

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791259

研究課題名(和文) 分子生物学的手法を用いた乳癌テーラーメイド高精度放射線治療の実現に向けた研究

研究課題名(英文) Study for the realization of tailor maid high precision radiotherapy for breast cancer based on molecular biology

研究代表者

木下 留美子 (Kinoshita, Rumiko)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：70507582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：乳房温存療法における再発リスクの評価と再発リスクに応じた照射法の検討を行った。局所再発症例19例の乳房温存術時の検体についてEGFR,HER2,GEP100, AMAP1の免疫染色を施行した。Stepwise regression analysisの結果GEP100とAMAP1が陽性の際は早期に再発していることが示された。高リスク症例を想定しリンパ節領域を含めた治療計画の作成を行った。陽子線によるSpot scanning proton therapy (SSPT)は強度変調放射線治療(IMRT)と比較し、ターゲットに対する線量を損なうことなく肺や心臓といった正常組織の照射線量を低減していた。

研究成果の概要(英文)：Two studies about breast conservation therapy (BCT) were performed. First study was performed to investigate whether the presence of the receptor tyrosine kinase-GEP100-Arf6-AMAP1 pathway correlate with local recurrence (LR) after BCT. Using 19 specimens with LR, immunohistochemical staining of EGFR, HER2, GEP100 and AMAP1 was performed. Strongly positive for both GEP100 and AMAP1 group shows a shorter time to LR after the completion of radiotherapy than the others. This study shows that co-overexpression of GEP100 and AMAP1 protein correlate with rapid LR after BCT. Next, dosimetric comparison study which compare spot scanning proton therapy (SSPT) to intensity modulated radiotherapy (IMRT). Three different planning target volume (PTV) which include affected breast with or without regional lymph node. Dose to PTVs and organ at risks (OARs; ipsilateral lung, heart and contralateral lung) were calculated and compared. The SSPT reduced the dose to OARs with adequate target coverage.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：乳房温存療法 GEP100 局所再発 陽子線治療 領域リンパ節照射 AMAP1 Arf6

1. 研究開始当初の背景

(1) 癌治療の進歩

分子生物学の進歩に伴い癌治療は癌細胞の分子生物学的な性質を調べることで、予後を推定し、化学療法の適否、種類及び特定のレセプターに対する抗体を用いた治療が選択される時代となった。これに対し、放射線治療は高精度放射線治療法を用いることにより時間的・空間的に望みの部位に照射をすることが可能となりつつある。

(2) 早期乳癌に対する全身療法と放射線治療

早期乳癌に対しては乳房温存術と温存乳房に対する術後照射を行う乳房温存療法が標準治療となっている。乳癌は早期であっても再発・転移を起こす事があり、ホルモン療法や化学療法がおこなわれる。2000年以降、遠隔転移と特定の遺伝子発現の関係が明らかになり、臨床の場では乳癌を分子生物学的に異なるサブタイプに分類する研究が進み、化学療法やホルモン療法といった全身療法はサブタイプに応じて行われるようになってきている。

一方、術後の放射線療法は手術時の断端の状況や年齢といった要因によって決定され、分子生物学的な性質は含まれていない。

(3) 乳癌における GEP100/Arf6/AMAP1 経路の役割

Arf6 は GEP100 によって活性化され、活性化された Arf6 は AMAP1 をエフェクターとして利用し GEP100 は EGFR に直接結合する。Arf family は低分子 GTP 結合蛋白でシグナル伝達においてスイッチの役割を果たしている。Arf6 は原形質膜に存在し、エンドサイトーシスや細胞骨格に影響を与える他、E-Cadherin による細胞間接着を阻害し、EMT (epithelial-mesenchymal transition) を促進すると考えられ、乳癌の浸潤・転移に関わる因子として注目されている。

2. 研究の目的

(1) 乳房温存療法において分子生物学的な性質と再発の関係を評価し、局所再発・転移のリスクを推定すること

(2) 再発のリスクに応じた照射線量・照射範囲を設定し、最新の高精度放射線治療を用いたテーラーメイド放射線治療を実現すること

3. 研究の方法

(1) 乳房温存療法後における局所再発と GEP100/Arf6/AMAP1 経路の評価

1988年～2008年に乳房温存療法を施行した483例中、2010年までに20例の局所再発が認められた。

20例中19例の乳房温存術時の未染色標本

から EGFR,HER2、GEP100、AMAP1 の免疫染色を施行し、2人の病理専門医によってスコア化を行った。

免疫染色のスコアと再発時期について Stepwise regression analysis 及び Kaplan-Meier 法で評価を行った。

従来、局所再発に関わるとされてきた年齢、手術時の断端の状態、ホルモンレセプターの発現状況と再発時期について Kaplan-Meier 法で評価を行った。

(2) 再発リスクに応じた放射線治療法の考案

陽子線による乳房温存術後の術後照射の有用性の検討のため、乳房温存術後の症例2例に対して1:温存乳房、2:温存乳房+腋窩リンパ節領域+鎖骨窩リンパ節領域、3:温存乳房+腋窩リンパ節領域+鎖骨窩リンパ節領域+傍胸骨リンパ節領域の3種類の異なる範囲を Clinical target volume (CTV) とし、それぞれに対応する Planning target volume (PTV) を PTV1, PTV2, PTV3 とした。それぞれに対し、陽子線による Spot scanning proton therapy (SSPT) と X 線による Intensity modulated radiotherapy (IMRT) の治療計画を作成した。線量指示は PTV に対し D50%=50Gy とし、患側肺、心臓、対側肺及び対側乳房の線量は可能な限り低減するよう治療計画を行った。PTV 及び正常組織(患側肺、対側肺、対側乳房及び心臓)の線量を Dose volume histogram (DVH) を用いて比較を行った。

4. 研究成果

(1) 乳房温存療法後における局所再発と GEP100/Arf6/AMAP1 経路の評価

Stepwise regression analysis の結果 GEP100 と AMAP1 及びその組み合わせが早期再発と関連している事が示された。

Kaplan-Meier 法で GEP100 と AMAP1 がともに陽性であると早期再発している事が示された (Fig.1)

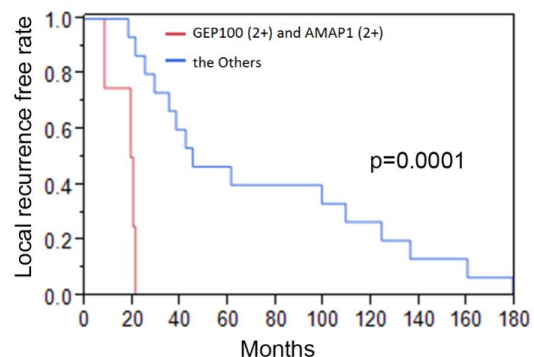


Fig.1 AMAP1 と GEP100 の発現による局所再発までの時間

年齢、断端の状態、ホルモンレセプターの発現状況と局所再発時期に明らかに関連は認められなかった。

(2) 再発リスクに応じた放射線治療法の考案

SSPT, IMRT とともにターゲットに対する処方線量を満たした治療計画の作成が可能であった。

すべてのプランにおいて SSPT は IMRT と比較し、患側肺の線量が低下していた (Fig2)。

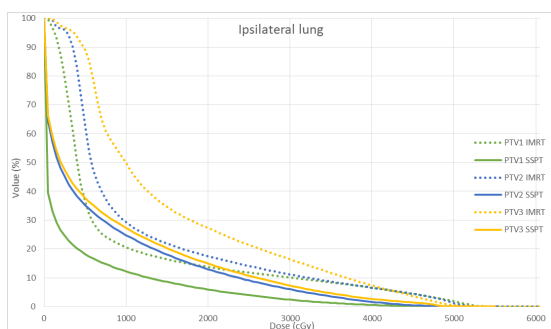


Fig2. 患側肺の Dose Volume Histogram (DVH) 実線が SSPT, 点線が IMRT

同じ照射法同士すなわち SSPT 同士、IMRT 同士を比較した場合、PTV1 に対するプランと比較し PTV2 に対するプランが PTV2 に対するプランと比較し PTV3 に対するプランで患側肺の照射線量が増加していた。

左乳房に対する治療計画では SSPT は IMRT と比較し、心臓の線量が低減されていた。

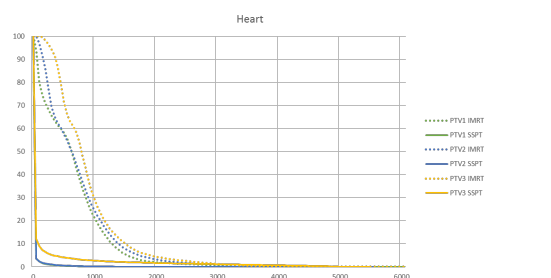


Fig3 左側の症例における心臓の Dose Volume Histogram (DVH) 実線が SSPT, 点線が IMRT

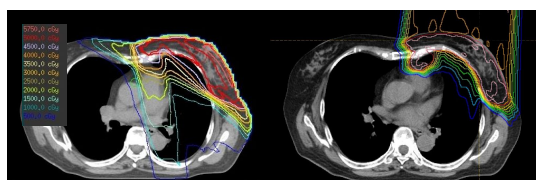


Fig.4 乳房温存療法後に対する領域リンパ節を含めた照射野

本研究により GEP100/Arf6/AMAP1 経路が乳房温存療法後の早期再発に関わっている

ことが示された。

また、再発リスクに応じて領域リンパ節に対する照射を行う際に陽子線による SSPT を用いることで X 線による治療計画と比較し、正常組織の線量低減が可能であり、放射線による肺臓炎や心毒性といった有害事象の低減が期待される。

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 1 件)

Rumiko Kinoshita, Jin-Min Nam, Yoichi M Ito, Kanako C.Hatanaka, Ari Hashimoto, Haruka Handa, Yutaro Otsuka, Shigeru Hashimoto, Yasuhito Onodera, Mitsuchika Hosoda, Shunsuke Onodera, Shinichi Shimizu, Shinya Tanaka, Hiroki Shirato, Misie Tanino, Hisataka Sabe, Co-overexpression of GEP100 and AMAP1 Protein Correlates with Rapid Local Recurrence after Breast Conservative Therapy. PLOS One. 2013 Oct 7;8(10) e76791 査読あり

〔学会発表〕(計 4 件)

Rumiko Kinoshita, Yukiko Nishikawa, Kentaro Nishioka, Takayuki Hashimoto, Shinichi Shimizu, Ryusuke Suzuki, Hiroki Shirato, Analysis of volumetric dose of the lung and the heart for tangential breast irradiation, The 75th Annual meeting of the Japan Radiological Society, 2016. 4.14-17 Pacifico Yokohama (Yokohama, Kanagawa)

Rumiko Kinoshita, Takaaki Yoshimura, Shinichi Shimizu, Yukiko Nishikawa, Takayuki Hashimoto, Taeko Matsuura, Seishin Takao, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato, Is spot scanning proton therapy following breast conservation surgery beneficial?, The 28th annual meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology, 2015.11.19-21, Beisia Culture Hall (Maebashi, Gunma)

Rumiko Kinoshita: Co-overexpression of GEP100 and AMAP1 Protein Correlates with Rapid Local Recurrence after Breast Conservative Therapy, 1st GI-CORE Medical Science and Engineering Symposium (招待講演) 2014.2.23, Sapporo Park Hotel (Sapporo)

Rumiko Kinoshita, Jin-Min Nam, Mitsuchika Hosoda, Kanako C.Kubota, Mishie Tanino, Ari Hashimoto, Yoichi M. Ito, Shinya Tanaka, Hisataka Sabe, Hiroki

Shirato: Co-overexpression Of GEP100 With EGFR Correlates With Early Recurrence After Breast Conservation Therapy (BCT) The 54 th annual meeting of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2012.10.28-31, Boston Convention and Exhibition Center (Boston USA)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木下 留美子 (Rumiko Kinoshita)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：70507582

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

なし

研究者番号：