

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合 研究報告書

声門がん放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に關与する遺伝子多型の解析研究

研究者分担者 秋元 哲夫 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発分野 分野長

研究要旨

声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度（Grade）に關与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型（single nucleotide polymorphism : SNP）を明らかにすることを目的に、JCOG0701「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」の附随研究として、放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち約1,000のSNPsを解析して、放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に關与している可能性が高いSNPsを同定する研究の進捗状況と今後の予定について報告する。

A. 研究目的

JCOG0701「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」の附随研究として、声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度（Grade）に關与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型（single nucleotide polymorphism : SNP）を明らかにすることを目的としている。本研究は、後述する放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち約1,000のSNPsを解析して、放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に關与している可能性が高いSNPsを同定ならびに検証する研究である。2011年1月から本研究の登録が開始され、2014年3月で241例となり登録を終了予定である。

B. 研究方法

参加施設にて、同意が得られた患者より末梢血液（5ml）の採血を行い、採取した血液（以下、試料とする）を速やかに冷蔵庫（4℃）保存し、4日以内に試料解析実施施設（放射線医学総合研究所 重粒子線医科学センター）に送付する。試料の送付方法に関しては、後述する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に關する倫理指針」に沿った連結可能匿名化を行って、個人情報管理を厳格にして実施する。

試料解析実施施設において、放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち、約1,000のSNPsを中心に解析し、その解析結果とJCOG0701で得られた放射線治療後の有害事象（SNPsとGrade 0-1 vs. Grade 2以上およびGrade 0-2/Grade 3以上の2カテゴリー、SNPsとGrade 0、1、2、3、4それぞれのグレードとの相関など）との関連解析を行い、放射線治療の有害事象に關連するSNPsを明らかにする。

本研究は遺伝子多型に關する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に關する倫理指針」の適用範囲である。そのため、各々の参加施設から本研究のために提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に關する倫理指針」の趣旨に準拠して取り扱う。なお、本研究では、個人情報匿名化され、試料提供者に対する危険や不利益は極めて少なく、また、放射線治療の急性および晩期の有害事象を予測するSNPの探索的研究として高度の有用性があると思われる。本研究で測定対象とする試料は、JCOG研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」に該当するため、JCOGで定めるヒトゲノム解析ポリシーの試料の取り扱い、匿名化などの方法を遵守した上で本附随研究を実施する。個人の識別につながる情報は、個人情報管理者により管理され、連結した遺伝子多型情報が第三者に渡ることではない。もし遺伝子多型解析内容が外部に漏洩することがあっても、提供者およびその家族に対する社会的差別や精神的苦痛などの不利益行為につながる可能性は極めて低い。また、本研究においては、採血により得られた血液を試料とすることから、試料提供者であるJCOG0701参加患者に身体的および精神的に大きな負担を強いることはない。

C. 研究結果

本研究は2011年1月から登録が開始され、2014年3月時点で241例の登録があり、登録を終了予定である。今後、検体のSNPs解析を進めて、まずは急性有害事象の発生に關わるSNPsに

ついて、相関を解析する予定である。

D. 考察

本附随研究は、1) 急性期有害事象と晩期有害事象の両者を対象としていること、2) 臨床試験という治療因子の方法やその質が高いレベルで統一されている試験に附随した研究であること、3) 臨床試験登録患者を対象とした研究であることから、有害事象発現前に被験者を特定し前向きデータを集積できること、4) 治療が放射線治療単独で、化学療法などの他の治療因子が急性期有害事象や晩期有害事象に影響しないこと、などの点で大きな意義があると考えている。晩期有害事象は急性期有害事象と異なり非可逆的で長期に及ぶ反応であり、治癒が得られたとしても治療後の患者のQOLを低下させる。そのためその予測は臨床的に大きな意義があり、予測が可能となれば、1) 放射線治療の総線量を低減する、2) 放射線治療の照射範囲を可能な限り縮小する、3) 有害事象を増強する化学療法の併用を回避する等の治療上の工夫で有害事象発現の回避や抑制が可能となる可能性もある。また、急性期有害事象の程度と晩期有害事象との関連については明確になっていないため、両者に共通の因子が関与しているか否かを解析することは重要である。さらに臨床試験という治療因子が高いレベルで統一されている前向き試験を対象に治療後の急性期有害事象ならびに晩期有害事象の発現およびその程度に関するSNPsを解析することは、その結果の信憑性をより高いものにすると考えられる。さらに放射線治療単独による急性期有害事象および晩期有害事象に関するSNPsを同定することは、放射線治療に起因する有害事象発現に関する根本的な因子の解明の一助となり、部位や組織が異なる放射線治療の有害事象の発現を、より正確に予測できる可能性がある。本附随研究は数多くの遺伝子を対象として、放射線治療による急性期有害事象および晩期有害事象に関するSNPsを同定する探索的解析であるため、本附随研究で同定されたSNPsを用いた有害事象の予測の妥当性、つまり放射線治療による有害事象の発現における意義を、他の部位や臓器に対する放射線治療や臨床試験で検証することが次のステップとなる。

E. 結論

本附随研究で得られる結果は、放射線治療全般における有害事象発現予測に重要な知見をもたらすことが期待され、臨床的に大きな意義をもつと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Ariji T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. J Radiat Res. 2014 in press.
2. Motegi A, Kawashima M, Arahira S, Zenda S, Toshima M, Onozawa M, Hayashi R, Akimoto

o T. Accelerated radiotherapy for T1 T2 glottic cancer Head and Neck 2014 in press.

3. Aoki M, Mizowaki T, Akimoto T, Nakamura K, Ejima Y, Jingu K, Tamai Y, Nakajima N, Takemoto S, Kokubo M, Katoh H. Adjuvant radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey study of the JROSG. J Radiat Res. 2014 in press.
4. Tansho R, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Hara Y, Mizutani S, Akimoto T. Experimental verification of dose calculation using the simplified Monte Carlo method with an improved initial beam model for a beam-wobbling system. Phys Med Biol. 58(17): 6047-64, 2013.
5. Kawashima M, Ariji T, Kameoka S, Ueda T, Kohno R, Nishio T, Arahira S, Motegi A, Zenda S, Akimoto T, Tahara M, Hayashi R. Locoregional Control After Intensity-modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma with an Anatomy-based Target Definition. Jpn J Clin Oncol. 43(12): 1218-25, 2013.
6. Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, Arahira S, Kawashima M, Matsumoto Y, Kinoshita H, Satake M, Akimoto T. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. Int J Clin Oncol. 2013.
7. Matsubara K, Kohno R, Nishioka S, Shibuya T, Ariji T, Akimoto T, Saitoh H. Experimental evaluation of actual delivered dose using mega-voltage cone-beam CT and direct point dose measurement. Med. Dosim, 38(2): 153-159, 2013.
8. Kiyozuka M, Akimoto T, Fukutome M, Motegi A, Mitsuhashi N. Radiation-induced Dimer Formation of EGFR: Implications for the Radiosensitizing Effect of Cetuximab. Anticancer Res. 33(10): 4337-46, 2013.
9. Okano S, Yoshino T, Fujii M, Onozawa Y, Kodaira T, Fujii H, Akimoto T, Ishikura S, Oguchi M, Zenda S, de Blas B, Tahara M. Phase II Study of Cetuximab Plus Concomitant Boost Radiotherapy in Japanese Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Jpn J Clin Oncol. 43(5): 476-82, 2013.
10. Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Kojima M, Ochiai A, Zenda S, Akimoto T, Konishi M. Pancreatic resection for metastatic melanoma originating from the nasal cavity: a case report and literature review. Anticancer Res. 33(2): 567-73, 2013.
11. Nakamura K, Akimoto T, Mizowaki T, Hatano K, Kodaira T, Nakamura N, Kozuka T, Shikama N, Kagami Y. Patterns of practice in intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy for prost

- ate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 42 (1): 53-7, 2012.
12. Hojo H, Zenda S, Akimoto T, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, Nishio T, Tahara M, Hayashi R, Sasai K. Impact of early radiological response evaluation on radiotherapeutic outcomes in the patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies. J Radiat Res. 2012 53(5): 704-9.
 13. Okamoto M, Ishikawa H, Ebara T, Kato H, Tamaki T, Akimoto T, Ito K, Miyakubo M, Yamamoto T, Suzuki K, Takahashi T, Nakano T. Rectal Bleeding After High-Dose-Rate Brachytherapy Combined with Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: The Relationship Between Dose-Volume Histogram Parameters and the Occurrence Rate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 82(2): 211-7, 2012.
2. 学会発表
 1. 秋元哲夫：(シンポジウム) 生物学的アプローチと放射線治療の臨床 第11回癌治療増感研究会シンポジウム 2月8日 2014. 奈良
 2. 秋元哲夫：(招請講演) Particle therapy 「日口先端医療センタープロジェクト」官民ミッションセミナー 2月4日 2014. モスクワ。
 3. 秋元哲夫：(招請講演) 放射線治療におけるPETの有用性 第1回関東PETフォーラム 12月21日 2013. 東京。
 4. 秋元哲夫：(招請講演) 前立腺癌に対する放射線治療の現状と今後の展望 佐賀前立腺講演会 12月7日 2013. 佐賀。
 5. 秋元哲夫：(招請講演) 放射線治療におけるPETの有用性 第3回東毛画像フォーラム 12月4日 2013. 群馬。
 6. 秋元哲夫：(シンポジウム) Particle therapy Korean-Japan Joint symposium on lung cancer 11月7日 2013年 韓国。
 7. 秋元哲夫：(シンポジウム) 化学放射線療法総論 第51回日本癌治療学会総会 10月25日2013. 京都。
 8. 秋元哲夫：(シンポジウム) 分子生物学的見地からみた分子標的治療と放射線治療の併用の有用性と課題 第26回日本放射線腫瘍学会 10月19日 2013. 青森。
 9. 秋元哲夫：(招請講演) 骨転移による疼痛に対する放射線治療の有効性 千葉県骨軟部腫瘍症例研究会 10月7日 2013. 千葉。
 10. 秋元哲夫：(シンポジウム) 食道癌に対する分子標的薬と放射線治療併用の安全性 第11回日本臨床腫瘍学会 8月31日 2013. 仙台。
 11. 秋元哲夫：(シンポジウム) 前立腺癌の高線量率組織内照射 第10回癌治療増感研究会シンポジウム 6月10日 2013. 奈良
 12. 秋元哲夫：(招請講演) Current status and future direction of particle therapy in Japan 日露セミナー 4月30日 2013. モスクワ。
 13. 秋元哲夫：(シンポジウム) Chemoradiation therapy (CRT) for non-small cell lung cancer 37th Annual Meeting of the MDACC Radiation Oncology / Gilbert H. Fletcher Society 4月19日 2013. 京都。
 14. 秋元哲夫：(シンポジウム) Radiotherapeutic approaches of functional organ preservation for laryngeal cancer 第25回喉頭科学会 3月7日 2013 横浜。
 15. 秋元哲夫：(招請講演) Current status and future direction of proton beam therapy Innovation of cancer diagnosis and treatment in Japan Lecture in Moscow 2月12日 2013. モスクワ。
 16. 秋元哲夫：(招請講演) 頭頸部癌治療における陽子線治療を含めた放射線治療の役割静岡県総合画像診断研究会 1月5日 2013. 静岡。
 17. 秋元哲夫：(シンポジウム) CLINICAL OUTCOMES AND FUTURE DIRECTION OF PROTON BEAM THERAPY 国際がん研究シンポジウム 12月6日 2013. 東京。
 18. 秋元哲夫：(シンポジウム) 外照射、粒子線治療の現状と将来展望 第78回泌尿器科学会東部総会 10月18日 2012. 東京。
 19. 秋元哲夫：(教育講演) 膀胱癌に対する放射線治療 第48回日本医学放射線学会秋季臨床大会 9月28日 2013. 長崎。
 20. 秋元哲夫：(シンポジウム) Clinical outcomes and future direction of the combined radiation therapy and molecular targeted drugs第10回日本臨床腫瘍学会 7月30日 2012. 大阪。
 21. 秋元哲夫：(シンポジウム) 臨床データからみた前立腺癌の放射線感受性と反応性の特徴 第55回日本放射線影響学会 9月7日2012. 仙台。
 22. 秋元哲夫：(教育講演) 膀胱癌の放射線治療 第71回日本医学放射線学会 秋季臨床大会 2012.
 23. 秋元哲夫：(シンポジウム) 外部照射、粒子線治療の現状と将来展望 第100回日本泌尿器科学会総会 2012.
- H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)
 1. 特許取得
現在のところありません。
 2. 実用新案登録
現在のところありません。
 3. その他
特記することはありません。

