

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791305

研究課題名(和文)悪性膠芽腫における放射線抵抗性とNF- κ B発現との関連性に関する研究

研究課題名(英文)Evaluation of NF-kappaB as a marker of radioresistance in Glioblastoma

研究代表者

NOR SHAZRINA (NOR, SHAZRINA)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：30610737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：当研究室ではNF- κ Bが放射線抵抗性のマーカーとなることを臨床材料を用いて証明した。本研究ではNF- κ Bを用いて難治性腫瘍である膠芽腫の放射線抵抗性について検討を行った。放射線治療前の検体を用いて免疫染色を行い、NF- κ B発現の有無を確認し、放射線予測因子としての有効性を検討した。また、再発腫瘍群においてもNF- κ B発現が増強されることを免疫染色を用いて確認した。そのほか、EGFRやbcl-2等の分子生物学的マーカーの放射線抵抗性との関係を検討し、NF- κ B発現状況と比較した。さらに物理学的側面からは膠芽腫に対する拡散テンソル解析に基づいた神経線維路追跡放射線治療と組み合わせることを検討する。

研究成果の概要(英文)：We previously reported in a clinical setting that NF-kappaB may be a novel marker for radioresistance. The aim of this study was to evaluate NF-kappaB as a marker of radioresistance in refractory tumors such as glioblastoma and others. Immunohistochemistry was performed using pretreatment biopsy specimen to evaluate the presence of NF-kappaB expression in these tumors. Similar experiments were performed in subgroups of recurrent tumor specimens. The prognostic value of other molecular markers such as EGFR and bcl-2 were also evaluated and compared with NF-kappaB's.

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：放射線科学 放射線腫瘍学 放射線抵抗性 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は小さな腫瘍には様々な高精度化が研究されているが、悪性神経膠腫等の脳腫瘍では大きな腫瘍で発見されることが多く、その微小浸潤の範囲も広いことから照射野を小さく留めることは困難である。悪性膠芽腫は放射線治療を含む集学的治療に抵抗性である場合が多く、予後不良である。放射線治療に関してはこれまで線量の増加などが試みられてきたものの有効性は証明されていない。そこで我々は高度変調放射線治療（IMRT）の開発に代表される物理学的側面からの研究において、悪性膠芽腫の再発形式と関連性が指摘される神経線維束の走行に着目した。これに加えて分子生物学的側面から悪性膠芽腫の放射線抵抗性を解析し、当研究室では早くから発癌に広く関与するとされるNF- Bに注目した。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、悪性膠芽腫の放射線抵抗性を物理学的側面と分子生物学的側面から解析し、最終的に臨床に応用し放射線治療成績の向上を図ることを目的とする。悪性膠芽腫は非常に難治性の腫瘍であり、その中で放射線治療の果たす役割は大きい。我々の研究室の特色・独創的な点は、単に線量の増加に依存するのではなく、分子生物学的なアプローチを用いて悪性膠芽腫の放射線抵抗性を解析する。さらに物理学的側面からは拡散テンソル解析に基づいた神経線維路追跡放射線治療（Fiber-Tracted Radiation Therapy：FTRT）と組み合わせて用いることを究極の目標とする。結果として、悪性膠芽腫の治療成績の飛躍的な改善につながる可能性が示唆される。

3. 研究の方法

放射線治療が実施された悪性膠芽腫の症例を対象とした。研究期間内に下記の項目に関して検討を行った：

（1）拡散テンソル画像を用いて悪性膠芽腫に対する強度変調放射線治療の検討：
手術及び術後化学放射線療法を施行した症例を対象とし、術前に拡散テンソル画像を実施し、放射線治療における有用性を検討する。

（2）放射線治療前の検体（手術検体）を用いたNF- Bの放射線予後因子としての有効性の検討：

入手可能な悪性膠芽腫の放射線治療前の検体に対して、免疫染色を施行し、NF- B発現の有無を検討する。再発群、非再発群においてその発現率の差異が統計学的に有意かどうかを検討する。

（3）再発腫瘍についての検討：

悪性膠芽腫における再発腫瘍をできるだけ入手し、免疫染色を行い、増強の有無を確認する。

（4）NF- B以外のマーカーについての検討：

放射線治療抵抗性と分子生物学的マーカーとの関係はEGFR、bcl-2等においても積極的に研究が行われ、本研究でもそれらについて検討し、NF- Bとの比較を行う。

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

臨床応用への第一段として、培養細胞レベル（In vivo）及び実験動物レベル（In vitro）でNF- B阻害剤が放射線抵抗性腫瘍に及ぼ

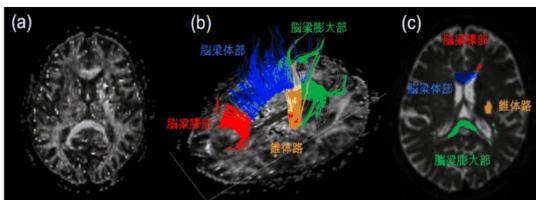
ず影響を検討する。

4. 研究成果

(1) 拡散テンソル画像を用いて悪性膠芽腫に対する強度変調放射線治療の検討：

悪性膠芽腫は高浸潤能のため、画像上での正確な進展範囲の把握は困難である。当院では全例放射線治療計画ガイドライン 2012 に従った局所 CTV (T1Gd 造影域 + 2cm) と拡大局所 CTV (T2WI 高信号域 + 2cm) にて 3DCRT を実施している。術前に拡散テンソル画像を撮影し、放射線治療計画に導入した。

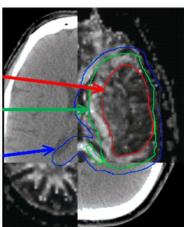
【拡散テンソル画像】



(a)FA-MAP、(b)tractography、(c)tractography と T2WI との fusion 画像
FA-MAP では腫瘍の浸潤領域を定量化し、tractography では錐体路や脳梁などの様々な神経走行の描出が可能となった。

【拡散テンソル画像を fusion した治療計画

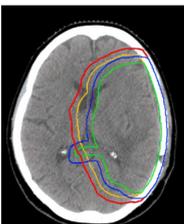
CT】赤:FA-MAP、緑:拡大局所 CTV、青:PTV



【CTV と PTV の比較】黄:standard plan CTV、

緑:拡散テンソル画像 CTV、赤:standard plan

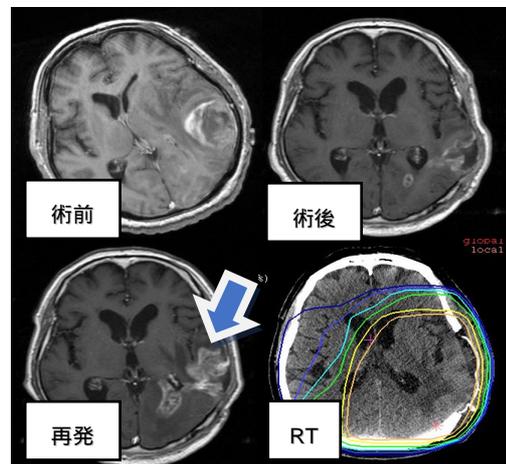
PTV、青:拡散テンソル画像 PTV



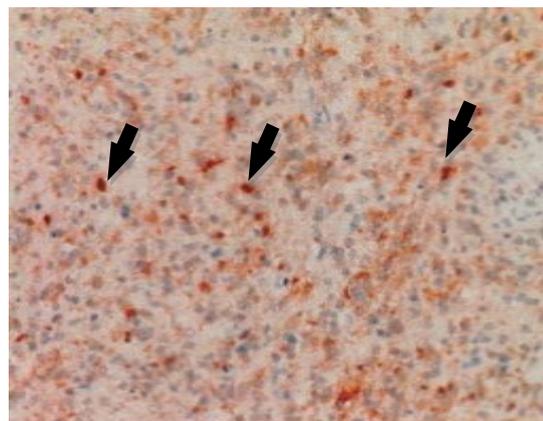
結果として、悪性膠芽腫に対する放射線治療計画に拡散テンソル画像を導入すると照射ターゲットの縮小及び局所に対する線量増加の可能性が示唆された。今後、神経線維路追跡放射線治療 (FTRT) の開発に用いることを検討する。

(2) 放射線治療前の検体 (手術検体) を用いた NF- κ B の放射線予後因子としての有効性と再発腫瘍についての検討：

【術後再発時に放射線治療を行った症例】

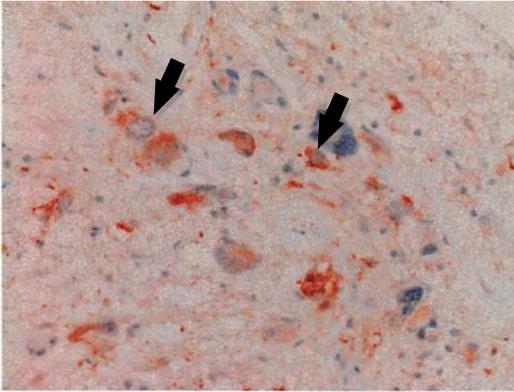


【放射線治療前の免疫染色像】



放射線治療前に NF- κ B の発現が見られた症例は再発する傾向があった。放射線治療後に再発した症例の組織像でも NF- κ B の発現性が確認できた。

【放射線治療後再発した症例の免疫染色像】



(3) NF- B 以外のマーカーについての検討:

免疫染色を実施した結果、EGFR、bcl-2 は放射線治療抵抗性との関係は見られなかった。

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

動物モデルを用いる研究に関しては現在進行中である。

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)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計13件)

1. R Sasaki, H Akasaka, D Miyawaki, NS Sulaiman, Y Demizu, S Yamada, M Murakami, T Fukumoto, Intra-abdominal space modulated radiotherapy: Safety and efficacy of absorbable spacer in particle therapy. 33rd European Society for Radiotherapy and Oncology Congress. Vienna, Austria. 2014.4.4

2. H Akasaka, R Sasaki, I Takayama, M Nakahana, NS Sulaiman, D Miyawaki, K

Yoshida, Y Ejima, H Uezono, Y Mizushima, A novel radiosensitizer, monogalactosyl diacylglycerol, enhanced the cytotoxic effects for the pancreatic cancer. 33rd European Society for Radiotherapy and Oncology Congress. Vienna, Austria. 2014.4.4

3. H Uezono, Y Ejima, Y Matsuo, NS Sulaiman, Y Matsumoto, D Miyawaki, K Yoshida, R Sasaki, Retrospective analysis of whole brain radiotherapy for brain metastases. The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. Yokohama, Japan. 2014.4.10

4. 松尾圭朗、吉田賢史、宮脇大輔、上園 玄、江島泰生、ノルシヤズリナ、松本葉子、篠山隆司、早川晶、佐々木良平、小児 Glioma に対する放射線治療の経験. 日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会. 青森, 日本. 2013.10.18

5. 上園 玄、江島泰生、松尾圭朗、ノルシヤズリナ、松本葉子、宮脇大輔、吉田賢史、佐々木良平, 転移性腫瘍に対する全脳照射の検討. 日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会. 青森, 日本. 2013.10.18

6. NS Sulaiman, K Yoshida, D Miyawaki, Y Ejima, H Nishimura, J Furukawa, M Fujisawa, R Sasaki, Efficacy of salvage radiotherapy in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a comparison with endocrine therapy. American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting. Georgia, USA. 2013.9.22

7. R Sasaki, Nelly, N Mukumoto, H Akasaka, NS Sulaiman, D Miyawaki, K Yoshida, Y Ejima, A novel method of radioprotection for the gastrointestinal system: efficacy of the reduced form of coenzyme Q10. American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting. Georgia, USA. 2013.9.22

8. H Akasaka, R Sasaki, N Mukumoto, M Nakayama, NS Sulaiman, D Miyawaki, K Yoshida, Y Ejima, Y Mizushima, A novel radiosensitizer of the functional food component, monogalactosyl diacylglycerol (MGDG) from spinach, enhanced the cytotoxic effects for the pancreatic cancer in vitro and in vivo. American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting. Georgia, USA. 2013.9.22

9. Y Matsuo, K Yoshida, D Miyawaki, Y Ejima, NS Sulaiman, Y Kojima, M Yamaguchi, K Sugimoto, R Sasaki, Impact of symptom rescue by fractionated radiotherapy alone for rare angiogenetic neoplasm of the abdomen, vertebra, and head and neck regions. American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting. Georgia, USA. 2013.9.22

10. NS Sulaiman, K Yoshida, H Nishimura, D Miyawaki, A Harada, O Muraoka, K Uehara, M Nakayama, T Sasayama, E Kohmura, R Sasaki, Radiotherapy for low-grade glioma, The 72nd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. Yokohama, Japan. 2013.4.11

11. K Yoshida, NS Sulaiman, H Nishimura, D Miyawaki, K Uehara, T Sasayama, A

Hayakawa, K Sugimura, R Sasaki, Radiation therapy for brainstem gliomas in children and adults. The 14th Asian Oceanian Congress of Radiology. Australia, Sydney. 2012.8.30

12. NS Sulaiman, O Fujii, D Miyawaki, Y Demizu, Y Niwa, K Terashima, M Mima, R Sasaki, M Murakami, N Fuwa, Clinical results of particle beam radiation therapy for lung metastases, The 6th Takahashi Memorial Symposium & The Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium. Hiroshima, Japan. 2012.7.19

13. 吉田賢史、西村英輝、宮脇大輔、原田文、村岡修、ノルシャズリナ、上原和之、早川晶、篠山隆司、佐々木良平. 脳幹部 Glioma に対する放射線治療の経験. 第 71 回日本医学放射線学会総会. Yokohama, Japan. 2012.4.12

〔図書〕(計1件)

ノルシャズリナ 他、メディカル教育研究社出版社、チームで取り組む乳がん放射線療法、2013、240

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等
該当なし。

6. 研究組織
(1)研究代表者
ノル シャズリナ(NOR SHAZRINA)
神戸大学医学部附属病院・放射線腫瘍科・医員
研究者番号：30610737