田賢史「放射線腫瘍科医」、Page 80-85.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

吉田賢史 (YOSHIDA KENJI)

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：80351096