

Radiological Sciences

放射線科学

2010.03

Vol.53

第53巻 第03号



特集

第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム
「千葉県における難治性がんに対する
診療・研究ネットワーク構築」

解説

「第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム」

最近の成果

「放射線治療と腫瘍免疫との蜜月」

ISSN 0441-2540



▲平成22年3月13日(土)、第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム
「千葉県における難治性がんに対する診療・研究ネットワーク構築」が千葉市内の会場で開催され、活発な討議が行われて盛会の内に終了しました。



▲重粒子線棟(左側建屋)と重粒子治療推進棟(右側)側から、急ピッチで建築中の新しい重粒子線治療・研究施設を撮影。



旧特高変電所前の花壇に綺麗に咲いているパンジーなど

Contents

特集/第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム

04 千葉県における難治性がんに対する診療・研究ネットワーク構築

施設紹介

06 放医研の紹介

独立行政法人放射線医学総合研究所 理事
辻井 博彦

08 千葉県がんセンターの紹介

千葉県がんセンター センター長
中川原 章

ゲノム研究

10 重粒子線治療に対する基礎研究: ゲノム科学的アプローチ

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
ゲノム診断研究グループ
今井 高志

12 ゲノム情報を活用した がんのリスク分類法の開発

千葉県がんセンター がんゲノムセンター
がんゲノム研究室
大平 美紀

難治性がんの診療

14 千葉県がんセンターにおける GBMに対するIMRTを用いた 集学的治療成績

千葉県がんセンター 脳神経外科
井内 俊彦

16 脳腫瘍に対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
長谷川 安都佐、
溝江 純悦、神宮 啓一、鎌田 正、辻井 博彦

18 千葉県がんセンターにおける 肺がん手術成績

千葉県がんセンター 呼吸器科
松井 由紀子、飯笹 俊彦、新行内 雅斗、板倉 明司、
中島 崇裕、高橋 亮、木村 秀樹

難治性がんの診療

20 肺がんに対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
山本 直敬、中嶋 美緒、馬場 雅行

22 千葉県がんセンターにおける 膵臓がん手術成績

千葉県がんセンター 消化器外科
山本 宏、貝沼 修、趙 明浩、郡司 久、宮崎 彰成、
永田 松夫、滝口 伸浩、早田 浩明、池田 篤

24 膵がんに対する 重粒子線治療の現状

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
山田 滋、篠藤 誠、今田 浩史、安田 茂雄

26 解説/第1回放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム 千葉県における難治性がんに対する 診療・研究ネットワーク構築

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 運営企画室長
国際オープンラボラトリー 運営室長
伴 貞幸
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター長 鎌田 正
理事 辻井 博彦
千葉県がんセンター 放射線治療部長 幡野 和男
千葉県がんセンター長 中川原 章

31 最近の成果

放射線治療と腫瘍免疫との蜜月

聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター 生体機能制御研究部門
清野 研一郎

37 お知らせ 放医研一般公開

38 随想
市川龍資

39 編集後記

特集/第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム

千葉県における難治性がんに対する診療・研究ネットワーク構築



放医研と千葉県がんセンターが協力協定を締結。
協力協定を締結し、握手を交わす米倉理事長(中央左)と中川原千葉県がんセンター長

平成21年10月27日、放医研と千葉県がんセンターは、相互協力を推進し、その成果の普及を促進することにより、わが国の放射線医学利用分野の発展・継承に寄与することを目的に協定を締結しました。

わが国のがん対策について、厚生労働省は「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」を定めていますが、平成18年より千葉県がんセンターは、「都道府県がん診療連携拠点病院」に指定され、文字通り地域のがん診療の拠点として多くのがん患者さんの治療にあたっています。一方、放医研は平成6年より重粒子線がん治療を行い、既に5,000症例を超える治療実績があります。

これまでも千葉県がんセンターから放医研に患者さんが数多く紹介され、実質的な連携関係にはありましたが、組織的な協力関係は構築されていませんでした。重粒子線がん治療は体に優しく治療効果の高い治療法として注目を集めていますが、がんは患者さん毎に症状が異なり、多くの選択肢の中から重粒子線がん治療が選ばれることが重要です。両機関が密接に連携し、最善の治療法が選択されれば、がん患者さんにとっては大きな福音となると考えられます。今後の成果に大きく期待したいと思います。

放医研 NEWS, 2009年10月号



260-8717 千葉市中央区仁戸名町666-2
電話:043-264-5431



263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1
電話:043-206-3026(広報課)

特集/第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム
プログラム

8:30~	受付
開会挨拶	
9:00 - 9:10	米倉 義晴(放医研・理事長) 中川原 章(県がんセンター・センター長)
セッション 1:各施設紹介(座長:辻井 博彦、木村 秀樹)	
9:10 - 9:25	辻井 博彦(放医研・理事)
9:25 - 9:40	中川原 章(県がんセンター・センター長)
9:40 - 9:45	討論
セッション 2:ゲノム研究(座長:中川原 章)	
9:45 - 10:00	重粒子線治療に対する基礎研究:ゲノム科学的アプローチ 今井 高志(放医研・重粒子医学センター)
10:00 - 10:15	ゲノム情報を活用したがんのリスク分類法の開発 大平 美紀(県がんセンター・がんゲノムセンター)
10:15 - 10:25	討論
10:25 - 10:45	休憩
セッション 3:難治性がんの診療(座長:鎌田 正、幅野 和男)	
脳腫瘍	
10:45 - 11:00	千葉県がんセンターにおけるGBMに対するIMRTを用いた集学的治療成績 井内 俊彦(県がんセンター・脳神経外科)
11:00 - 11:15	脳腫瘍に対する重粒子線治療 長谷川 安都佐(放医研・重粒子医学センター)
11:15 - 11:25	討論
肺がん	
11:25 - 11:40	千葉県がんセンターにおける肺がん手術成績 松井 由紀子(県がんセンター・呼吸器外科)
11:40 - 11:55	肺がんに対する重粒子線治療 山本 直敬(放医研・重粒子医学センター)
11:55 - 12:05	討論
膵臓がん	
12:05 - 12:20	千葉県がんセンターにおける膵臓がん手術成績 山本 宏(県がんセンター・消化器外科)
12:20 - 12:35	膵臓がんに対する重粒子線治療 山田 滋(放医研・重粒子医学センター)
12:35 - 12:45	討論
閉会挨拶	
12:45 - 12:50	木村 秀樹(県がんセンター・副センター長) 辻井 博彦(放医研・理事)

特集/第1回 放医研―千葉県がんセンター合同シンポジウム

施設紹介
放医研の紹介独立行政法人放射線医学総合研究所 理事
辻井 博彦

辻井 博彦 (Hirohiko Tsuji)



放射線医学総合研究所は昭和32年(1957年)に設立されました。昭和32年の原子力白書によると、「昭和29年ビキニの原水爆実験と第五福竜丸の被災等が社会問題となるに及び、昭和30年1月11日、日本学術会議長から内閣総理大臣あて、国立放射線基礎医学研究所の設置についての申入れがあり、政府においては科学技術行政協議会に国立放射線基礎医学研究所の設立に関する専門部会を設置して検討した結果、文部省所管のもとに国立放射線基礎医学研究所を早急に設置することが必要なことおよび厚生省に国立放射線衛生研究所を設置する必要があるという結論に達した。したがってその後文部省、厚生省でそれぞれ国立放射線基礎医学研究所および国立放射線衛生研究所の設立準備が進められたが、昭和31年2月3日、閣議でこれをとり上げ、この種の研究所の設置については、両者を合わせて国立放射線医学総合研究所として科学技術庁に設置することが決定された。」とあり

ます。当時の社会情勢を考えると、極めて大きな期待を担って設立されたことが伺えます。

放医研は、平成13年に文部科学省所管の独立行政法人となりました。基本理念は、「放射線科学を通じて、人々の健康と、安全で安心な社会づくりに貢献します」です。活動範囲は国外におよび、国際原子力機関からは、放射線生物、重粒子線治療、及び分子イメージングの分野で、IAEA研究協働センターの指定を受けています。

以下、当所の病院および5つのセンターを紹介します。

重粒子医科学センター病院

重粒子医科学センターでは、平成6年から、世界初の医療用重粒子加速装置(HIMAC)を用いて、炭素線による重粒子線治療を開始しました。重粒子線治療は平成15年には厚生労働省よって高度先進医療(現

先進医療)に承認され、平成22年1月末までの治療患者数は5100名以上に達しています。現在、臨床試験と先進医療を推進するとともに、治療法の全国的な普及に取り組み、容易に建設可能な小型重粒子線がん治療装置の開発、および技術支援・人材育成に取り組んでいます。

重粒子医科学センター

当医科学センターではいろいろな研究が進行中ですが、これらは主に、臨床治療高度化研究グループ、診断・治療高度化研究グループ、次世代照射システム研究グループ、ゲノム診断研究グループ、粒子線生物研究グループ、および先端遺伝子発現研究グループで行われています。放医研の臨床研究は、物理・生物学的研究の支えが成り立っていることを強調したいと思います。

分子イメージング研究センター

分子イメージング研究センターでは、当研究所で培われてきたPETやMRIなどの画像医学研究をもとに、腫瘍や精神疾患に関する基礎・臨床研究を行っています。放医研の強みは、こういった研究を支える基盤として、RI生産用の加速器(3台)を有していることに加えて、分子プローブの開発、放射薬剤製造技術開発、および診断機器・計測技術開発などに従事する人材を揃えていることです。

放射線防護研究センター

放射線防護研究センターは、科学的な根拠に基づい

た放射線取り扱いの規制や管理についての研究、環境中の放射線や放射性物質によって、あるいは放射線の利用にともなう、人や環境が受ける放射線量について調査しています。また、放射線が、人や環境にどれほどの影響を及ぼすのかについて、その仕組みの解明と定量的な評価を目指しています。

緊急被ばく医療研究センター

緊急被ばく医療研究センターは、万が一原子力災害や放射線事故などで作業従事者や一般住民が被ばくしたり、放射性物質に汚染された場合の医療を行ったりしています。そのため、わが国の原子力防災体制において被ばく医療機関の中核と位置づけられ、高度な緊急被ばく医療を行う三次被ばく医療機関に指定されています。

基盤技術センター

基盤技術センターは、研究所に必要な先端的な研究開発を行うとともに、実験動物の供給など、基盤技術を提供しています。また、長期的な展望に立った研究設備の整備と研究を安全に進めるための業務を行っています。このセンターの業務は幅広く、放射線発生装置の維持管理、放射線計測技術の研究開発も行っています。これは宇宙ステーションでの宇宙線計測や、アルファ粒子の標準場構築等に役立っています。

放医研は発足してから50年を超えましたが、世界でも有数の研究機関として発展していきたいと思っています。



重粒子加速装置(HIMAC)

施設紹介
千葉県がんセンターの紹介

千葉県がんセンター センター長
中川原 章



中川原 章 (Akira Nakagawara)



千葉県がんセンターは、昭和47年11月に創設され、わが国では国立がんセンター、愛知県がんセンターに次いで3番目に設立されたがんセンターです。平成15年4月に緩和ケア病棟を増設し、現在、病床数341のがん専門病院です。当初より研究局を有し、先端のがん医療を県民に提供するのみならず、常に進取の気持ちを持って医療レベルの向上のために研鑽することを心がけてきました。初代センター長の故福岡省吾先生は、「よく患者を診て治療し、よく勉強し、よく研究せよ」という教訓を私たちに残されましたが、これは当センターの基本理念である「心と体にやさしいがん医療」を遂行するための必須の精神と言えます。

人類の歴史の中で、わが国はこれまでどの国も経験したことのない少子高齢化社会を迎えました。それに

伴って、がん医療や研究の内容も大きく変化しようとしています。このような流れの中で、今般、世界的な重粒子線照射施設である放射線医学総合研究所と相互協定を結び、がんの医療と研究に関し、今後密に連携していくことになったのは大きな喜びです。

現在の千葉県がんセンターが担う主な機能・役割について紹介します。

がん診療

消化器外科、腫瘍内科など17の科が診療にあたっています。最近では、鏡視下手術が増加し、外来においても内視鏡検査・治療が伸びています。また、分子標的治療薬を含む化学療法が進歩したため、通院化学療法を受ける患者数が大幅に増えてきました。PET、

CTなどの高い診断技術のほか、わが国で最も早く導入した放射線治療部のIMRT治療は国内外で高い評価を受けており、脳外科等におけるナビゲーション手術にも応用されています。さらに、患者さんを大切にするために地域の医療機関との連絡を密にする地域医療連携の推進にも積極的に取り組んでいます。

がん緩和ケア

末期のがん緩和医療だけでなく、治療早期から介入するがん緩和ケアを展開し、在宅緩和ケアにも力を入れています。ちなみに、県の事業として、在宅緩和ケア支援センターが当センター内に開設されました。

がんの臨床・基礎研究

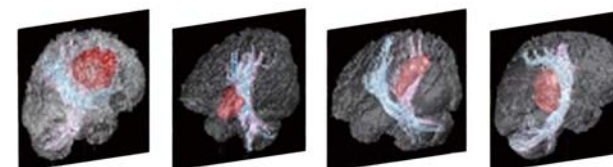
研究局を中心として、発がんや転移の分子メカニズムの解明を目指した研究のみならず、今苦しんでいる患者さんのための研究および臨床応用を推進しています。平成22年4月から、遺伝子診断部と臨床試験推進部が新設されます。

がん診療連携拠点病院事業

千葉県がんセンターを拠点病院として、県内13の地域がん診療拠点病院が連携し、がん医療の均てん化を目指しています。胃がん、肺がんなど主ながんを対象に、県内共通クリティカルパスの使用開始が間近かです。



腹腔鏡手術



ナビゲーション脳外科手術



千葉県がんセンターのこれからのキーワードは、「地域」そして「コミュニティ」です。技術や研究面では世界を目指しつつ、がんの医療は、コミュニティの中に根付いた、コミュニティに支えられたもの、となるように構築したいと思っています。そのためには、地域医療機関との連携のみならず、地域住民やボランティアの方々との密な連携や共同作業も大切です。

今後、千葉県がんセンターは放射線医学総合研究所と医療及び研究の両面において緊密に連携し、心と体にやさしい県民のためのがん医療を提供していきたいと思っています。

ゲノム研究
重粒子線治療に対する基礎研究:
ゲノム科学的アプローチ

放射線医学総合研究所 重粒子医学センター ゲノム診断研究グループ
今井 高志
imait@nirs.go.jp



今井 高志 (Takashi Imai)

21世紀の幕開けと共にヒトの設計図とされるゲノム配列はほぼ解明され、個人のDNA配列の違いを比較することによって、個人の体質の違いがどこにあるか、を知ることが可能になった。また最近では次世代シーケンサーの登場により、個人ゲノム、腫瘍毎のゲノム構造を高精度で比較解析することが可能になりつつある。このようなゲノム科学の急速な進展により、これまで困難であった多因子性疾患の解析が加速され、また医薬品の効果、副作用の危険性を個人別に考慮した personalized medicine が実現可能になりつつある。放射線治療においても、治療を受ける側の特性、即ちがん細胞、がんの発症した臓器や周辺臓器の特性、そしてこれら特性の根幹である患者個人の遺伝子配列などを総合的に理解した

上で、治療はもちろん、QOLを保つ治療をめざすことが重要であろう。

私達の研究では、まず、個人の放射線感受性を決定している遺伝的要因を明らかにするために、放射線治療後に現れる有害反応と関連したDNA多型の解析を進めている(図1)。ここで検出される多型は有害反応発症リスクの予測に役立つと同時に、将来は、腫瘍とこれを取り囲む正常組織の相互作用における個人差を捉え、一部の腫瘍に観られる放射線抵抗性獲得メカニズムの理解に結びつくことを期待している。腫瘍の個性の解析では、現在、放射線治療前・中の生検試料における遺伝子構造・発現解析を進め、治療効果予測に繋がるバイオマーカーの提案を目指している。

本シンポジウムではまず放射線による泌尿器障害と関連した遺伝子解析を紹介し、次に腫瘍の個性を解析した例として子宮頸がんの放射線治療試料における遺伝子発現解析について述べる。

前立腺がんに対する炭素線治療の有効性は広く認められているが、炭素線治療後、軽度の排尿障害憎悪を呈する症例があった。そこでまず「これらの症例には、遺伝学的に放射線感受性が高い症例がある」と仮定し、リスク関連遺伝子マーカーを探索した。その結果、5種類の遺伝子多型が排尿障害リスクと関連していることが示唆された¹⁾。また、この障害発症のメカニズムを調べるため、遺伝学的背景の異なる多系統マウスモデルを用いて炭素線照射実験を行ったところ(図2)、照射後膀胱内圧および病理学的所見に系統間差異を認め、放射線感受性に遺伝的な違いが関与することが示された。さらに、排尿障害リスク関連遺伝子の発現量にもマウス系統間に差異を認めた。

一方、子宮頸がんの放射線治療前・中生検試料を用いて、網羅的遺伝子発現解析により、放射線応答遺伝子を探索した結果、多くはTNF mediated cell eath pathway に関連する分子群であることが明らかとなった。更に放射線治療効果に関連した遺伝

子を探索した結果、FGF-2 の治療中変化率が予後と関連し、治療効果予測マーカーとしての可能性が示された²⁻⁴⁾。

参考文献

- 1) Suga T et al.: Influence of Multiple Genetic Polymorphisms on Genitourinary Morbidity After Carbon Ion Radiotherapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 72: 808-813, 2008.
 - 2) Iwakawa M et al.: The Radiation-Induced Cell-Death Signaling Pathway is Activated by Concurrent Use of Cisplatin in Sequential Biopsy Specimens from Patients with Cervical Cancer. Cancer Biol Ther, 6: 905-911, 2007.
 - 3) Nakawatari M et al.: Chemoradiation-induced Expression of Fibroblast Growth Factor-2 and Laminin in Patients with Cervical Cancer. Cancer Biol Ther, 6: 1780-1786, 2007.
 - 4) Nakamura E et al.: Villin1, a novel diagnostic marker for cervical adenocarcinoma. Cancer Biology & Therapy, 8: 1148-1155, 2009.
- Web: 133.63.22.22/radgenomics/index.php

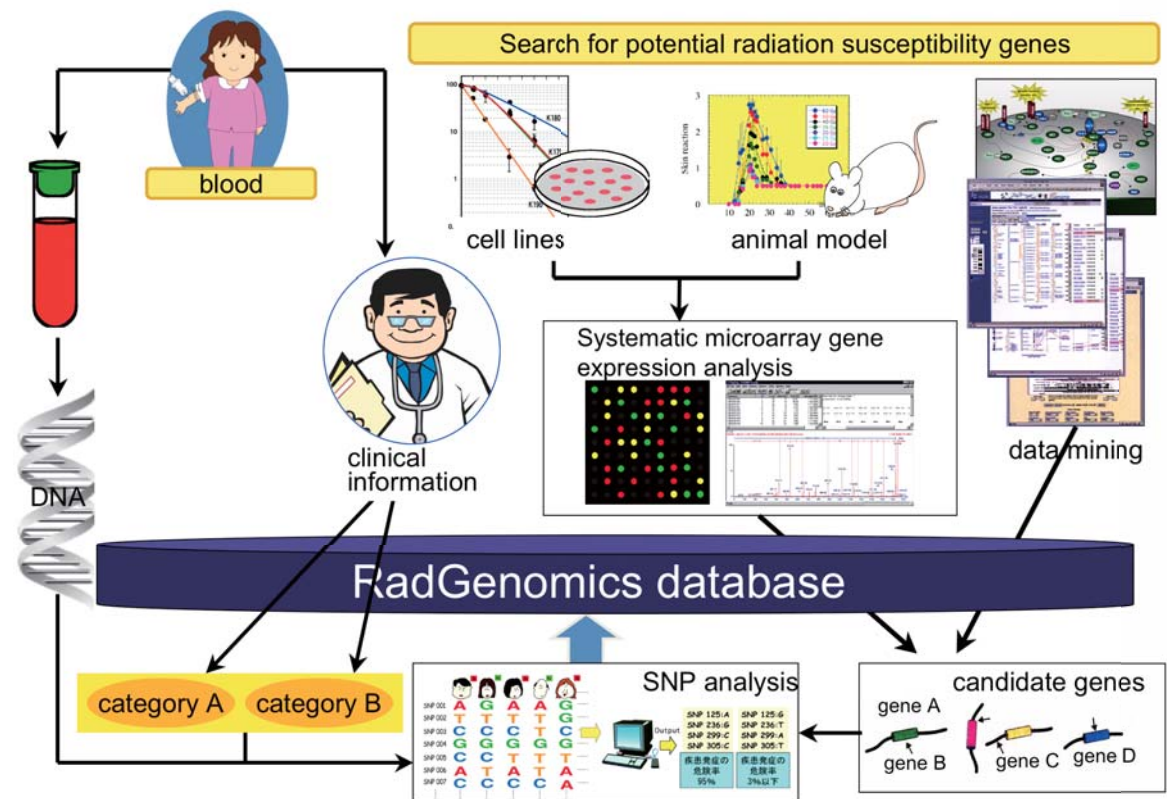


図1: 放射線感受性に関連した多型マーカー同定の戦略

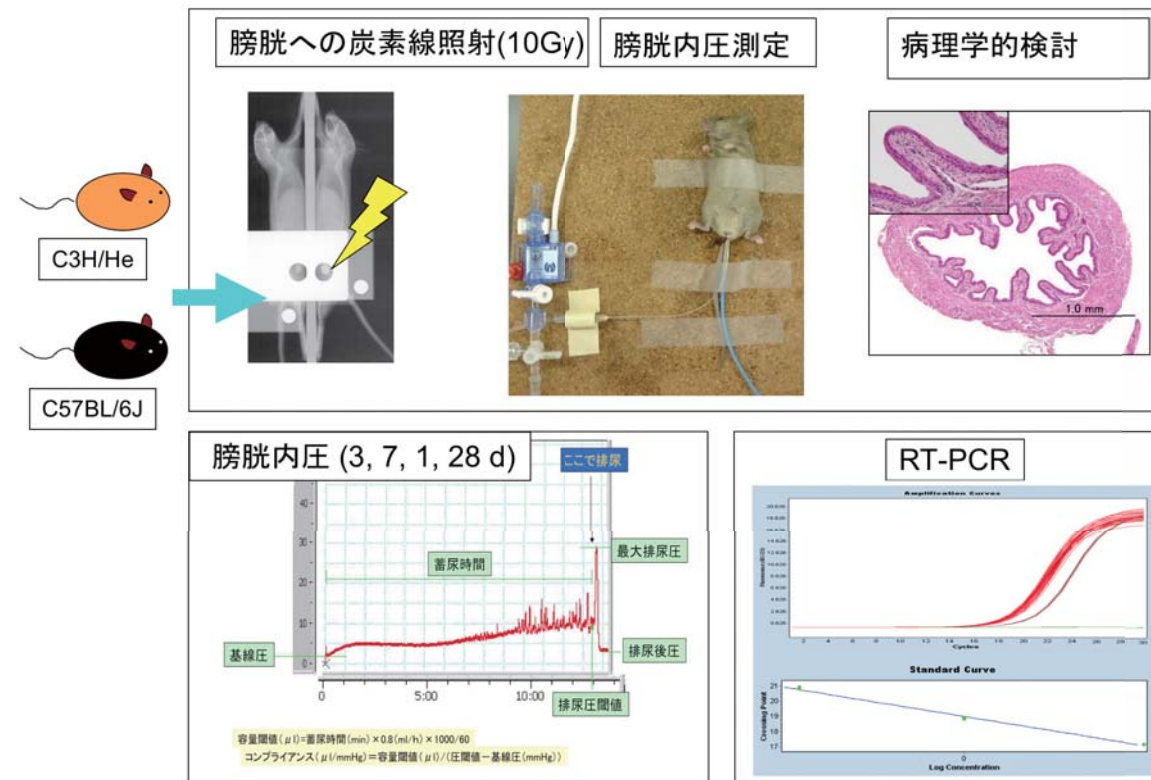
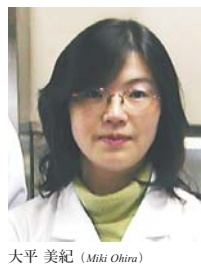


図2: 晩期障害マウスモデル研究

特集/第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム

ゲノム研究
ゲノム情報を活用したがんのリスク分類法の開発

千葉県がんセンター がんゲノムセンター がんゲノム研究室
大平 美紀
mohira@chiba-cc.jp



はじめに

がんの効率的な治療戦略の構築のためには、まず「敵を知ること」、すなわち、迅速かつ正確ながんのリスク分類（悪性度予測）が不可欠である。がん組織では、遺伝子の特異的な発現パターンや、ある特定の染色体領域の増幅や欠失などの特徴的なゲノムコピー数異常がしばしば見られ、そのパターンが悪性度や治療の効きやすさなどに関連することがわかってきた。また、ゲノム異常部位の詳細な解析は、新しいがん関連遺伝子や治療標的の同定にもつながる。千葉県がんセンター研究局ではがんの個別化医療の実現に向けて、一度に大量の遺伝子を分析できる DNA チップ（スラ

イドグラス等に数十万個におよぶ多種類の遺伝子を貼り付けたもの）を用いて、がんの悪性度に強く関連するゲノムコピー数異常、新規遺伝子変異、遺伝子発現の3つのプロファイルを網羅的に明らかにし、臨床における早期リスク分類システムの構築への応用を進めている。本シンポジウムではこれらの取り組みの一部をご紹介します。

ゲノム解析手法を活用したがんの分子的背景の理解とリスク層別化への応用

千葉県がんセンターでは、センター内および全国の共同研究施設から研究用に供与された臨床検体の保

存・整備が早くから行われてきた。このがん組織バンクは、まとまった症例数について様々な後方視的研究を行う上で貴重な研究基盤となっている。研究局内においては、全国の小児がん施設から供与された神経芽腫組織バンクも整備され、その規模は単一施設が保有する規模としては世界屈指の規模となっている。

我々はこれまでに、小児の代表的な腹部固形腫瘍である神経芽腫について、既知予後因子の検査と、自家製マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析、アレイ CGH 法によるゲノムコピー数異常解析を行ってきた。300 症例を超えるアレイ CGH 解析からは、第1番、第11番、第17番染色体や第2番染色体の MYCN がん遺伝子の増幅の有無などのパターンを組み合わせることで、さらに予後の異なるゲノムサブグループに分類できることを明らかにした¹⁾。

また、自家製小児がん DNA チップを用いた 136 症例の遺伝子発現データをもとに、患者予後と強く関連する遺伝子を抽出し、統計的推定出力による予後予測アルゴリズムを構築した。上位 200 個の遺伝子を搭載した予後診断用ミニチップを新たに作製し検証したところ、従来の予後因子では予測が困難であった中間予後群を含む全症例の予後を約 90% の精度で分類できることが示された²⁾ (図1)。

さらには、高密度アレイ CGH 解析から ALK チロシンキナーゼの増幅や変異が新たなゲノム異常として見いだされ、今後の新しい治療標的としての可能性が

期待された³⁾。現在全国の医療施設の協力のもと、前方視的試験によるこれらのリスク分類システムの評価を進めている (図2)。

これをモデルケースに、がんゲノムセンターでは同様の研究を当センターの各診療科と連携して開始している。上述の組織バンクを基盤として、非小細胞肺癌、脳腫瘍、睪がん、胆道がん、乳がんなどについてゲノムコピー数異常解析や網羅的遺伝子発現解析を進行中である。

おわりに

医療局および地域連携拠点病院での臨床研究と連携し、がんの分子情報に基づいたリスク分類の開発を通して、より効果的な治療を千葉県民に提供する次世代の診療モデルの実現を目指したい。今回放医研との研究交流を通して、千葉エリアの難治性がんの診療・研究の太いネットワークを構築したいと考えている。

参考文献

- 1) Tomioka N, Oba S et al, *Oncogene* 27 : 441-9, 2008.
- 2) Ohira M, Oba S et al, *Cancer Cell* 7 : 337-50, 2005.
- 3) Chen Y, Takita J et al, *Nature* 455 : 971-4, 2008.

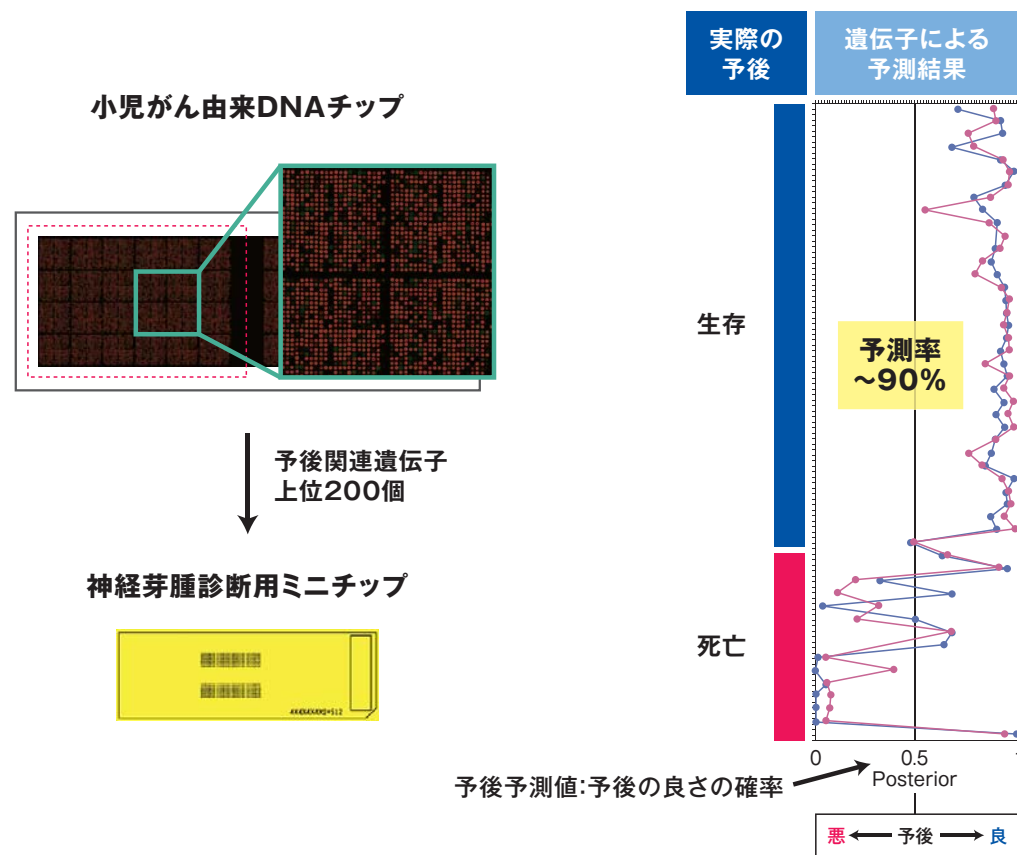


図1: 千葉県がんセンターオリジナルDNAチップと神経芽腫症例の悪性度予測

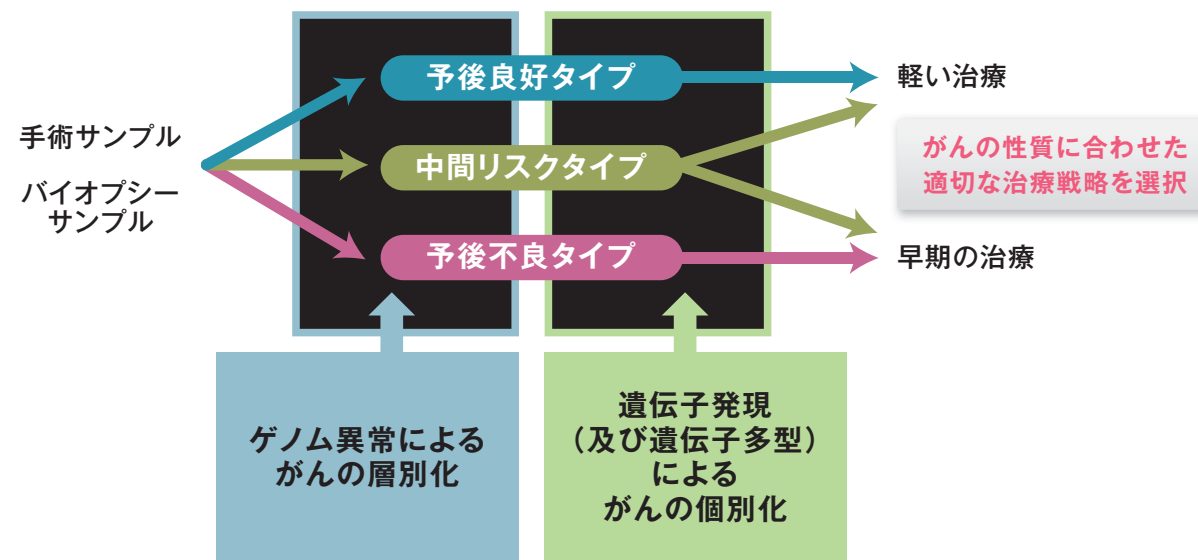


図2: チップ解析のがんのリスク分類への導入

難治性がんの診療 千葉県がんセンターにおけるGBMに対する IMRT を用いた集学的治療成績

千葉県がんセンター 脳神経外科
井内 俊彦
tiuchi@chiba-cc.jp



井内 俊彦 (Toshihiko Iuchi)

はじめに

神経膠芽腫は最も頻度が高く最も予後不良な原発性脳腫瘍である。本腫瘍に対して放射線治療の効果が確認されているが、従来の照射の効果は不十分であり、全国脳腫瘍統計での平均生存期間は約10ヶ月に過ぎない。本腫瘍が脳の中に発生することは、腫瘍に対して選択的に線量集中を行うことの必要性を意味するが、一方で浸潤性に発育することから浸潤領域への線量分配も求められている。この相矛盾する要求を満たすため当センターでは、2002年よりIMRTを神経膠芽腫の治療に応用してきた。今回は、その治療成績を紹介し効果と問題点を指摘する。

治療計画

自験例における従来の照射後の再発部位のMRIによる検証から、PTV (Planning Target Volume) を次の3段階に設定した。

PTV-1 : GTV * +5mm

PTV-2 : PTV-1 の周囲 15mm

PTV-3 : 周辺浮腫領域

*GTV (Gross Target Volume) = MRI造影領域

照射は8分割照射とし、1回照射線量は、PTV-1:8.5Gy、PTV-2:5.0Gy、PTV-3:4.0Gyとして、Simultaneous Integrated Boost法を用いて照射した(図1)。

治療成績

IMRTによる小分割大線量照射は、局所制御を顕著に改善し、浸潤腫瘍からの遠隔再発の危険性も従来の照射と差を認めなかった。しかし、髄液播種の頻度が上昇し、結果的に限定された生命予後改善効果しか得られなかった¹⁾。

予防的随注化学療法の併用とその成績

「髄液播種は術中に遊離した細胞に由来する」という仮説を立て、2004年から予防的随注化学療法の併用を開始した。その結果、髄液播種の発生は減少し、生命予後の有意な改善が得られた。現時点で、神経膠芽腫の平均生存期間は37ヶ月にまで延長している²⁾(図2)。

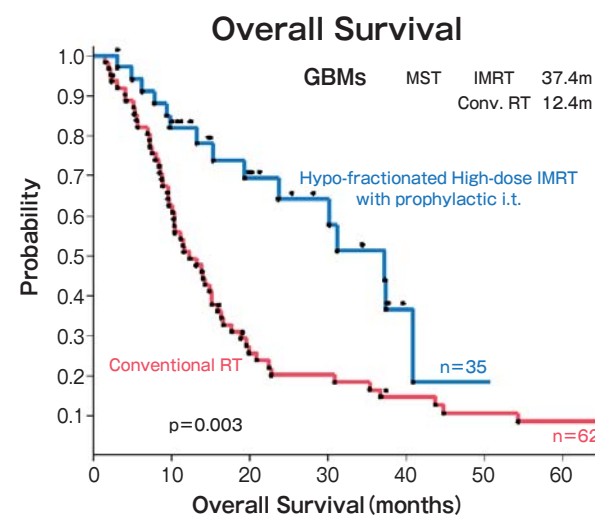


図2: 全生存期間

現状での課題とそれに対する取り組み

生命予後の改善に伴い、これまで問題とならなかった放射線照射の晩期障害が顕著化した。晩期障害のリスク軽減には、他の有効な治療法との協調による治療線量の減量が期待される。神経膠芽腫に効果を示すTemozolomide (TMZ)はアルキル化剤で、DNA修復遺伝子であるMGMTによりその効果が減弱する。MGMT遺伝子の発現はこの遺伝子のpromotor領域のメチル化の有無により規定されており、MGMTメチル化を認める腫瘍はMGMTの発現が低くTMZの効果が高い³⁾。IMRTを用いた小分割大線量照射は、TMZ使用例において、MGMT非メチル化症例で効果が高いものの、メチル化症例では従来の照射を有意に上回る効果を得られなかった。この結果を基に、2008年からMGMTメチル化症例ではPTV-1に対する1回照射線量を6.0Gyに減量して、その効果を検証中である。

晩期障害のリスク軽減には、患者側の放射線耐性の評価も重要となる。当センター研究局で独自に開発したcDNAチップを用いた網羅的遺伝子発現解析では、白質障害規定候補遺伝子が29遺伝子抽出されている⁴⁾。将来、これらの遺伝子発現の評価から晩期障害のリスクを治療前に評価できるようになることが期待される。

放射線晩期障害に対する治療は従来困難とされてきたが、最近欧米ではBevacizumabの放射線壊死に対する効果が報告されている⁵⁾。同薬剤の高度先進医療としての使用を他施設と共同で申請中である。

おわりに

神経膠芽腫に対してもIMRTという手技を用いた線量増大により優れた局所制御が得られた。さらに全脳制御を目指した場合、全身化学療法・随注化学療法といった他の治療法との協調が不可欠であり、それぞれの治療の長所を生かすことによって、生命予後の改善と機能の維持の両立が可能になっていくと期待している。

参考文献

- Iuchi T, Hatano K, et al. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64: 1317-24
- T Iuchi, K. Hatano, et al. Clinical significance of prophylactic intrathecal chemotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2009; 27: e13022
- Stupp R, Hegi ME, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-66
- T Iuchi, K. Hatano, et al. Identification of candidate genes with regulate radiation-induced leukoencephalopathy by cDNA microarray analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: S233
- Gonzalez J, Kumar AJ, et al. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 323-6

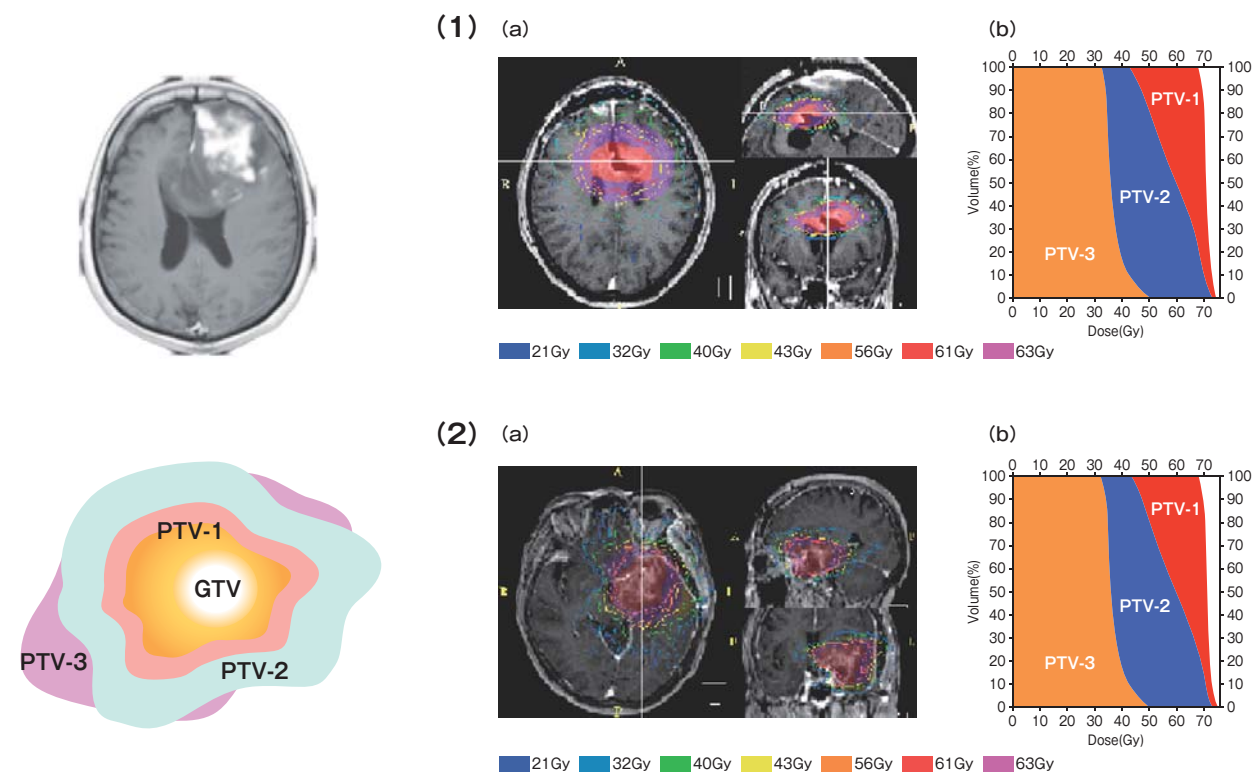


図1: 3段階のPTV設定と線量分布

Iuchi T et al., *IJORBP* 64: 1317-24, 2006

難治性がんの診療
脳腫瘍に対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
長谷川 安都佐
azusa@nirs.go.jp

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
溝江 純悦、神宮 啓一、鎌田 正、辻井 博彦



長谷川 安都佐 (Azusa Hasegawa)

はじめに

1993年、放射線医学総合研究所(以下、放医研)では医療目的で設計された重粒子加速器(Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba:HIMAC)が完成し、1994年6月から、重粒子線(炭素イオン線)によるがん治療の臨床試験が開始された。これは、政府の「対がん10か年総合戦略」の一環として、旧科学技術庁が放医研に建設したもので、最初は頭頸部領域の悪性腫瘍に対する炭素イオン線第I/II相臨床試験から行われた。その後、多くの疾患で安全性や有効性が明らかとなり¹⁻³⁾、2003年11月からは先進医療として厚生労働省に認可されている。中枢神経系腫瘍に対する炭素イオン線の臨床試験は、1994年10月より、星細胞腫、悪性グリオーマ、および転移性脳腫瘍を対象に、「中枢神経系腫瘍に対する重粒子線治療のフェイズI/II臨床試験研究(プロトコル番号9302:以下9302)」として開始された。2002年2月に終了した9302の結果を受けて、2002年4月から2008年8月までは悪性グリオーマに対して、炭素イオン線単独で「悪性グリオーマに対する炭素イオン線治療の第I/II相試験(プロトコル番号0101:以下0101)」が行われ、さらに2009年4月からは、抗がん剤治療併用炭素イオン線治療「退形成性星細胞腫および膠

芽腫に対するテモゾロミド(TMZ)併用炭素イオン線治療の第I/II相試験(プロトコル番号0804:以下0804)」が開始となった(図1)。

悪性グリオーマに対する炭素イオン線治療

退形成性星細胞腫および膠芽腫に対する炭素イオン線治療は、1994年10月から、X線ならびに抗がん剤併用第I/II相臨床試験(9302)として開始された。このプロトコルでは、MRIにおいてT2WIで高信号を示す領域に50Gy/25回/5週間のX線治療と、X線治療の第1週目と第4または5週目に塩酸ニムスチン(ACNU)100mg/m²の抗がん剤治療後、T1WIで造影される領域に8回/2週間の線量分割法で炭素イオン線治療が行われた。8回/2週間の総線量は16.8GyE(1回線量2.1GyE)から24.8GyE(3.1GyE)まで5段階(16.8、18.4、20.0、22.4、24.8GyE)で線量増加された。現時点での解析の結果⁴⁾は、退形成性星細胞腫(16例)においてmedian progression free survival(m-PFS)は18ヶ月、median survival time(MST)は35ヶ月であり、また膠芽腫(32例)においてはm-PFSが7ヶ月、MSTが17ヶ月であった。特に膠芽腫では、炭素イオン線の線量が増加するにつれて生存率が上昇する傾向にあり、観察期間が短く少

数例での結果ながら、Radiation Therapy Oncology Group(RTOG)で報告されているX線治療⁵⁾と比較して、炭素イオン線治療の有用性が示唆されている。この9302プロトコルでは、X線の線量とACNUの投与量は固定されており、生存率の上昇は炭素イオン線の線量増加による効果と判断された。また、正常組織反応についても3度以上の重篤な皮膚や脳反応は出現していないことから、炭素イオン線単独治療へと移行することとなった。

2002年4月からは、炭素イオン線単独の第I/II相臨床試験(0101)が行われた。このプロトコルでは、9302プロトコルで行われた、MRIのT2WI高信号領域に対する50Gy/25回/5週間のX線治療と併用する抗がん剤治療(ACNU 100mg/m²)を、炭素イオン線30GyE/12回/3週間(1回2.5GyE)の照射に変更(線量固定)し、その後、T1WIで造影される領域に8回/2週間の線量分割法で線量増加が行われた。この線量増加は、28.0GyE(1回線量3.5GyE)から開始し、2段階目32.0GyE(1回線量4.0GyE)まで増加された。照射野の大きさに関しては、初期では標的に絞り込んだ照射野を使用していたが、辺縁再発が見られたため、RTOGに準じた拡大照射野に変更したところ、ステロイド投与を必要とする2度の脳炎の出現率が増加したため、その中間の照射野に変更し、各線量と照射野設定方法の違いで治療効果を検討した。退形成性星細胞腫(6例)では症例が少ないため線量と照射野による分類は不可能であり、6例のm-PFS、MSTはともに41ヶ月であった。膠芽腫24例を線量と照射野設定方法で5群に分類し比較すると、症例数が少なく各群で有意差は認められなかったが、治療線量が増加すると局所制御率は上昇する傾向にあり、照射野設定も拡大とともにPFSも延長する傾向が見られた。しかし、治療線量の増加と照射野拡大は、正常脳への副作用も強くなることから、炭素イオン線単独治療では、治療線量の増加および照射野拡大には限界があると判断された。そこで、現在、X線治療との併用が報告されているTMZを炭素イオン線治療にも併用し、周囲正常脳への副作用軽減と局所制御や播種の抑制など治療成績の向上を計ることとなった。TMZに関しては、初発の膠芽腫に対して、TMZ併用放射線治療(6クール施行)群と放射線治療単独群で比較した第III相臨床試験の結果、TMZの有用性が報告されており、放医研でも2009年4月から、TMZ併用炭素イオン線治療の第I/II相臨床試験(0804)が開始された。

おわりに

退形成性星細胞腫および膠芽腫の治療において、一般的に手術療法は第一に行われる治療法であるが、手術療法では脳機能温存のために根治的切除が困難なことが多い。術後の残存腫瘍に対する追加治療としては、通常、放射線治療が選択されるが、腫瘍に隣接する正常脳組織と脳周辺の視神経、眼球、脳幹部、脊髄等の周囲重要臓器の障害を最小限に抑えることが要求されるため、従来のX線治療では限界があり、満足すべき結果が得られていない。このような難治性腫瘍に対して多くの試みがなされたが、有効な治療方法はまだ存在しておらず、高い生物学的効果と良好な線量分布を持つ炭素イオン線の治療効果が期待される。これまで行われてきた悪性グリオーマに対する炭素イオン線の臨床試験では、診断画像上で局在する腫瘍については、腫瘍制御のための至適線量が確認されつつある。しかし、膠芽腫においては、最新の画像診断を用いても、腫瘍細胞が潜在する領域を特定するのが困難であるという問題点が残っている。今後、より正確な潜在部分も含めた腫瘍進展範囲の診断技術の進歩が、治療戦略と治療成績の向上のために重要であると考えられる。

参考文献

- 1) Tsujii H, Morita S, Miyamoto T: Preliminary results of phase I/II carbon-ion therapy at the National Institute of Radiological Sciences. *J Brachytherapy Int* 13: 1-8, 1997.
- 2) Tsujii H, Mizoe J, et al.: Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother Oncol* 73: 41-49, 2004.
- 3) Tsujii H, Mizoe J, et al.: Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res* 48A: A1-13, 2007.
- 4) Mizoe J, Tsujii H, et al.: Phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas: combined x-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (2): 390-396, 2007.
- 5) Curran WJ Jr, Scott CB, et al.: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 85: 704-710, 1993.

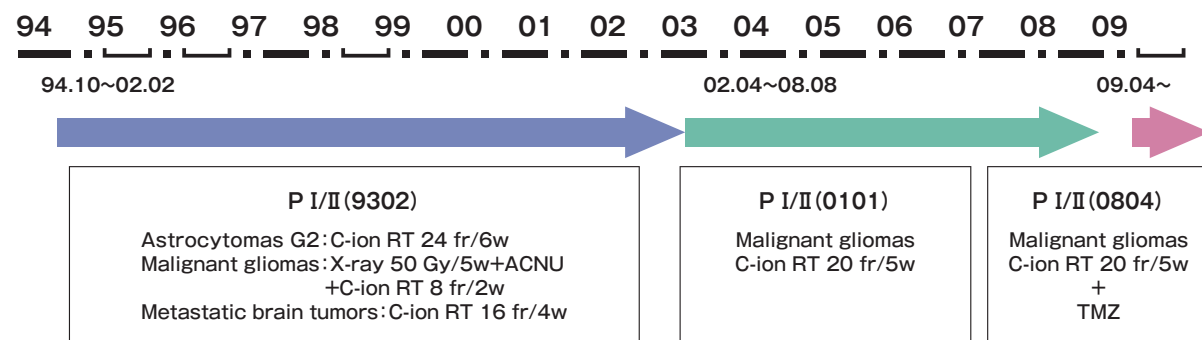


図1: 脳腫瘍に対する炭素イオン線治療の流れ

難治性がんの診療

千葉県がんセンターにおける肺がん手術成績

千葉県がんセンター 呼吸器科
松井 由紀子
ymatsui@chiba-cc.jp

千葉県がんセンター 呼吸器科
飯笹 俊彦、新行内 雅斗、板倉 明司、中島 崇裕、高橋 亮、木村 秀樹



松井 由紀子 (Yuki Matsui)

はじめに

原発性肺がんに対しては、従来、化学療法、放射線療法、外科療法等による単独あるいは集学的治療が行われており、治療には、組織型および病期により多様性があります。今回、当院で現在行っている原発性肺がんの診療^{1), 2)}について発表いたします。

治療前診断

治療方針決定のためには、正確な治療前診断は非常に大切です。当院では、治療前に、胸部部 CT、頭部

MRI、骨シンチグラム、FDG-PET、気管支鏡検査を行うとともに、腫瘍マーカーの上昇や画像でリンパ節転移を疑う症例には、縦隔鏡検査 (VAM)、近年では超音波気管支内視鏡検査 (EBUS) を施行し肺門縦隔リンパ節転移の有無を確定しています。

切除可能な非小細胞肺がんの治療

切除可能な非小細胞肺がんの治療 (図1) は、N0, N1 症例は手術を先行し、N2 症例は化学療法 2 コース後に方針を再検討し、PR 以上や SD でも著明な腫瘍マーカー

の低下を認めた症例に対しては手術とし、そのほかの症例には化学療法または放射線療法を行っています。

さらに、術後、IB 期以上の症例には免疫化学療法または補助化学療法を行っています。なお、現在、術後 adjuvant 治療として、化学療法単独群と化学療法に樹状細胞と活性化リンパ球による養子免疫療法を加えた群による phase III study を行っています。

切除不能な非小細胞肺がんの治療

ⅢA 期からⅣ期の切除不能な非小細胞肺がんの治療 (図2) は、限局性の症例であれば放射線化学療法を、その他の症例には化学療法を行っています。2 コースごとに効果判定を行い、効果が認められれば 2-4 コース、効果の認められない場合は、分子標的治療薬も含めレジメンを検討し治療を行っています。

小細胞肺がんの治療

限局型小細胞肺がんの症例は、I 期では手術および術後化学療法を、II 期以上では放射線化学療法を行っています (図3)。進行型小細胞肺がんでは、

CDDP+CPT-11 による治療を行っています。再発で PS の良好な症例には CDDP+VP-16 の治療を行っています。

おわりに

近年、抗がん剤の開発や手術技術の進歩により、治療の選択肢が多様になってきており、個々の症例にあわせた治療方針の選択を今後も行っていきたいと考えています。

参考文献

- 1) 千葉県がんセンター編集: がん診療ハンドブック, 2008.
- 2) Kimura H, et al: Indications for mediastinoscopy and comparison of lymph node dissections in candidates for lung cancer surgery. *Lung Cancer* 56: 349-355, 2007.

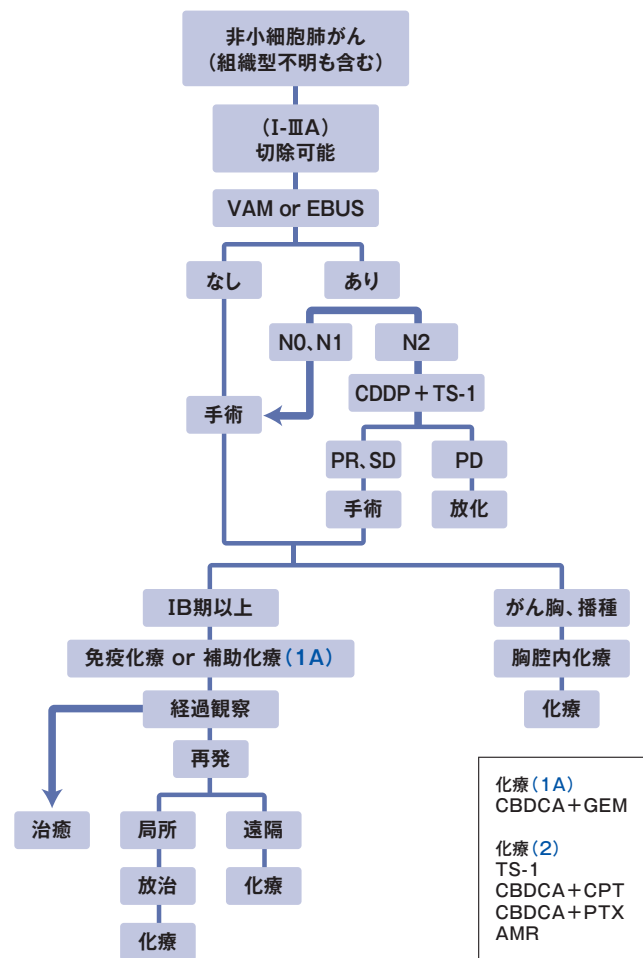


図1: 切除可能 (I-III A 期) 非小細胞肺がん治療プロトコル (75歳未満, PS0, 1)

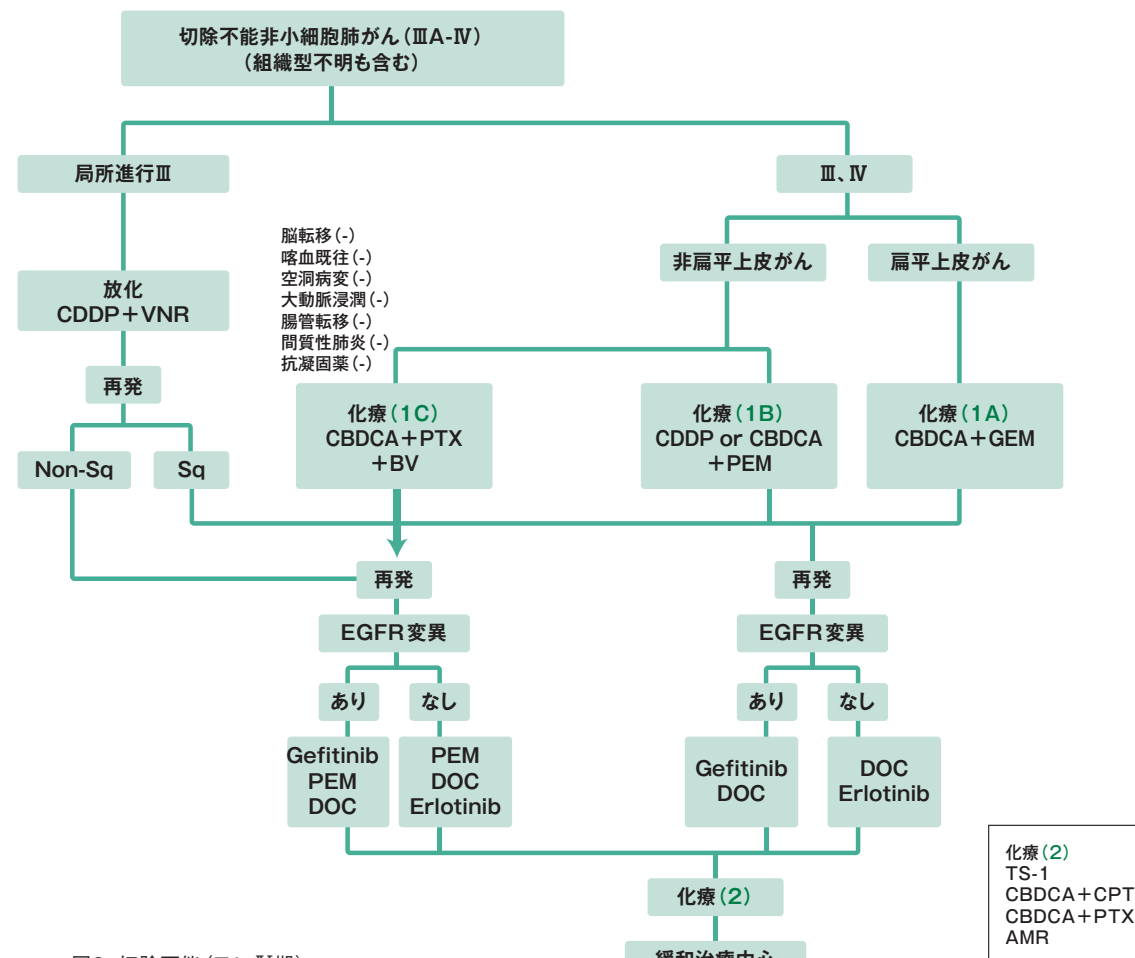


図2: 切除不能 (ⅢA-Ⅳ期) 非小細胞肺がん治療プロトコル (75歳未満, PS0, 1)

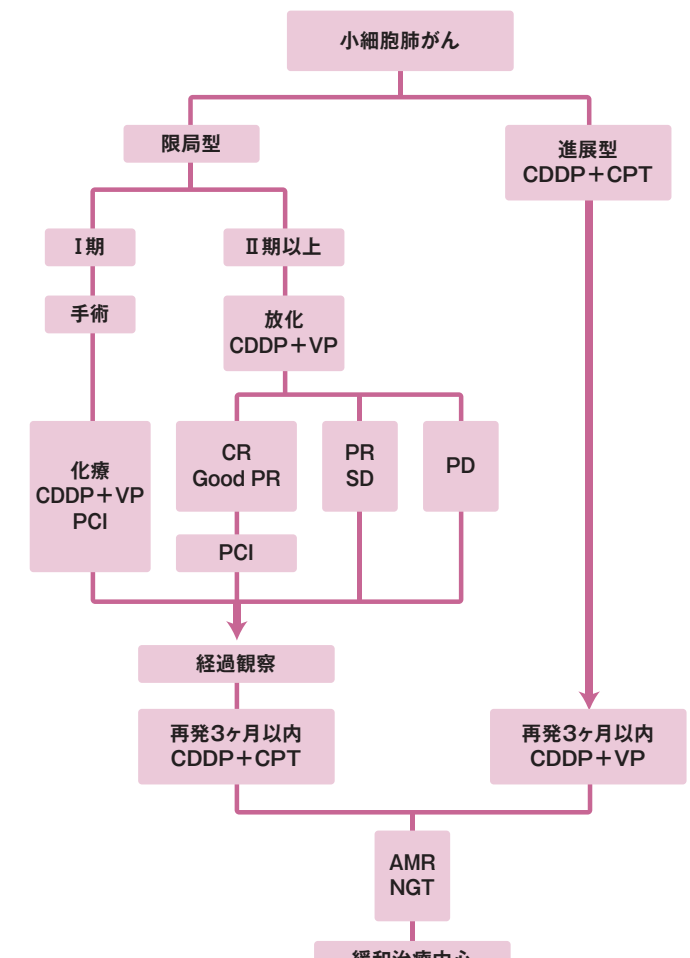


図3: 小細胞肺がん治療プロトコル (75歳未満, PS0, 1)

難治性がんの診療
肺がんに対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院
山本 直敬、中嶋 美緒、馬場 雅行
nao_y@nirs.go.jp



山本 直敬 (Naotaka Yamamoto)

はじめに

肺がんの局所療法としてもっとも確実なものは外科療法である。しかし、局所療法によって根治が期待できるI期非小細胞肺がんであっても低肺機能などの理由により手術ができない症例や、手術を希望しない症例がしばしばある。肺がん検診の普及によりI期肺がんが多く発見されるようになったが、このような手術のできない患者さんに対して安全で確実な治療を開発することが肺がん死亡を低減させるために重要な課題である。

非小細胞肺がんに対する炭素線治療臨床試験の経緯

肺がんに対する炭素線治療の臨床試験は1994年11月から開始され、2008年12月までにのべ837名の治療が行われた。

最初の治療は末梢型I期肺がん、中心型肺がん、肺門近接型肺がん、胸壁浸潤肺がん(術前照射として施行)を対象に18回分割(6週間)照射の線量増加試験を施行した。胸壁浸潤がん

の術前照射では、手術により摘出された標本の病理所見で強力な抗腫瘍効果が確認されている¹⁾。末梢I期非小細胞肺がんに対しては9回分割(3週間)照射²⁾、4回分割(1週間)照射³⁾と分割回数を減らしながら臨床試験を進めた。

現在、末梢型I期肺がんに対しては一回(1日)照射の線量増加試験を行っている(図1)。

末梢型I期非小細胞肺がんに対する炭素線治療

治療線量を固定して行ったフェイズII研究である9回分割照射症例と4回分割照射症例は全例が治療終了後5年以上を経過しており、これらの症例の長期臨床経過を報告する。

症例数はのべ131例、平均年齢は74.5歳で男性94、女性37である。病巣数は131、そのうち腫瘍径が3cm以下のT1が72、腫瘍径が3cmを超えるT2は59であった。組織型は腺がん85、扁平上皮がん43、その他3であった。

51例のI期肺がんが72.0GyE9回分割照射で、残り

80例はIA期には52.8GyE、IB期には60.0GyEの線量を用いて4回分割照射を行った。

手術が不適と判断された症例が76%あった。医学的に非手術適応となった症例は、肺気腫などの原因で肺機能の低下をその理由とするものが全体の約6割を占めている。

炭素線治療による正常組織の有害事象は、臨床的に問題となる症状を呈するグレード3以上の肺反応は認めなかった。これらの症例のうち80歳以上の高齢者28名を対象とした解析でも肺機能の障害は軽度であった⁴⁾。

抗腫瘍効果では、131病巣に対して9回分割照射あるいは4回分割照射を行った結果、局所制御率は3年で93.0%、5年で91.8%であった。生存率を検討すると累積3年粗生存率はT1:79.9%、T2:47.5%であった(図2)。

外科療法との比較を示す。日本肺がん学会と日本呼吸器外科学会の合同調査による1999年1年間の肺がん切除例の成績では累積3年粗生存率は臨床病期IA期:84.4%、IB期:70.3%であった。炭素線治療ではIA期3年粗生存率は79.9%であるが、これは手術成績に近いと考えられる。この粗生存率がやや劣るのは、医学的に手術非適応の症例を治療していることや外科症例よりも年齢が10歳高齢であるため、手術よりも他病死が多いことが原因であろう。

縮小手術の成績をみると、臨床病期I期で5年粗生存率は約50%と報告されている。われわれの炭素線治療は手術では部分切除に相当する範囲を照射し

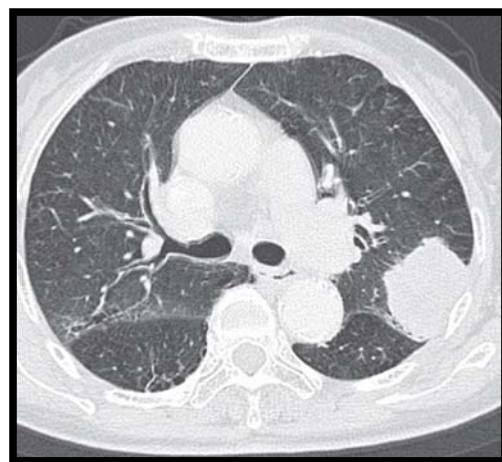
ており、手術非適応症例に対しても、侵襲が少なく、効果も十分に期待できる治療法である。

おわりに

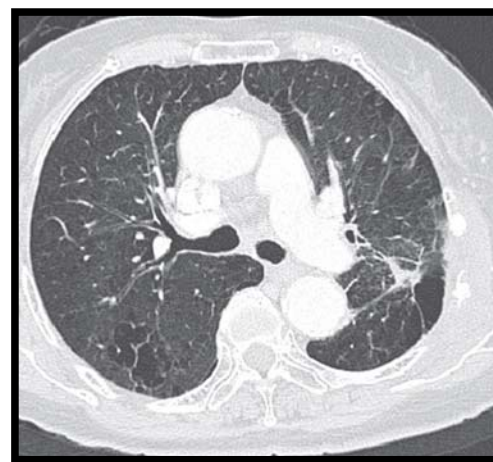
おもにI期肺がんの治療成績についてのべたが、炭素線による肺がん治療は安全で確実な治療法として確立しつつある。

参考文献

- 1) Yamamoto N, Miyamoto T, et al. Preoperative carbon ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with chest wall invasion-pathological findings concerning tumor response and radiation induced lung injury in the resected organs. Lung Cancer 42: 87-95, 2003.
- 2) Miyamoto T, Baba M, et al. Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypo-fractionated regimen. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 750-758, 2007.
- 3) Miyamoto T, Baba M, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. J Thorac Oncol 2: 916-926, 2007.
- 4) Sugane T, Baba M, et al. Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 64: 45-50, 2009.



炭素線治療前



治療後18ヶ月

図1: IB期扁平上皮がんに対する炭素線治療

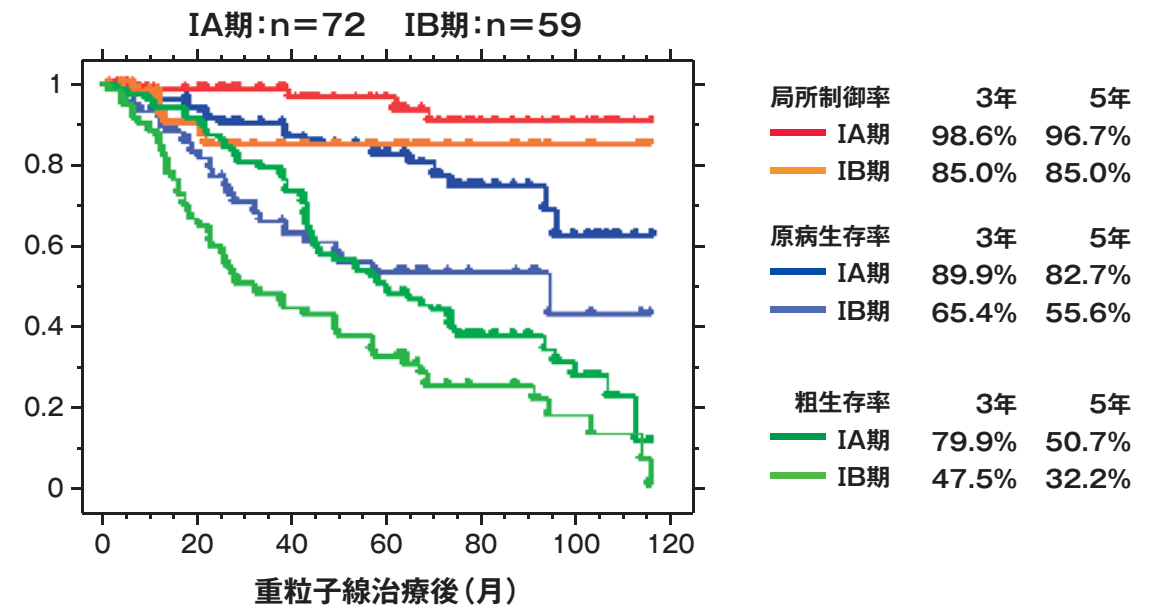


図2: 末梢型I期非小細胞肺がんに対する治療成績

難治性がんの診療

千葉県がんセンターにおける膵臓がん手術成績

千葉県がんセンター 消化器外科

山本 宏

hyamamot@chiba-cc.jp

千葉県がんセンター 消化器外科

貝沼 修、趙 明浩、郡司 久、宮崎 彰成、永田 松夫、滝口 伸浩、早田 浩明、池田 篤



山本 宏 (Hiroshi Yamamoto)

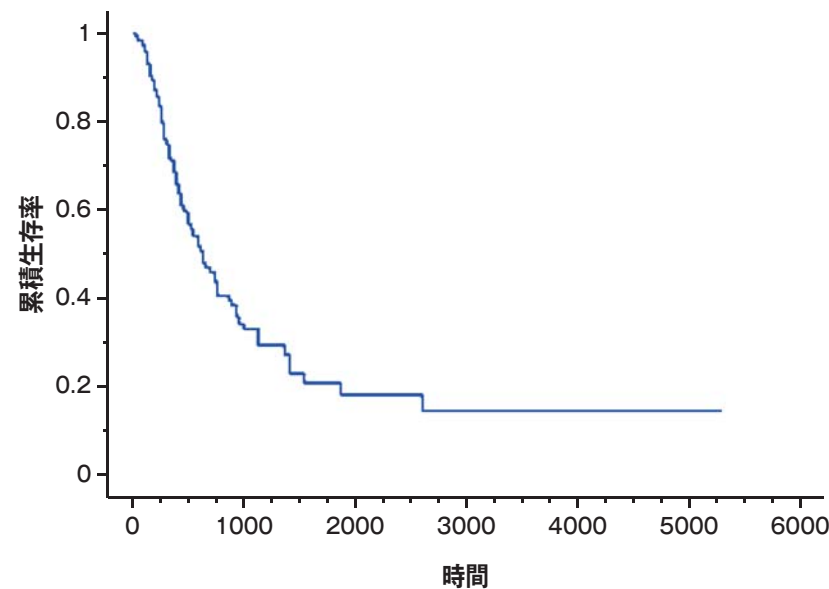
はじめに

千葉県がんセンター消化器外科における膵臓がんの治療実績、その問題点と現在の取り組みについて検討したので報告する。

手術実績

切除例の進行度は stage3 以上の進行膵臓がんがほとんどであり、半数以上は stage4 であった。1970 年代の Fortner の提唱した局所進行膵臓がんに対する regional pancreatectomy を多くの日本の外科医は積極的に支持し、いわゆる拡大手術 (広範囲リンパ節と動脈周囲の神経叢廓清) を目指した。当科でもその姿勢で外科治療に臨んできた。しかし、欧米では regional pancreatectomy に対し否定的であり、局所進行膵臓がんに対しては化学療法 +RAD が一般的とされてきた。進行膵臓がんに対する積極的切除と RAD+化学療法を比較した RCT が日本の多施設共同で行わ

れ、平均生存期間において手術群の方が有意に良好であるという結果を得た¹⁾。これを踏まえ、引き続き遠隔転移、腹腔動脈、肝動脈、上腸間膜動脈などへの浸潤がない場合には積極的切除を当科の第一選択の治療法としてきた。術式では 3/4 が膵頭十二指腸切除であり、血管合併切除が 40%、他臓器合併切除が 11%に施行された。進行膵臓がんが多く、しかも複雑な手術が必要な症例が多いことが示された。入院死は切除 151 例中 1 例であり、37%に合併症を認め、膵液瘻が多かった。切除 151 例の 1、3、5 年生存率はそれぞれ 68、33、21%であった (図)。手術成績が示している事はやはり膵臓がん手術は侵襲的であり、合併症が多くなり、しかも切除例であっても予後があまり芳しくないということであった。一方、社会からは外科手術に対して患者の安全と負担の軽減を目指す事が要求されており、また、病院経営上、効率性の向上を図らねばならない。



切除例の生存率 (-2009, n=151)

新たな取り組み

したがって、これらの問題点や目標に対する新たな取り組みが必要となる。そこで当科として術前検査の簡略化、膵腸吻合の安全性の追求、Minimally invasive surgery の導入、術後療法と術前療法の導入といったテーマを設けた。

術前検査として 以前は ERCP、血管造影、CT を行い、術前減黄処置として PTCD を実施していたが、現在の術前検査は MDCT のみ、術前減黄処置を行う場合は ENBD を原則としている。この結果、侵襲的検査や処置を省く事ができ、入院期間の短縮や検査に伴う安全性の向上が認められた。膵腸吻合の安全性の追求は膵臓外科医の永遠のテーマであり、その観点から 2006 年から吻合法を膵管陥入法から膵管空腸吻合 + 密着法に変更した。また、同時期より入院期間短縮のため吻合部に挿入していたステントチューブの体外誘導をロストチューブ挿入、あるいはチューブレスに変更した。手技変更だけが原因ではないが、手術時間、出血量、術後入院期間が著明に改善した (表)。最近、RCT による膵臓がんに対する拡大手術の意義の否定が次々に報告され^{2) 3)}、膵臓がんに対して拡大手術にこだわらない切除断端陰性化を目指す手術を目標とするようになった。そこで患者の負担が少ない鏡視下膵切除を膵臓がんに対しても適応させるようになった。膵臓がん予後改善のための取り組みとしては術後補助化学療法や術前重粒子線を含めた照射療法や化学療法を散発的に行っているが、術前療法に関しては系統的導入には至っていない。

おわりに

膵臓がんの手術においては良好な予後を目指すばかりでなく、効率性や安全性、患者の負担軽減を念頭に入れた治療設計が必要である。

参考文献

- 1) Imamura M, Doi R, et al. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer Surgery 2004 ; 136 : 1003-1011
- 2) Pedrazzoli S et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. Ann Surg 1998 ; 228 : 508-517
- 3) Farnell MB et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. Surgery 2005 ; 138 : 618-630

膵頭十二指腸切除周術期の状況

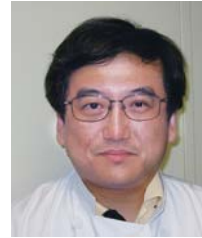
	1992-2005 (n=45)	2006-2009 (n=54)	p
手術時間 (分)	509 ± 130	348 ± 102	< 0.001
出血量 (ml)	1557 ± 703	1196 ± 835	0.0247
手術後入院期間 (日)	21 ± 13	39 ± 21	< 0.001

難治性がんの診療

膵がんに対する重粒子線治療の現状

放射線医学総合研究所 重粒子医学センター病院
山田 滋
s_yamada@nirs.go.jp

放射線医学総合研究所 重粒子医学センター病院
篠藤 誠、今田 浩史、安田 茂雄



山田 滋 (Shigeru Yamada)

はじめに

膵がんは切除例でも5年生存率が約18%と低く、消化器がんの中で最も治療成績が悪い。膵がんは低酸素細胞の割合が多く¹⁾ 従来の放射線治療には抵抗性であり、さらに放射線感受性の高い消化管に周囲を囲まれていることより、十分な治療効果を得ることができなかった。重粒子線の特徴は優れた線量分布と高い殺細胞効果を有することである。1994年から開始された臨床試験の結果、従来放射線抵抗性とされていた肉腫や腺がんにも高い抗腫瘍効果が示された。本稿では、我々が施行している術前および局所進行膵がんに対する重粒子線治療の現状を紹介する。

膵がんに対する重粒子線(炭素線イオン線)治療の経緯

膵がんに対する重粒子線治療は、2000年から“膵がんに対する術前炭素イオン線治療の第I/II相試験(膵臓I)”が開始された。この結果を受けて2003年4月より術前照射の照射期間を16回から8回に短縮する膵臓IIおよび局所進行膵がんに対しても照射回数12回で治療する膵臓IIIの臨床試験が開始され、現在進行中である。さらに局所進行膵がんに対しては2007年3月に膵臓IIIが終了し、4月から局所進行膵がんに対するGemcitabine・炭素イオン線同時併用療法の第I/II相試験(膵臓IV)が開始された(図1)。

2000年 2001年 2002年 2003年 2004年 2005年 2006年 2007年 2008年 2009年

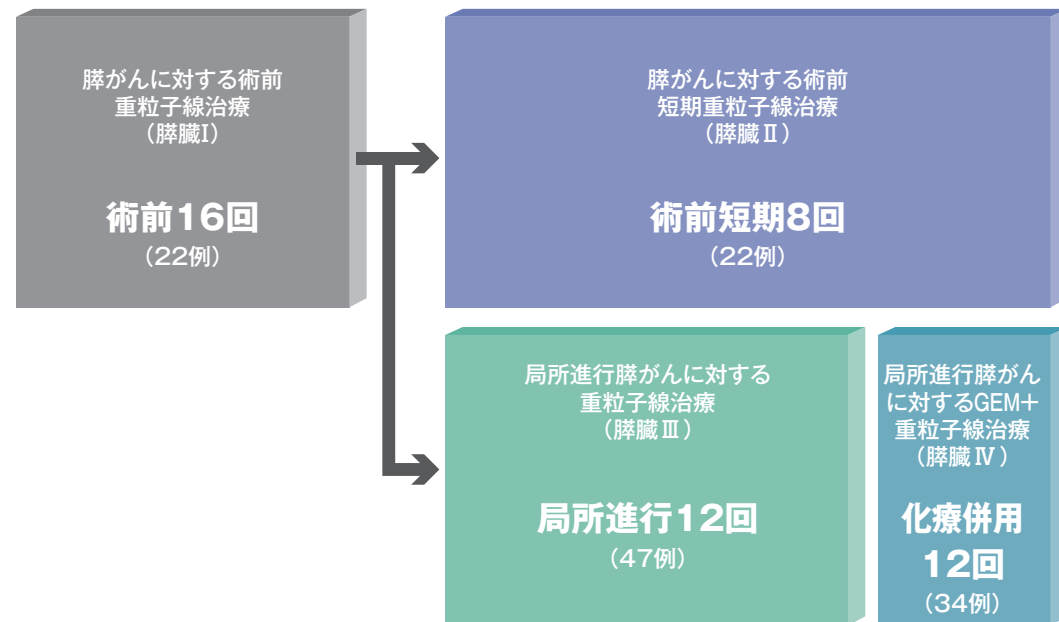


図1: 膵がんに対する重粒子線治療臨床試験の経過

膵臓がんに対する術前重粒子線治療

術後の後腹膜からの局所再発を制御するため、膵臓がんに対する術前炭素イオン線治療 phase I/II 臨床試験が2000年から開始された。対象は臨床進行度が病期I~IVaの手術可能な膵臓原発の浸潤性膵管がんであった。本臨床試験では、総線量44.8GyEおよび48.0GyE/16回/4週間の2段階の線量で22人の治療が行われた。このうち15人に切除術が施行されたが、残りの7人は治療後に肝転移あるいは腹膜播種が認められ切除術が施行されなかった。正常組織反応として48GyEでGrade3の術後門脈狭窄が2例認められた。組織学的には15例全例grade2の効果(かなりの効果:がんの2/3以上にがん細胞の変性・壊死などを認める)を示していた。これは他の報告例に比較し著明に高い効果であった²⁾。非切除例も含め、局所再発を呈した症例は1例(治療1年2月後)のみであった。生存率については全症例で2年生存率が23.8%であったが、手術時に肝転移・腹膜播種がないIVaの症例では2年生存率が50%であった。これは膵がん全国統計でIVaの2年生存率が20%以下であることと比較すると予後良好であると思われた³⁾。

これらの結果から、重粒子線治療は膵がんに対する術前治療として安全に施行でき、かつ局所制御の向上が期待できることが示された。さらに、2003年4月より照射期間を8回/2週間に短縮する膵臓IIが開始され現在進行中である。途中経過であるが5年生存率は切除例で51%と極めて良好な結果が得られている。

局所進行膵がんに対する重粒子線治療

膵臓Iの良好な局所制御効果を受けて、手術不能である局所進行膵臓がんに対する炭素イオン線の臨床試験が2003年より開始され、38.4-52.8GyE/12回/3週間の線量分割法で47例に治療が行われた。正常組織障害では遅発性反応として3度の消化管潰瘍が2例認められたが、消化器・血液に対する障害は通常の放射線治療より極めて低い傾向であった。局所制御率は線量が45.6GyE以上では93%と高い効果が示された。また1年生存率は全体では44%であったが、45.6GyE以上の高線量群では1年生存率73.0%、2年生存率42.3%と良好な結果であった。

生存率は未だ満足すべきものではない。この原因は、肝などへの遠隔転移の早期出現が原因と考えられた。これらの結果より、早期に遠隔転移を制御可能な治療法と重粒子線との併用療法が望まれた。重粒子線では周囲の消化管などの照射線量を一般的な放射線治

療に比較して約1/2から1/3にすることが可能であり、また血液毒性はほとんど認められないことより正常組織障害を最小限に抑えることが可能である。これより「局所進行膵臓がんに対するGemcitabine・炭素イオン線同時併用療法の第I/II相試験」が2007年4月より開始された。予想された通り正常組織障害は軽微で現在順調に線量増加が進行し、GEMはfull doseである1000mg/m²まで到達し、現在重粒子線の線量を増加し48GyEで施行中である。43.2GyE・GEM1000mg/m²治療群(12例)では1年生存率が91%と極めて良好な結果が得られている。これらの成果が待たれる。

おわりに

重粒子線は患者に過大な負担をかけることなく手術療法の治療成績を向上させることが示された。

参考文献

- 1) Koong AC, Mehta VK, Le QT et. al: Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 48: 919-922,2000
- 2) Hoffman PH, Lipsitz S, Pisansky T Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, respectable adenocarcinoma of pancreas: J Clin Oncol 16: 317-323, 1998
- 3) 松野正紀: 膵がん全国登録調査報告(20年間の総括, 膵臓 18: 101-169,2003)

解説/第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム

千葉県における難治性がんに対する診療・研究ネットワーク構築

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 運営企画室長
国際オープンラボラトリー 運営室長
伴 貞幸

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター長 鎌田 正

理事 辻井 博彦

千葉県がんセンター 放射線治療部長 幡野 和男

千葉県がんセンター長 中川原 章



伴 貞幸 (Sadayuki Ban)

はじめに

千葉県がんセンター（県がんセンター）は平成18年に「都道府県がん診療連携拠点病院」に指定され、千葉県内のがん治療の拠点機関として、手術、抗がん剤治療、放射線治療を行っています。一方、放射線医学総合研究所（放医研）では体内深部のがんに治療効果が高いとされる重粒子線治療を行っています。

昨年10月27日、放医研と県がんセンターは「がん治療の医療・研究における相互協力を推進し、その成果の普及を促進することにより、我が国の放射線医学分野の発展・継承に寄与することを目的とした協力協定」を締結しました。本締結は、10月28日版の読

売新聞、日本経済新聞、東京新聞でも報道されました。両機関間での協力協定締結により、両機関の患者が互いの医療設備を利用できるようになるなど両機関にとって大きな利点が出るのが期待されるのみならず、千葉県における難治性がんに対する診療・研究ネットワークの構築を目指す上で大きな一歩であると思われます。

なお、本シンポジウムは「千葉県医師会生涯教育講座」にも認定されました。

シンポジウム内容

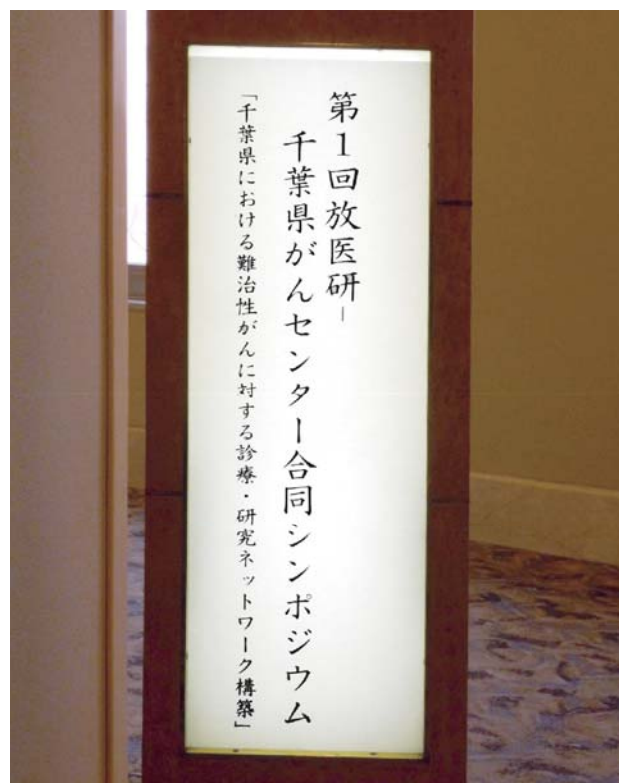
以上の経緯を踏まえて、3月13日に千葉市内のホテルを会場にして表題のシンポジウムが開催されました。

本シンポジウムのアナウンスを放医研ホームページで始めた直後から、一般の方々からメールや電話で次々と問い合わせが入るようになりました。当日は、県がんセンターから36名、放医研から26名、千葉大学、医師、石川県職員、企業職員の8名を含む計70名の参加がありました。

本シンポジウムは、最初に両機関を代表して、米倉義晴・放医研理事長と中川原章・県がんセンター長のご挨拶から始まりました。米倉先生および中川原先生からは、両機関間で締結した協力協定を基にして両機関間における研究および医療分野における発展、ひいては地域医療に大きな貢献がなされることの期待が述べられました。

施設紹介

辻井博彦・放医研理事から、放医研が昭和32年に設置されてから53年間の主要な活動、現在の組織構成と研究概要、および国内外の研究機関あるいは国際



会場前に用意された看板

平成22年1月8日
放射線医学研究所重粒子医科学センター
センター長 鎌田 正 様

千葉県医師会長

生涯教育認定講座の審査結果について

生涯教育認定講座とするための認定に関し、貴殿からの申請に基づき本会理事会にて協議の結果、下記のとおり承認いたしましたのでご通知いたします。
つきましては、参加証・参加証明印及び生涯教育報告書をお渡しいたしますので、開催日（1週間前よりお渡しできます。）までに本会にてお受け取り下さい。
また、報告書は後日（出来るだけ開催日より一週間内）でも構いませんが、スタンプには数制限があるため、返却は速やかにお願いいたします。
※ なお、承認されましたこの講習会プログラム等は千葉県医師会雑誌付録の予定表またはホームページ等に講師の先生のお名前や役職等を掲載いたしておりますが、個人情報保護法の施行に伴い、上記内容を講師の先生方等にお伝えして、必ずご理解を得ていただけるようお願い申し上げます。
（特にご連絡がない場合は通常通り掲載させていただきます。）

記

生涯教育認定講座として承認したもの

- 1. 日 時 平成22年3月13日（土） 9:00～
- 2. 場 所 ホテル「アサ」菜の花
- 3. 内 容 第1回放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム
- 4. 取得単位 3 単位

★ 注意事項：

- ①生涯教育申請から承認までは約2週間程度要します。
 - ②当会との共催や後援名義などがある場合は、理事会にて協議いたします関係で更に1週間が認定までにかかります。
 - ③講演会名に薬剤名および製薬会社名が入っている会は、単位申請が出来ません。
（サブタイトルにつきましても、同様です。）
- 以上の点につきまして、担当部署および講演会等の担当者間でこの事項をお守りいただくよう、徹底してご周知いただきたく存じます。
なお、以上の項目をお守りいただけない場合は、単位取得および共催などの名義使用等が認められない場合がありますので、ご注意下さい。

千葉県医師会生涯教育認定講座への承認通知

機関との協力体制等が紹介されました。そして、1年後から始まる第3次中期計画においては千葉県がんセンターとの協力体制も重要な位置を占めることが示されました。

中川原・県がんセンター長からは、県がんセンターが昭和47年に国立がんセンター、愛知県がんセンターに次いで3番目に設立されてから現在までの拡充・発展の歩みが紹介されました。現在は、72名の医師を擁し、年間に約3,400件の手術が行われています。

手術以外に化学療法、放射線療法も行われており、それらの治療の意味づけを目指しての「分子生物学的研究」「ゲノム研究」も充実しており、大きな成果が挙げられています。千葉県がんセンターのキーワードは「地域」と「コミュニティ」にあり、そのために「サポートケアセンター」や「患者支援相談センター」等を充実させて、地域医療機関や患者のみならずボランティアの方々との連携や共同作業を進めています。

県がんセンターと放医研の施設紹介に続いて、ゲノ

ムレベルからがんの診断・診療を考える「ゲノム研究」について2演題、難治性がんの診療として「脳腫瘍」、「肺がん」、「膵臓がん」の各2演題の報告がありました。

ゲノム研究

両機関において、個人およびがんのゲノム解析研究が大規模に行われていることが報告されました。これらの研究は、多数の遺伝子の構造（単一塩基多型、コピー数異常、突然変異）および発現を網羅的にしかも短時間に解析する最新の技術を駆使して治療後の副作用あるいは予後の善し悪しを治療前に予測することを目的としており、こられの研究の進展により、治療後のQOLひいては生存率を飛躍的に高める可能性が強く期待されます。

脳腫瘍

脳腫瘍の中でも膠芽腫は最も悪性度の高い腫瘍の1つです。脳の中に発生して、周囲の脳に浸潤して広がるために正常脳との境界が不鮮明となるために、手術で全部摘出することが極めて困難です。即ち、手術だけでは大半が数カ月以内に再発することが知られています。

県がんセンターでは膠芽腫の治療にIMRT(強度変調放射線治療)だけを使った場合の平均生存率が12.4カ月に過ぎなかったのが、予防的髄注化学療法併用により37.4カ月にまで上がったことが報告されました。現在は、DNAアルキル化剤であるTemozolomide(TMZ)を併用しての効果を患者のゲノム情報と照らし合わせて検証中であるとのこと。

放医研では頭頸部がんにも重粒子線(炭素線)を照射することにより非常に良い治療成績を上げています。しかし、局所制御には62Gyが必要であるが、脳萎縮を減少させるためには線量を58Gy以下にすることが重要であると報告されました。すなわち、重粒子線だけでは限界があるとして、現在はTMZとの併用治療が開始され、その治療効果を検証中であることが紹介されました。

TMZとの併用効果については、今後の両機関間での密接な研究協力が期待されます。

肺がん

日本では胃がんと子宮がんは減少傾向にあります。大腸がん、肺がん、乳がんは増加傾向にあり、この中でも肺がんの死亡率は上昇傾向にあります。肺がんには、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、腺扁平上皮癌、

大細胞癌、カルチノイド、粘表皮癌、腺様嚢胞癌、等々の多数の種類があります。がんの種類によって悪性度、転移能がまったく異なります。それで、がんの種類と大きさによって厳密な治療方針が立てられます。

県がんセンターでは、胸腹部CT、頭部MRI、骨シンチグラム、FDG-PET、気管支検査、化学的診断、縦隔鏡検査、超音波気管支内視鏡検査を駆使して治療前診断を行い、手術、放射線療法、化学療法あるいはそれらの併用療法を行うかのプロトコルが確率しており、個々のがんにあった治療が施されています。

小さな肺がんの治療には手術が放射線療法が標準治療となります。しかし、I期肺がんであっても種々の理由により手術が出来ない患者さんもおられます。

放医研では、手術が出来ない患者さんも含めて末梢I期非小細胞肺がんにも重粒子線治療を行っています。5年局所制御率は97%(腫瘍径3cm以下)または85%(同3cm以上)という高い治療成績が得られています。重粒子線治療が開始された1994年から4年間は6週間にわたって18回の分割照射が行われていましたが、その後徐々に分割回数が減らされ、2003年からはわずか1回のみの照射による治療が開始されました。3cm以上の肺がんでの局所制御率は76%ですが、3cm以下の肺がんでは89%と言う強い殺腫瘍効果が観察されました。すなわち、小さな肺がんならば約1時間の1回照射で治療が終了してしまいます。身体にメスをいれないのでまったく痛みを伴わず、そのまま帰宅することも可能になってきています。

膵臓がん

膵臓がんが難治性がんである理由は、膵臓がんには特異的な初発症状が無く、がんと診断された時には大半が高度に進行してしまっていて外科手術の適応にならないことと、たとえ切除可能であっても早期に再発するケースが多いことにあります。

県がんセンターでは、stage3以上の進行がんにも切除手術をしています。しかし、5年生存率は21%と低く、予後も良くないという結果が出ています。そのために、術前検査の簡略化、術前療法の導入、切除術の改良、術後療法の導入等に積極的に取り組んでいます。

放医研では、術前重粒子線治療と、手術不能である局所進行がんに対する重粒子線治療が行われています。術前治療として重粒子線は非常に有用であることが示されました。局所進行がんへの照射治療では遠隔転移の早期出現があることから、2007年から薬物

(Gemcitabine)療法との併用が計画されました。現在は、炭素線の照射線量と薬物の投与量が決定されており、その治療成果の解析が待たれるところです。

おわりに

理想の治療の条件として、痛くない(QOLにも関わる)、治療が早く終わる、必ず治る、治療費が安い、の4点があると言われています。これらの4条件を満たすためには、「何処でも誰でも質の高い医療を受けられることができる(均てん化、と言います)」ことが前提となります。

ヒトは個々人で種々の生物学的個性が異なるように、がん細胞にも個性のあることが最近の細胞・分子生物学的研究から明らかになってきました。すなわち、癌細胞に対する殺細胞効果および治療後の副作用の軽減効果を考えるためには個々人の個性と個々のがんの個性をゲノムレベルで理解し、個々のがんの治療はこの医療機関で受けるのが最も適しているのかを考える時代に入ろうとしています。このような医療社会の状況から、医療情報に関するネットワークを構築・整備する必要があります。しかし、日本国内全域あるいは世界的な大きなネットワークをいきなり構築することは非常に難しいと思われます。そういった意味では、まずは非常に設備が整っていて、かつ優れた成果をあげている医療機関の多い千葉県内で医療情報ネットワークを構築することは非常に具体性のあることであると思われます。

今回のシンポジウムでは、放医研と県がんセンターの2機関における「ゲノム研究」と「難治性がんの診療」

での成果発表が行われました。「難治性がん」として取り上げたのは「脳腫瘍」「肺がん」「膵臓がん」だけでしたが、両機関における研究・診療のレベルは非常に高いものであることが示されました。しかも、両機関でそれぞれ得意とする治療法および施設を相補うことによって治療成績がさらに向上するのではないかとすることも示されました。

すなわち、両機関間で締結した協力協定によって、千葉県における「均てん化」への歩みが大きく前進したと言えます。


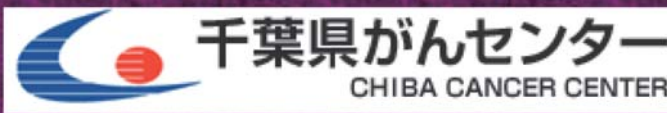
今後、両機関間で何回も一般公開シンポジウムを開催し、今回議論されなかった難治性がんについても情報交換が行われることとなります。さらには両機関以外の医療機関の参加を要請し、千葉県における診療・研究のネットワークを構築することによって、千葉県の難治性がんの治療成果の向上に寄与することが期待されます。

謝辞

ご多忙中にも関わらず本シンポジウムにご参加いただいた方々と本シンポジウムの開催にご協力いただいた千葉県医師会に深く感謝いたしますとともに、これからの県がんセンターと放医研に対して今までと変わらぬご支援・ご協力を心よりお願いいたします。



活発な討論風景

千葉県医師会生涯教育認定講座

第1回 放医研-千葉県がんセンター合同シンポジウム 「千葉県における難治性がんに対する診療・研究ネットワーク構築」

日時: 2010年3月13日(土) 9時-14時
場所: ホテルプラザ菜の花 (千葉都市モノレール「県庁駅」前)
入場: 無料

I: ゲノム研究

重粒子線治療に対する基礎研究: ゲノム科学的アプローチ
今井高志 放医研・重粒子医学センター

ゲノム情報を活用したがんのリスク分類法の開発
大平美紀 県がんセンター・ゲノム研究室

II: 難治性がんの診療

千葉県がんセンターにおけるGBMに対するIMRTを用いた集学的治療成績
井内俊彦 県がんセンター・脳神経外科

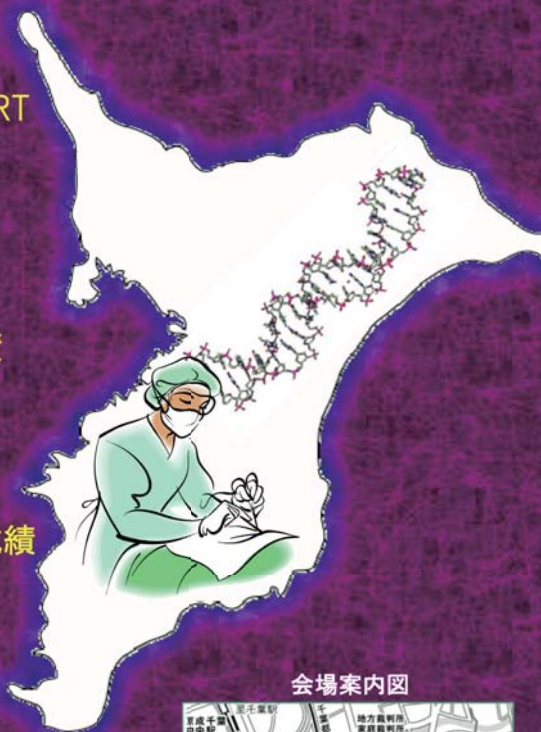
脳腫瘍に対する重粒子線治療
長谷川安都佐 放医研・重粒子医学センター

千葉県がんセンターにおける肺がん手術成績
松井由紀子 県がんセンター・呼吸器外科


肺がんに対する重粒子線治療
山本直敬 放医研・重粒子医学センター

千葉県がんセンターにおける膵臓がん手術成績
山本 宏 県がんセンター・消化器外科

膵臓がんに対する重粒子線治療
山田 滋 放医研・重粒子医学センター



会場案内図



主催: 千葉県がんセンター 放射線医学総合研究所
問い合わせ: 千葉県がんセンター 電話: 043-264-5431 放射線医学総合研究所 重粒子医学センター 運営企画室 電話: 043-206-3962, E-mail: hi-unei@nirs.go.jp

本合同シンポジウムのポスター

最近の成果

放射線治療と腫瘍免疫との蜜月



清野 研一郎 (Kenichiro Seino)

聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター生体機能制御研究部門
清野 研一郎

はじめに

がんに対する標準的な治療法としては、手術、化学療法、放射線治療が挙げられます。中でも放射線治療は身体にとって比較的低侵襲であり、今後さらに発展することが期待されています。一方、がんに対する新しい治療法として、患者さん本人の免疫システムを活かした免疫療法も近年大変に注目されています。また、がん(腫瘍)に対する免疫反応を研究するのが腫瘍免疫学なわけですが、この解明も近年大変に進み、新しいメカニズムが存在することが知られるようになってきました。特に放射線治療との関連においては、宿主(がんを持っている人、すなわち患者さん)に存在する免疫システムが正常に働くことが放射線の“効き”を左右することが分かってきて、放射線照射後の免疫応答を理解することの重要性が俄かにクローズアップされてきています。さらにはその宿主の免疫システムを適切に制御し、局所制御能に優れた放射線治療との併用を目指す、すなわち放射線/免疫併用療法といった応用への動きもあります。本稿では腫瘍免疫の概要と放射線照射に伴う免疫反応、そして併用療法の可能性について述べていきたいと思います。

腫瘍免疫の夜明け

人類は長い歴史の中で感染症と戦ってきました。その戦いの最大の武器は免疫システムでした。しかし、免疫学の歴史は実は浅く、免疫システムの細胞・分子レベルでの理解、そして腫瘍免疫という概念もそれほど古いものではありません。

19世紀の後半、いくつかのがん・特に肉腫において、丹毒という皮膚の感染症を併発した場合自然退縮が見られることが知られていました。それを逆手にとって、あえて丹毒の原因菌(Streptococcus pyogenes)やSerratiaなどを腫瘍内に注射し、腫瘍を治療したとする報告がこの時期にいくつかあります。それを体系的に行い改善し報告してきたのがNew York Cancer Hospital(現在のSloan-Kettering Cancer Center)に所属していたColey医師です(図1)。彼の報告によれば、40%程度の患者で腫瘍の縮小が見られ、10%程度の患者では治癒せしめることが可能であったということです¹⁾。彼が開発した上記Streptococcus pyogenesなどの死菌混合液は20世紀になっても世界で治療応用が試みられ、Coley's toxinとして有名です。

William B. Coley (1862-1936)

New York Cancer Hospital (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)



1891~

がん患者に対するColey's toxin*の使用、完全退縮症例の報告

*Coley's toxin: Streptococcus pyogenesなどの死菌混合液

図1: William B. Coley(1862-1936)

さて、Coley の時代にはもちろんサイトカインや T 細胞・B 細胞といった概念はまだなく、Coley's toxin による腫瘍の退縮が“腫瘍免疫”の働きによると認識されていなかったことは想像に難くありません。しかし、現代の知識、用語を用いて当時の現象を説明しようとするれば、やはりこれは腫瘍に対する免疫反応が惹起され、その働きによって抗腫瘍効果がもたらされたと考えられます。例えば、1975 年、マウスにがんを移植し出来た腫瘍の中にグラム陰性桿菌の内毒素である LPS を注射すると、腫瘍が壊死し、血清中にこの腫瘍を壊死たらしめるたんぱく質が出現することが発見されました (Carswell ら²⁾)。この物質はのちに腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor: TNF) と呼ばれるようになりました。Coley's toxin による腫瘍の退縮も、このような抗腫瘍効果を持つサイトカイン、そしてそれだけではなく自然免疫ならびにそこから誘導される獲得免疫が作動して引き起こされたものと考えられます。では、以下に現在知られている自然免疫と獲得免疫の特徴や役割ならびに腫瘍免疫の仕組みについてご説明します。ここで余談ですが、Coley の業績を称え、のちに米国に彼の名前を冠した財団が作られ学術賞が設置されました。この William B. Coley 賞は免疫学、中でも腫瘍免疫学に多大な貢献をした研究者に贈られる国際的な賞として有名です。

自然免疫と獲得免疫

免疫系は様々な白血球から成り立ち、それぞれの細胞の働きが密接に絡み合って全体的な作用を及ぼしています (図 2)。近年、この免疫系を二つの大きなシステムの複合体としてとらえる考え方が一般的になりつつあります。それが自然免疫系と獲得免疫系です。自然免疫とは病原体に最初に出会い、それを認知し、秒から分の単位で素早く反応する反応です (図 3)。ここでは、好中球、NK 細胞やマクロファージ、そして樹状細胞などの細胞が登場します。樹状細胞は自然免疫系が取り込んだ相手 (病原体) の情報を次に述べる獲得免疫系に橋渡しし、同免疫反応を強力に、そして効率よく活性化することに寄与します。獲得免疫系には大きく分けて二つのリンパ球が所属します。B 細胞と T 細胞です。B 細胞は抗体の産生に、T 細胞は細胞傷害活性を通じ、ウイルス感染細胞など“異物”となった細胞成分の除去に寄与します。ここで重要なことは、獲得免疫系の細胞の働きは“抗原特異的”であるということです。これは、利根川進博士が発見した抗原受容体遺伝子再構成という仕組みによって担われています。一般的に、獲得免疫系が作動するには日から週の単位の時間を要します。一方、一度排除した病原体に対しては長期間の記憶が成立し、2 度目の感染にはより早く反応することができることも大きな特徴です。

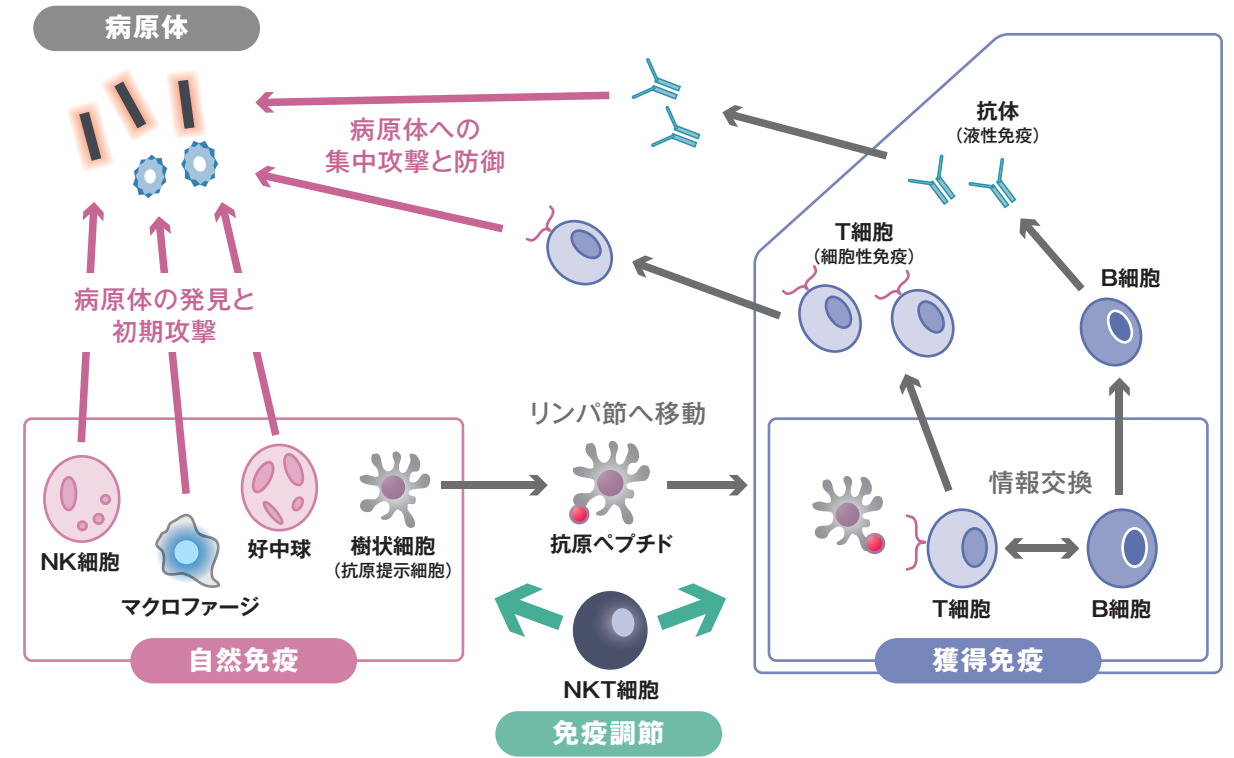


図3: 自然免疫と獲得免疫

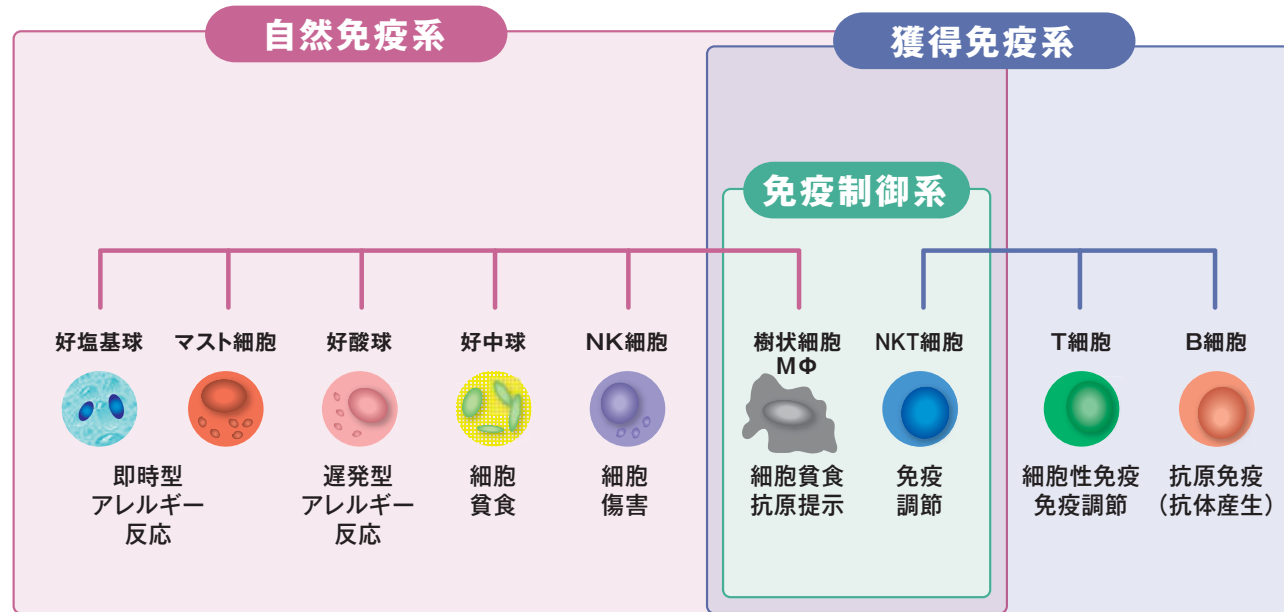


図2: 免疫系の構成細胞

自然免疫と獲得免疫 Innate and Acquired Immunity

- | 自然免疫 | 獲得免疫 |
|-------------------------|--------------------------|
| ● 好中球、マクロファージ、NK細胞、樹状細胞 | ● T細胞、B細胞 |
| ● 病原体、異物の貪食 | ● 特異性、多様性 (抗原受容体の遺伝子再構成) |
| ● 速やかに反応 | ● 効果発現まで時間がかかる |
| | ● 記憶のメカニズム |

図4: 自然免疫と獲得免疫 Innate and Acquired Immunity

自然免疫と獲得免疫の違いについて、図 4 にまとめました。また、これら自然免疫系と獲得免疫系をつなぐような調節システムも存在します。その一つが NKT 細胞を介したシステムであり、我々はこれを免疫制御系と呼んでいます。NKT 細胞が存在しないと十分な獲得免疫が誘導されなかったり、逆に免疫反応の暴走を許すようなことも起こります。NKT 細胞は免疫系全体を制御する重要な細胞なのです³⁾。

上記のとおり、自然免疫は細胞の浸潤や異物の貪食など古くから観察されていた現象であり、どちらかと

いうと原始的なものとして軽視されていた節があります (私の個人的な偏見かもしれません)。しかし、近年、特にこの 10 年間はこの分野の研究の発展が著しく、現在では極めて重要な生体システムであると認識されています。その理由の一つに Toll 様受容体 (TLR) など、病原体成分を認識する分子群の発見が挙げられます (図 5)⁴⁾。“原始的で非特異的に相手を見境なくやっつける”イメージであった自然免疫ですが、実は非常に巧妙に分子レベルでその反応が制御されていることが次々とわかってきたのです。

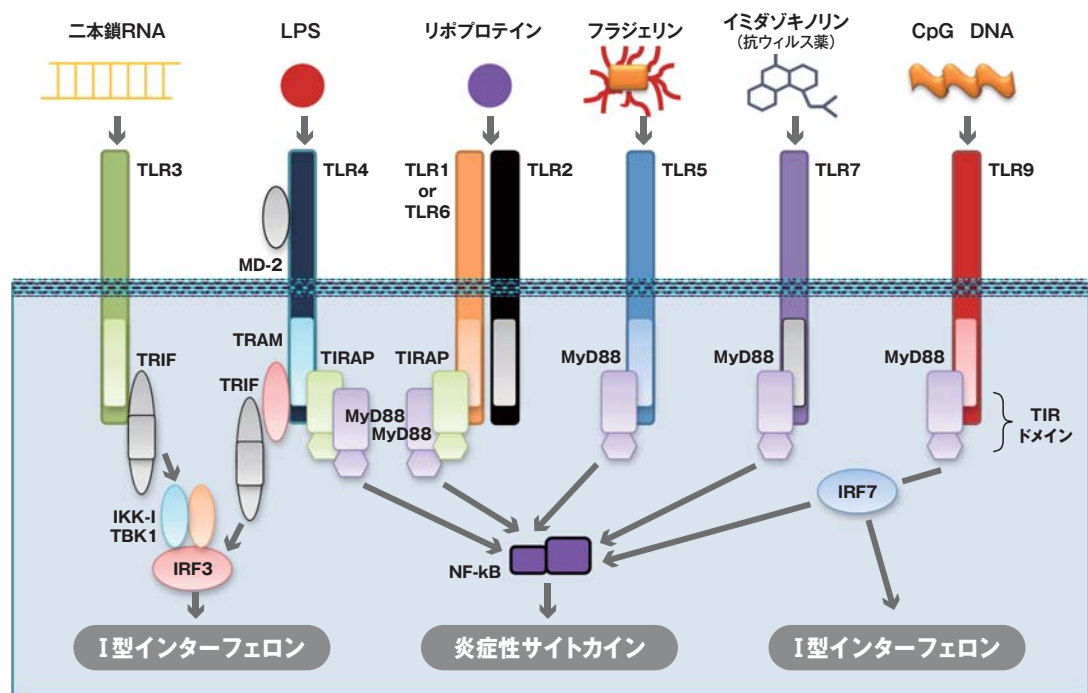
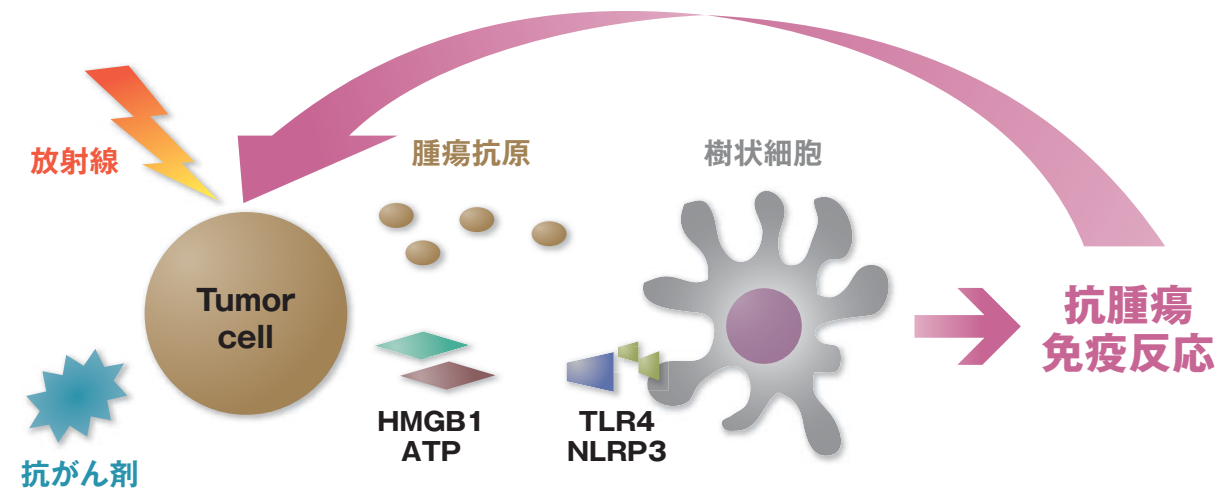


図5: Toll-like receptors: そのリガンドとシグナル伝達経路



Apetoh et al. Nature Med 13,1050 (2007)
Ghiringhelli et al. Nature Med 15,1170 (2009)

図7: 放射線・化学療法における内因性リガンドを介した免疫反応の重要性

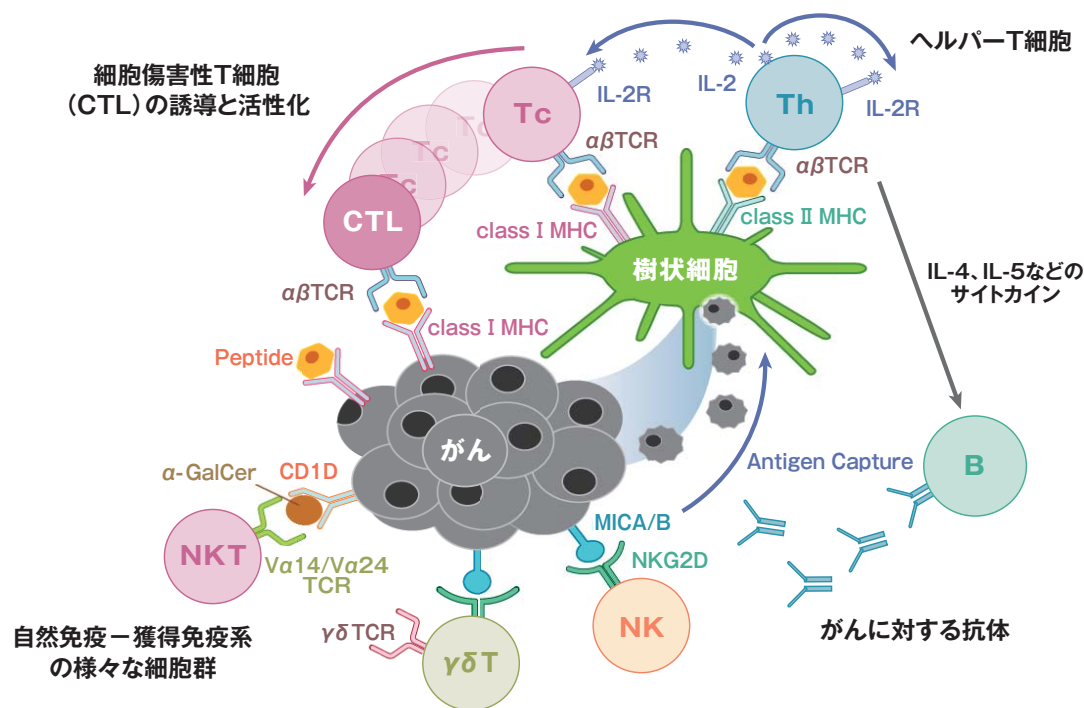


図6: がんに対する免疫応答

腫瘍免疫の仕組み

腫瘍免疫は腫瘍細胞に対する免疫反応です。腫瘍細胞は（通常）自己から発生した細胞・組織であるためこれに対して免疫反応は起きないのではないかとこの考えが古くからありました。しかし、現在では腫瘍特異的な分子（がん抗原とも呼ばれます）が多く発見さ

れています。またストレスたんぱく質の発現などによりNK細胞やガンマデルタT細胞から“免疫監視”されているという考え方も存在します。いずれにしても腫瘍に対して免疫反応は起きうる、と考えて差し支えないと思います。

腫瘍に対する免疫反応も病原体に対するそれと大き

く異なることはありません（図6）。腫瘍細胞（がん）の成分をマクロファージや樹状細胞が取り込み、それをヘルパーT細胞に提示します（抗原提示）。ヘルパーT細胞は抗原の情報をもとに抗体産生をB細胞に促し、また細胞傷害活性をもったT細胞の分化を誘導します。さらに、NKT細胞、NK細胞やガンマデルタT細胞などによる抗原に非特異的腫瘍な抗腫瘍免疫応答も起きます。一方、近年は免疫抑制性の細胞が発見され注目されています。制御性T細胞（regulatory T細胞）と呼ばれるものが代表的ですが、こういった細胞は逆にこの腫瘍に対する免疫反応を抑制し腫瘍の増大を助けてしまうということが知られています。十分な腫瘍免疫の誘導にはこういった抑制性のメカニズムを理解し、それを阻害するという治療戦略も今後重要になってくるかもしれません。

放射線治療と腫瘍免疫の密接な関係

がん放射線はどのように効くのでしょうか。これについてはもちろん多くの研究成果が既にあり、DNAの損傷、p53の誘導、活性酸素の関与など、さまざまなメカニズムが明らかにされています。ところで、免疫と放射線治療との関係はどうなっているのでしょうか。これについて、フランスのZitvogelらのグループは近年非常に興味深い報告をしています^{5,6)}。

放射線照射（あるいは抗がん剤で処理）するとがん細胞はアポトーシスを起こして死んでいきます。しかし、生体において放射線照射による抗腫瘍効果が発揮

されるには、細胞死を免疫システムが感知することが非常に重要だということです。そこには前述した自然免疫にかかわる分子機構が非常に大きな役割を果たしていることを彼らは証明しました（図7）。例えば、放射線照射によって死にゆくがん細胞はHMGB-1やATPなど自然免疫系を活性化する因子を放出します。実際HMGB-1やATPは樹状細胞を活性化し、獲得免疫系の誘導に寄与します。彼女らは、これらの因子を阻害する物質を加えたりあるいはその受容体が欠損しているマウスを用いて、放射線照射後この免疫反応が起きないと適切な抗腫瘍効果が発揮されないことを示しました。また、マウスだけでなくヒトにおいても、自然免疫にかかわる受容体に異常があると、通常の治療（手術後、化学療法＋放射線治療）の成績が悪くなるというデータも示しました。すなわち免疫反応が適切に起きない状態ではせっかく放射線照射してもがんを治すことができない、ということの意味しているのです（図8）。

一方、放射線医学総合研究所の今井高志先生らの研究グループは、DNAマイクロアレイを駆使した解析により、放射線照射 - 特に重粒子線と免疫の関係について興味深い報告をしています^{7,8)}。それによれば、ガンマ線照射、重粒子線照射とものがん組織に多くの遺伝子発現変化をもたらします。しかし、その質的内容は大きく異なっており、ガンマ線照射の時に比べ重粒子線照射では細胞表面に発現する分子が明らかに増加するという結果が出ました。また、細胞接着分子や

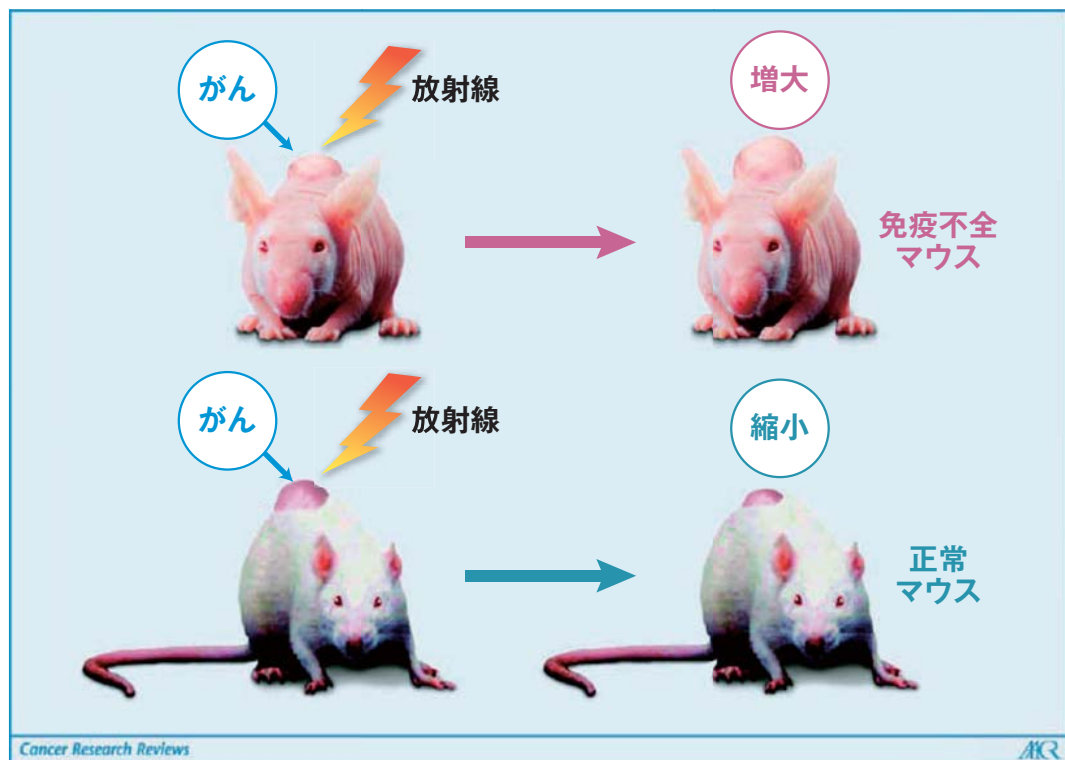


図8: 免疫の力は放射線治療に必要

Apetoh et al. Cancer Res 68:2008から改変

ケモカインなど免疫に非常に密接にかかわる分子群の変化が特徴的で、重粒子線照射後宿主免疫応答の変化について今後詳細な解析が必要であることを予想させる結果でした。さらに一歩進んで治療応用一すなわち重粒子線照射 + 免疫療法という併用療法の可能性を示唆する結果でもありました。実際私たちは今井先生グループとの共同研究により、重粒子線照射したがん組織にNKT細胞を活性化する物質を含んだ樹状細胞を注入するという実験を行い、この免疫細胞治療がその後の肺転移を有意に抑制するという見出ししました(論文投稿中)。

おわりに

腫瘍免疫の概要と放射線治療との関連について述べてきました。近年は前述したがん抗原をワクチンとして用いることについての研究・開発が盛んに進められており、近い将来腫瘍免疫をターゲットとした新しい薬が一般診療の現場に登場してくる可能性も十分にあるといえる時代になってきています。一方、患者本人の細胞を用いた細胞治療法の開発も重要であり、そのような研究(少なくともその端緒)は大学等の研究機関で進めるべきものだと考えています。上記のとおり私たちは放射線医学総合研究所の研究者と共同で放射線治療と免疫療法を組み合わせた新し

い治療法の開発に取り組んでいます。これら二つの治療法は外科手術や化学療法に比べ体への負担が少ない低侵襲治療として期待されているものです。今後とも放射線照射後の宿主の免疫応答を注意深く解析し、組み合わせるのに最適な免疫療法は何か、またその分子メカニズムはどのようなになっているのかといった研究を展開することで、多くの国民が期待する新しいがん治療法の開発に向け、着実に進んでいきたいと考えています。

文献

- 1) Wiemann B & Starnes CO. Pharmac. Ther. 64 : 529-564, 1994.
- 2) Carswell EA, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 72 : 3666-70, 1975.
- 3) Seino K & Taniguchi M. Frontiers in Bioscience 9 : 2577-2587, 2004.
- 4) Kawai T & Akira S. Ann N Y Acad Sci. 1143 : 1-20, 2008.
- 5) Apetoh et al. Nature Med 13 : 1050-1059, 2007.
- 6) Ghiringhelli et al. Nature Med 15 : 1170-1179, 2009.
- 7) Imadome et al. Cancer Biol Ther. 7 : 208-217, 2008.
- 8) Nojiri et al. Exp. Biol. Med. 234 : 112-122, 2009.

お知らせ

科学技術週間
放医研一般公開
4月18日 午前10時 開催

もっと知ろう、
放射線のこと

放射線の影響を調べたり、
頭の中を調べたり、がんを治したり、
放医研では、いろんな研究しています。

放射線ってなんだろう？
知っている人も、知らない人も、
来て見て知って
考えてみませんか？

最先端の科学と技術を体験してみませんか？
所員一同、心よりお待ちしております。

科学技術週間

ほう い けん いて ばん こう かい
放医研一般公開

詳しくはWebで
<http://www.nirs.go.jp>

平成22年4月18日(日) 午前10:00より午後5:00(受付終了は午後4:30)まで

■主催・会場 / 独立行政法人 放射線医学総合研究所(千葉県稲毛区穴川4丁目9番1号)
■後援 / 千葉市
■参加料 / 無料(20名以上の団体の方は事前に放射線医学総合研究所広報課までお申し込みください。)
■お問い合わせ / 独立行政法人放射線医学総合研究所企画部広報課
TEL:043-206-3026 FAX:043-206-4062 <http://www.nirs.go.jp> Eメール:info@nirs.go.jp

まだ沈まずや「定遠」は 市川龍資

中国山東半島の北東部沿岸にある威海という港は、日清戦争の頃は威海衛と呼ばれ、清国北洋艦隊の母港であった。この北洋艦隊と日本海軍とが戦ったのが黄海海戦といわれる戦いである。清国海軍は当時の最新鋭の戦艦「定遠」と「鎮遠」というドイツから購入した強力な軍艦を持っていた。日清戦争の少し前、示威運動の一環として定遠は日本の港に寄港したそうである。このことはテレビの「坂の上の雲」で映されていた。東郷平八郎も秋山真之もこのとき定遠の艦内を視察したそうである。

この戦艦定遠は黄海海戦において日本艦隊の集中砲火を浴びて戦闘能力を失ない航行不能になった。提督丁汝昌は日本海軍に定遠が捕獲されることを恐れ、自ら爆沈させたという。その定遠が現在威海の港に横付けされているのをテレビで見て興味深く思った。記念のために再建したものであろう。軍艦というものは国民にとって愛着を持たれる存在であるらしい。日本海海戦において東郷連合艦隊司令長官、秋山真之参謀の乗っていた旗艦三笠も横須賀に展示されている。ロシアのパルチック艦隊の一員として日本海海戦に参加した巡洋艦オーロラはベテルブルクの港に保存されている。革命成功を告げる号砲を撃ったことを記念したものである。

ぼくが小学生の頃には小学国語読本に黄海海戦について絵入りの文章があった。重傷を負って甲板に倒れていた水兵が近くにいた士官に、まだ定遠は沈まないかと訪ねた。あの強敵定遠を沈めたいという必死の思いが伝わってくる文章である。この場面は唱歌にもなっていて、ぼくも歌った記憶がある。

この唱歌の最初の部分は、「煙も見えず、雲もなく…」で始まっている。以下に少し抜き出してみる。

三節 戦 今か たけなわに つとめつくせる

ますらおの 尊き血もて 甲板は

からくれないに かざられつ

四節 弾丸のくだけの 飛び散りて 数多の傷を

身に負えど そのたまの緒を勇氣もて

繋ぎとめたる水兵は

五節 間近に立てる副長を 痛むまなこに

見とめけん 彼は叫びぬ 声高に

「まだ沈まずや定遠は」

以下略。定遠がもう戦力を失って動けないと知らされ水兵は最後の笑みをもらしつ息をひきとるという歌になっている。おそらく後期高齢者の方はこの歌を覚えておられるであろう。

古来中国人はものの名前をつけるのが上手である。この軍艦名「定遠」、「鎮遠」の名称も気がきいている。響きも良いし、意味合いも含蓄に富んでいる。優雅である。日本の戦艦は、昔の国の名前、陸奥、加賀、長門など何となく機械的に付けたようで味わいが無い。

昔の漢字、漢文およびその読みかた、発音は芸術的に感じられると思うのはほくだけだろうか。

ぼくの中学時代、国語漢文の先生は文学部の支那哲学科を出た方で、声が良かった。

風瀟瀟トシテ 易水寒シ

壮士一タビ去リテ 又還ラズ

と漢文の教科書を読む先生の声に惹きつけられた記憶がある。易水は燕の国と秦の国との境の川である。燕の太子丹に依頼されてプロの刺客荊軻が寒い冬空の下、暗い川を渡って行く心境をうたったものである。秦王を暗殺する使命を持って、ひとり秦に入る時の情景が眼に浮ぶようである。生きてこの川を渡って帰ってくることはないという心情が表われている。この漢詩は「荊軻秦ニ入ル」という題名だったと思う。

旧満州（現在の中国東北地方）の中心都市は長春である。ここは春が長いのでこの名がついたものと思っていたが、中国から放医研に訪問された学者さんにきくと、春は極めて短かいのだという。春の短かさを嘆き、春の長いことを希って長春と名付けられたという。良い名前である。人の心と自然条件とが融合した命名であり、語感もよく風情がある。

ICHIKAWA RYUSHI(元放医研科学研究所)

編集後記

梅が満開の季節となり、かぐわしい香りがほのかに漂っています。バンクーバー・オリンピックでの日本選手の活躍に一喜一憂していましたが、その間にも春は足もとまで来ていました。

「放射線科学」平成21年度最終号をお届けします。

本号では、3月13日に千葉市内で開催された「第1回放医研・千葉県がんセンター合同シンポジウム」での発表を特集しました。両機関とも、「がんの診療に結び付くゲノム研究」と「難治性がんの治療」に大きな成果を挙げています。両機関が研究・診療の面で協力することによって、千葉県内におけるがん治療の成果が大幅に向上することが期待されます。

日付が前後しますが、1月15日に、重粒子線作用メカニズムと免疫学的メカニズムの接点を探ることにより新しい低侵襲治療法の開発研究を討論することを目的とした「NIRS-Chiba University G-COE Symposium on Carbon-Ion Radiotherapy and Immunotherapy」が放医研で開催されました。本シンポジウムでは大変に興味ある7題の講演がありましたが、放医研との活発な共同研究を遂行中である清野研一郎先生（聖マリアンナ医科大学）に「最近の成果」に関する原稿をお願いしました。先生からは個体の持つ免疫能の強弱が放射線治療の成果に大きく影響するというデータを示していただき、今後のがん治療計画に大きなヒントを頂けたものと思います。

本号をご覧になってお気づきのことと思いますが、放医研での重粒子線治療と手術、薬物療法あるいは免疫療法等との併用を最適化することにより「さらに身体にやさしいがん治療法」あるいは「遠隔転移にも対応できるがん治療法」が確立されることが示唆され、今後の研究の発展が大いに期待されます。(S. Ban)

次号予告

特集 放医研、国際原子力機関(IAEA)協働センターに
—その意義と取り組み—



【編集委員会】

委員長	酒井 一夫		
委員	白川 芳幸	小橋 元	立崎 英夫
	内堀 幸夫	長谷川純崇	鈴木 敏和
	高田 真志	菊池 達矢	杉森 裕樹
	玉手 和彦	神田 玲子	
	金澤 光隆	石井 伸昌	
事務局	岡本 正則		



X線棟の建屋の脇に咲いているスイセン

放射線科学

第53巻 第03号

2010年3月15日発行

【編集・発行】

独立行政法人 放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206)3026 Fax.043(206)4062 Eメール info@nirs.go.jp
本誌 URL: <http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml>
(禁無断転載)



<http://www.nirs.go.jp>