

Accelerating Proton Therapy Usage

New Business Models and Technology May Add Mass to Proton Therapy

By Dan Harvey

26 radiology today, october 8, 07

図1 米国 Radiation Today 紙 ASTRO 特集号 (2007 年) の表紙 (左) と陽子線の記事 (右)

② 粒子線治療の問題点

問題として、以下の点が挙げられる。

1) 建設費は莫大、維持費、改修費もまた莫大である。これは最終的に患者治療費に反映される。

2) 様々ながんの病期のすべてに適用できるわけではない。適応は限定される。粒子線治療が「万能」というのではない。また現状は適応患者が辿り着ける、というのでもとっていない。これについて、「粒子線がん治療普及に向けた勉強会」(後述)の適応人数推定には問題があるといわざるを得ない。

3) 「勉強会」が示す1施設で年間1,000名の治療を行うとの設定は、非現実的といわざるを得ない。現に放医研がその機能を最大限に発揮して治療患者数が年間やっと600名である。類推すると、放医研レベルの1.5倍の施設が必要となるはずである。そのための治療室の数、附属施設設備などとともに、人員、それを支える患者紹介・移送のネットワークと後背地人口を推計しておく必要がある。

③ 建設費・維持費などの問題

建設費は莫大、維持費や改修費もまた莫大である。

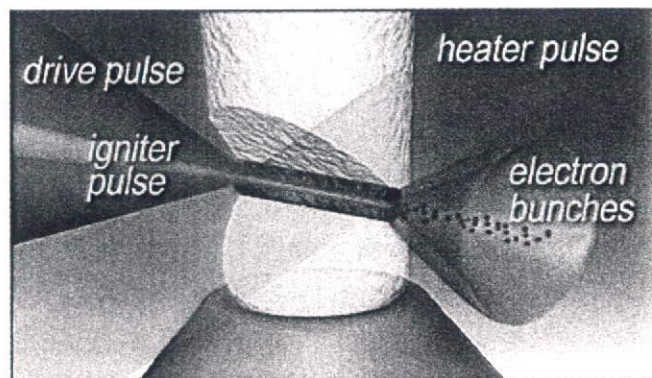


図2 レーザーパルスによる粒子線加速の原理 (Lawrence Berkeley Laboratory Website より)¹⁾

これに対し建設費軽減に向けた技術開発も進んでいる。例えば粒子の加速をレーザーパルスによって行うとする。入射レーザーパルスは水素ガス内で「ワイヤ」を形成し、熱パルスがそれを延長する。加速パルスは「ワイヤ」チャンネル内の電子を均一な高エネルギーにまで加速する。これを反粒子で行うことで陽子も加速できる(図2)¹⁾。これが実現すると、加速系部分のスペースの減少につながり、建設費用の軽減につながるだろう。このように技術開発は進んでいる。しかし、余程の機構的開発・発明がない限り、陽子線でも50億以上はかかる現在の建設費を

その1/10、すなわち現在のリニアック装置に匹敵する価格までに縮減することはとうていできないであろう。加速器の耐用を30年と見て、その間に医療の進歩に伴って改修する場合の費用や期間は、建設費相応にかなりな額になるであろう。それを累計して考慮しておく必要がある。また、治療人数・件数を挙げるために「我田引水」的な患者説明がなされる懸念もなはないようで、必要是非議論の論点のひとつとなっている²⁾。

④ 適応の問題

粒子線治療の利点は少なくとも多くの領域のがんで第II相試験まで有効性が証明されている。しかし様々ながんの病期のすべてに適用できるわけではない。適応は限定される。粒子線治療が「万能」というのではない。緩和医療にはそぐわない。現実には、日常の放射線治療が担当しているのは半数以上が転移・再発などで、患者はより自宅に近い施設での加療・ケアを望むが、粒子線施設はこの要望に対応できない。

⑤ 勉強会の適応人数推定

ここで、「粒子線がん治療普及に向けた勉強会」での適応患者数の推定について検討することとする。2004年に阿部光幸・兵庫県立粒子線医療センター名誉院長を会長とする「粒子線がん治療普及に向けた勉強会」（以下、「勉強会」と略す）が発足し、計4回の勉強会を通じて普及の手段が考察された³⁾。ここで粒子線治療の適応人数推定が議論されている（図3）。わが国の全がん罹患はこの時点で503,764人であり、このうちでは放射線治療対象部位の対象人数を46万人とし、そのうちの粒子線適応患者数を32,934人と割り出している。この数字は根治治療を対象とするもので、ほぼ全領域をカバーしているが、転移巣などへの適用は考慮に入れていない。仮に1施設で年間1,000人を粒子線で治療するとして、わが国では32施設が必要となる計算である。

適応人数の絞り込みは、疾患部位別に適応となる割合を5段階にわけて分析抽出し、その条件は検討条件の項で詳細に検討されている。従ってある意味

で現実味をもつ数字でもあり、説得力があるようにみえる。しかしこれが本当に実現性のある数字なのか、は問題である。

この表での問題は、「全がん罹患数」に潜む問題と、それから粒子線適応に持ち込まれる患者数の推計の問題に集約される。罹患数は受療者数ではない。「全がん罹患数」に潜む問題の中には、ご存知のようにわが国のがん統計が全国規模のものでなく幾つかの地域がん登録データを敷衍したことに由来する大きなバイアスを含んだ数字であることのほかに、実はがん患者の中には生涯がん医療を受けたがらず、がんであっても医療の対象とならない人がいる、ということである（これが、地域がん登録が必要で、それが悉皆性を目標とすることの理由である）。「全がん罹患数」でなく「医療を受けたいがん患者数」を対象とせねばならない。

「医療を受けたいがん患者数」の中から粒子線適応に持ち込まれる患者数を推計することに関しても問題がある。これは医療側・あるいは行政側の体制の問題である。仮にある粒子線治療の適応患者がいたとして、その患者が第一線の医療機関から粒子線施設に送られてくるのにどのような経路と障害があるか、を検討したい。図3で各領域の罹患数は前述のように地域がん登録からの推計による。一方で各領域学会はいずれもがん登録（臓器がん登録）に熱心で、個人情報問題が顕在化するまでは、各学会とも大きな精力を割いて登録を行っていた。各学会から公表されたがん患者把握数を、すべての部位に亘り、またすべての期間までを網羅するわけに行かないので、ごく代表的な部位・期間に限定して集計できた範囲で考察した。これは図3でみられる各領域の罹患数とは大きな開きがあり、おしなべてみると30%の把握かと考えられる（表1）。仮に臓器がん登録に熱心な施設（医師）が、同時に粒子線治療への適応患者を紹介してくれる施設（医師）であるとすれば、適応患者は「医療を受けたいがん患者数」の30%しか組上に上がってこないことになる。

また「臓器がん登録に熱心な施設（医師）が、同時に粒子線治療への適応患者を紹介してくれる施設（医師）」なのかどうか。ここで、熱心な施設（医師）は、同時に自身（自施設）の医療に自信を持っていて、容易には粒子線に患者を手放さない可能性

粒子線治療の適応人数推定

(独)放射線医学総合研究所
辻井, 大野 2004. 5. 31

部位	罹患数	対象1	対象2	粒子線適応	粒子線適応%	粒子線適応数
全部位	503,764				90%: 絶対的 75%: 積極的 25%: 選択的	50%: 相対的 5%: 将来的
口腔・咽頭	8,687	61				
唾液腺癌				0 T3,T4でリンパ節転移除外(38.9%) 0 T1,T2でリンパ節転移除外(46.8%)	90% 75%	0 0
鼻・副鼻腔がん	1,556	1,407		癌腫	50%	704
		151		肉腫他	75%	113
食道	13,853	6,372	2,549	再発(46%)※局所再発(40%) 第一選択は手術	50%	1,274
胃	101,379					
結腸	57,734	6,928	1,212	切除後の単発性再発(17.5%)	25%	303
		3,851	578	切除後の単発性再発(15%)	25%	144
直腸	31,837	23,878	4,776	再発(75%)※局所再発(20%)	50%	2,388
		4,776	836	切除後の単発性再発(17.5%)	25%	209
		2,124	319	切除後の単発性再発(15%)	25%	80
肝臓	37,238	35,339				
肝細胞がん		21,279	3,469	5cm-10cm(16.3%)	50%	1,734
I-II, ≤2個(83.4%*72.2%)			4,958	3cm-5cm(23.3%)	25%	1,240
肝内胆管がん		1,229	271	5cm-10cm(38.7%)	25%	68
I-II, 1個(79.8%*71.5%)		701	335	≤5cm(47.8%)	25%	84
胆のう・胆管	16,849			第一選択は手術であるが、局所限局性の再発は重粒子線の適応あり		
膵臓	18,269	7,856	3,142	再発(80%)※局所再発(50%) 手術、X線で治療可能	50%	1,571
喉頭	3,322					
肺	61,616	17,500	7,525	大きな腫瘍(IE): 43%	75%	5,644
I期非小細胞がん(28.4%)			9,975	小さな腫瘍(IA): 57%	75%	7,481
皮膚	6,844			悪性黒色腫で切除困難例は重粒子線の適応あり		
乳房	33,676			手術、X線、抗癌剤		
子宮	17,686					
子宮頸がん	10,532	211	56	死亡(80%)※局所再発(33%)	90%	50
stage IVA (2%)		990	119	死亡(50%)※局所再発(24%)	90%	107
stage III (9.4%)		1,474	41	死亡(20%)※局所再発(14%)	90%	37
stage II (14%)						
子宮体がん	7,154		36	stage IVA (0.5%)	90%	32
			1,359	stage III (19%)	50%	680
			494	stage II (6.9%)	25%	123
卵巣	6,742			第一選択は手術および抗がん剤		
前立腺	15,814		4,270	G(27%)	50%	2,135
前立腺がん			6,800	A, B(43%)	50%	3,400
膀胱	13,008		1,561	(T3A, T3B): 12%	25%	390
膀胱がん			3,857	(T1の50%, T2): 29.7%	25%	964
腎その他	9,727		5,144	[T(3-4),M(0),N(0)]: 52.9%	5%	257
腎臓がん			1,862	[T(1-2),M(0),N(0)]: 19.1%	5%	93
脳、神経系	3,862	387	348	死亡(90%)	50%	174
グリオブラストーマ(10.01%)		212	178	死亡(83%)	50%	88
A, A. (5.5%)		19	13	再発(67%)	90%	12
頭蓋底腫瘍 脊索腫(0.5%)		7	7		90%	6
軟骨肉腫(0.2%)						
眼	32		16	大きいもの	90%	14
ブドウ膜悪性黒色腫			16	小さいもの	90%	14
甲状腺	6,992	6,013	361	T4(6%)	50%	180
甲状腺がん		769	19	T4(2.5%)	50%	10
乳頭がん(86%) 濾胞がん(11%)			12		90%	11
涎腺がん	12					
骨軟部腫瘍	765		229	断骨部発生、切除不能あるいは再発は全体の30%	90%	206
骨腫瘍			306	全体の40% (30-50%)	90%	275
非切除 切除併用						
軟部腫瘍	2,549		765	断骨部発生、切除不能あるいは再発は全体の30%	50%	382
非切除 切除併用			1,019	全体の40% (30-50%)	25%	255
対象部位総計	468,494	70,887		合計		32,934
対象部位のがん総計に対して		15.0%				7.0%
全部位のがん総計に対して		14.0%				6.5%

図3 粒子線治療の適応人数推定

子宮癌罹患推定を二重加算したエラーを訂正した後の表³⁾。

表 1 臓器癌学会のがん患者把握率

	罹患数	臓器がん登録	学会把握率
鼻・副鼻腔癌	1,556	195 (2006)	12.5%
肝細胞癌 (I + II, ≤ 2 個)	21,279 (2,974)	18,800 (2000 ~ 2001) (2 カ年)	44.2%
子宮頸癌	10,532	3,510 (1992)	33.3%
乳癌	33,676	12,085 (2001)	35.8%
骨腫瘍	765	320 (1996)	41.8%

表 2 推定適応人数と施設数

「勉強会」の適応人数推定		32,000 名 / 年
学会レベルでは罹患の 30%しか把握していない (がんでも受診しない人が居る)	30%	10,000 名 / 年
Common な悪性腫瘍では外科・薬物 療法・その他 (RF, IVR) と競合する	25 ~ 50%	2,500 ~ 5,000 名 / 年
地域ネットワークから離れている 粒子線施設に辿りつけない	25 ~ 50%	625 ~ 2,500 名 / 年
1 つの施設で 500 名 / 年		1 ~ 5 施設
250 名 / 年とすると		2 ~ 10 施設

が高い。まず、粒子線治療の適応であるかの認識と、自身・自施設の技量と粒子線との比較から始まり、適応に関する競合が始まった場合には学会レベル・全国レベルでのバトルを経るまでにならなければならないはずである。

上記理由に従って「これは粒子線治療の適応である」と判断できるのは、臓器がん登録を行っている (= がん医療に熱心な) 施設の医師だけなので、粒子線治療適応の推定人数は 3 万 3000 例の 3 割、すなわち 1 万例に減る。より一般的な悪性腫瘍では外科治療や薬物療法その他と競合して適応割合が減少する (25 ~ 50%)、さらに地域ネットワークから離れている患者や粒子線治療に辿り着けない患者を除外していく (25 ~ 50%) と、粒子線治療の推定適応人数は年間 625 ~ 2,500 例に過ぎない。もし 1 施設で年間 500 例を治療するなら、5 施設もあれば十分で、現在の施設数で成り立つはずである (表 2)。ただし、現在 X

線治療で年間 1,000 例を超える施設は県がん診療連携拠点病院レベルでも 6 施設のみである。年間 1,000 例を治療すると仮定したが、これは非現実的と思われる⁴⁾。むしろ第 2 の「絵に描いた餅」、「グリーンピア」構想にならないか。

⑥ 肝癌の適応と日本肝癌研究会の対応

例として、その浸透の程度を肝癌研究会の場合について記す。日本肝癌研究会は文字通り肝癌を対象とする内科、外科、病理などの専門よりなる会員 1,000 名を擁する研究会で、全国肝癌患者の登録とデータ集計を行い、治療成績などを公表している。わが国の肝癌の診療・研究を通じ世界的にも注目されてよい活動をしている研究会である。放射線科関係では主として診断関係の医師が関与している。ここで、著者は肝癌に対して放射線治療・粒子線治療には局

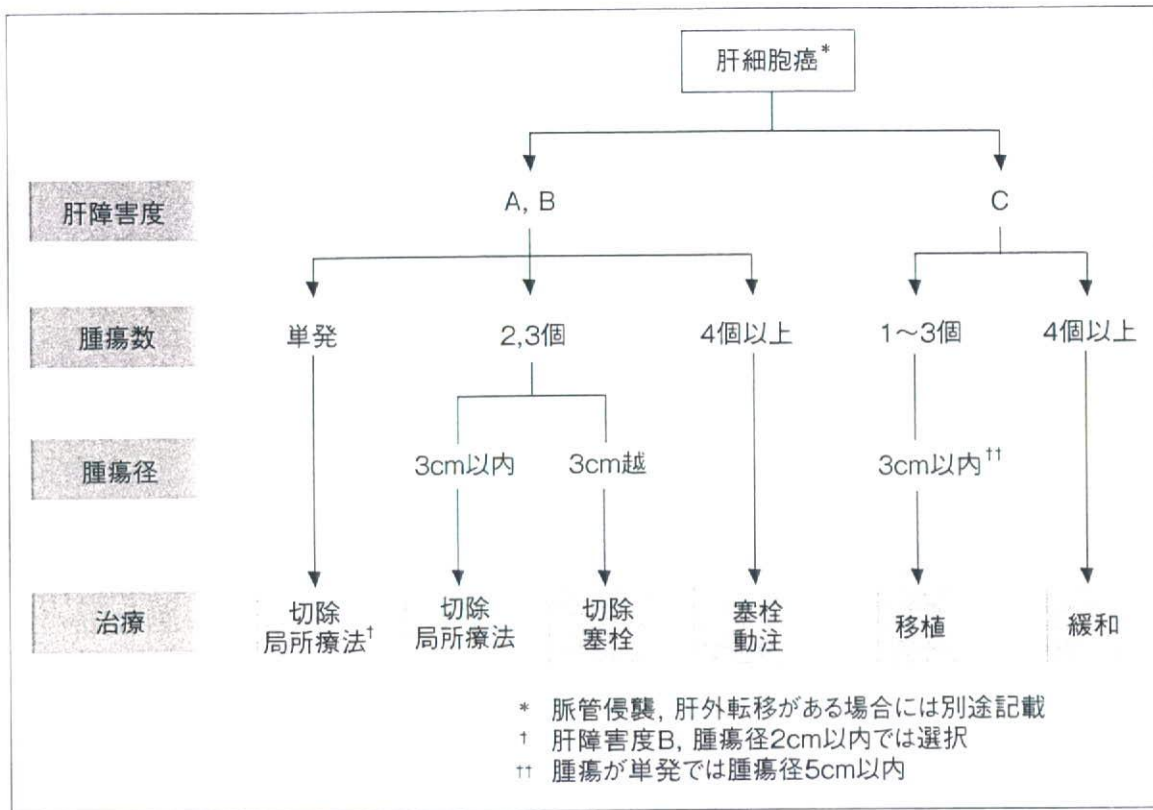


図4 肝細胞癌治療アルゴリズム (肝癌診療ガイドライン 2005年版)
放射線治療関連の選択肢は全くない⁵⁾。

所制御能力があり、治療方針にまでも一定の役割を果たすと考えているが⁵⁾、近年の放射線治療の取り上げられ方をみても、決して放射線治療が他領域医師に認識されているとはとうてい考えがたい状況と判断される(図4)⁵⁾。第44回研究会(2008年5月大阪)での取り上げ方をみても、放射線腫瘍医の参加は極めて少ない。放射線治療の演題は5題、それも筆頭演者は多くは内科医、座長も内科医であり、この傾向は前年とはほぼ変わらない。42回大会ではシンポジウム「肝癌への放射線治療の活用」がもたれ、特別講演と10題の演題が討議された。翌43回大会では放射線治療関係4題が討議されたほか、「肝癌診療ガイドラインでの放射線治療の項目の必要性」が演題として挙げられた。にもかかわらず、44回大会のパネル「肝癌診療ガイドラインに対する再評価と提案」では俎上に乗らず、「高精度放射線治療」の定義や、X線治療と粒子線治療との区別、副作用に関する議論などに隔靴搔痒の感のある議論が展開された。これからみると、なお外科・内科医の放射線治療に対する認識は低いものといわざるを得ない。しかしこのよ

うな医師を相手に治療法を理解してもらわないことには始まらないのである。

乳癌の場合、現在は縮小手術と乳腺温存放射線治療とが市民権を得ているが、ここに至るまでに放射線治療側では「がんと闘うな」論争までしてやっと現在に至っている。告知・患者が欧米医療情報を得るようになったこと・化学内分泌療法の進歩などが他の要素として挙げられるが、「これだけの大騒ぎ」をせねば獲得できないのである。転移性脳腫瘍では脳外科医がガンマナイフを操り、数の上で今や一定の役割を果たすまでになっている。¹²⁵I治療も泌尿器科医が積極的で、多くの施設で「泌尿器科任せ」に陥っている感がある。(しかし、前立腺癌の強度変調放射線治療IMRTには手を出す医師は少ないようだ。)緩和ケア医療も放射線治療抜きでの、麻薬漬け(放射線治療の効果が得られても薬量を減らさない)である。

⑦ 改善のための方策

現在および近未来のわが国のがん医療そのものを検討せねばならない。粒子線治療の利益や必要性は認めるものの、臓器がん学会の罹患把握率が30%ということが、端的にわが国がん医療のレベルを表している。このパーセンテージをもっと上げなければならない。あるいは粒子線治療を紹介できる力量のある他科医師を育てなければならない。そうすればそれなりに粒子線治療の適応患者も増えるはずである。よりよいがん治療を適用しようと他学会や医師会などに呼びかけるとともに、自治体に働きかけて地域ネットワークを構築・充実させ、そのなかで粒子線治療のシステムを位置づける必要がある(表3)。

現在、粒子線治療を受ける患者は「最高度」の施設で治療を受けたいと望み、地域拠点を飛び越えてくる「特殊な」患者である。特殊治療には無関心でも根治・効果的延命を望むごく普通のがん患者は大勢おり、これら患者に適切なX線治療や緩和ケアをどのように行っていくかという問題も重要である。がん対策基本法の制定以降、拠点病院のがん診療連携には脚光が当たるようになったが、放射線治療医のみならず他領域専門医も少ない現状ではリソースの有効利用を今まで以上に考えるべきであろう。欧米では確立しているがん治療の施設連携・ネットワーク化をわが国でも進めて行くことが肝要で、そのシステムの上での粒子線治療である。

筆者が2007年に訪れた米国ミネソタ州 Mayo Clinic では米国 NCI の認定施設に承認され、プロトコル研究などを行っているが、ここでは放射線治療の場合も周辺施設と Mayo Clinic Regional Cancer Radiotherapy Network を形成してお互いの協力体制を組んでいる(図5)。放射線治療・腫瘍医だけでなく技師、医学物理士、線量測定士なども親施設(Mayo Clinic Radiotherapy)と連携し、そこから派遣される形で活動している。

⑧ 律速要素とそれらへの対応

では、人材育成はどこが企画し、面倒をみるのか。米国では? わが国ではどうか? という新たな疑問が湧く。「勉強会」が報告した粒子線治療の適応人数



図5 Mayo Clinic System

ネットワーク各施設での放射線物理士のTV会議を通じた会合。

推定は32,934人と割り出されている。仮に1施設で年間1,000例を治療するとして32施設が必要となる。1施設に必要な放射線腫瘍医を4~5名とすると、粒子線治療32施設だけで128~160名という計算になる。ほかにも医学物理士、放射線治療専任診療放射線技師の人材育成をどこがやるのか。X線施設が苦勞して養成した人材を片端から攫っていくだけでは国全体の養成計画(そもそもあるのかわからない)に支障を来す。国策であるべきがん医療、その大きな一翼を担う放射線治療が、財政的にはこのような財政状態に左右されて良いものかどうか、が問われている。粒子線治療もまた国策であるとするならば、粒子線施設が奨学金・高給でリクルートをする、人材育成を建設事業計画に含める、などの対応が必要であろう。また、わが国では「放射線科医は変わり者」と(色眼鏡で)みる風潮がある。他科医師がみるこのような偏見を改めていかないことには希望者は集まってこない。

あるいは殊に米国では啓蒙のための努力を施設が相応の経営的な投資をして行っている。ここでは医療者への啓蒙は医療者自身が行わねばならない。とすれば医療者はその視点で考えねばならないし、そもそも施設はそのための医療者を「余分に」採用しておかなければならない。わが国の現状はとてその余裕を見込める状況でない。

建設に関しては厚生労働省は関与しない。それではどこが建設を規制・制御するのか。われわれ学会

表3 粒子線がん医療を律速する要素とそれへの組織的な対応

律速要素	組織的な対応
学会レベルではがん罹患の30%しか把握していない(がんでも受診しない人が居る)	他学会・医師会を啓蒙(がん治療に関する, よりよい治療法の適用へ)
Commonな悪性腫瘍では外科・薬物療法・その他(RF, IVR)と競合する)	他学会を啓蒙(粒子線治療があることをアピール)
地域ネットワークから離れている 粒子線施設に辿りつけない	自治体などを啓蒙(ネットワークの樹立・充実へ)

レベルが対応しないことには解決できない。

結論的には粒子線治療施設の増加は漸進的にと
いわざるを得ない。

文 献.....

- 1) LBL Website : www.lbl.gov/science-articles/archive/afrd-laser-wakefield.html
- 2) Zietman AL : Editorial : The Titanic and the iceberg : prostate proton therapy and health care economics. J Clin Oncol 25 : 3565-3566, 2007
- 3) 粒子線がん治療普及に向けた勉強会 : 粒子線治療の適応人数推定 (表 3-1) 「粒子線がん治療普及に向けて」報告書 . p31, 2004
- 4) 池田 恢ほか : 放射線治療からみたがん診療連携拠点病院 : JASTRO データベースによる分析 . 日放腫会誌 20 : 13-22, 2008
- 5) 肝癌診療ガイドライン www.jsh.or.jp/medical/liver/index.htm

Summary

Proposal of particle facility installation plan based on regional cancer network

Particle therapy has the advantage of controlling some malignant tumors that are not controllable by any other modalities, such as malignant melanomas of the head and neck and eye choroid, hepatocellular carcinoma, chordoma and sarcomas of the bone and soft tissues. At a time "Working Conference to promote particle therapy installation in Japan" was held in 2004, an estimated number of candidates for particle therapy was proposed as 32,000 per year. That sounds rather unrealistic, because it means 32 facilities necessary even if each treats 1,000 patients per year. It is necessary to establish a new national plan to install the particle facilities, based on the decent periodical plan and with alliance networks for conveying the suitable candidates.

Hiroshi Ikeda
Division of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital
Present : Vice-Director Sakai Municipal Hospital

医療機器産業活性化のための課題と学側からの取組みについて

佐久間 一郎*

Academic Activities for Vitalization Medical Device Industries in Japan

Ichiro SAKUMA*

1. はじめに

日本の医用生体工学研究は盛んであり、その成果も優れたものが多い。まだ大学においても医工連携の推進がなされるなど、生体医工学分野は次世代産業を推進する学問分野であるとみなされている。しかしながら研究成果の患者の疾病治療に実際に役立てるためのシステム化・実用化に関しては欧米と比較して大きな差があるのが現状である。このため特に治療に関する医療機器の輸入超過は年々増加しつつある。一部医療経済学者は経済的な観点のみから、医療機器を国産にすることをあきらめてしまっても良いのではないかという議論をすることがある。しかしながら医療機器産業の開発力低下は医療技術維持にも悪影響が及ぶものと考えられ、単なる経済的な指標からの議論ではなく国民の健康福祉の増進・維持という総合的な観点からの議論が不可欠である。

このような阻害要因の主要なものとして、研究成果を実用化する段階での臨床研究段階での、実施体制の不備、臨床研究に対する研究者のインセンティブの低下、非効率な医療機器審査体制などさまざまな要因がかかっているものと思われる。このような問題を放置すれば高齢化社会を迎える日本は、海外より高価な医療機器を輸入せざるを得ない状況に追い込まれる。さらには非効率・硬直化した審査体制が継続すれば、これまでは海外医療メーカーにとって、日本は重要な市場であったため、その特殊性に対応するため独自の生産ラインを準備しても経済的に採算が取れていたものが、医療費の抑制、他国の経済的繁栄による日本の地位の相対的低下によりそのような状況が崩れ、優れた医療機器そのものが供給されなくなることも想定しなければならない。

2. 医療機器と医薬品の違いを考慮した研究開発推進

基礎研究成果を実際の医療機器実用化に結び付けるためには、実験動物を用いた評価を経た上で、ヒトを対象とした臨床研究を行い、技術の評価を行い、技術を成熟させなければならない。しかしながら薬事法の改正以来、当初想定していなかったような事態が発生していた。そのひとつは企業が試作した医療機器は試作品・研究開発途上であっても治験を経て医療機器として認可を得ない限り、臨床研究といえども提供できないという問題であった。この点は2008年3月末に創設された高度医療評価制度により一定の改善がなされたが、そのほかにも医療機器の審査過程においては機器の特性が考慮されていない事例も存在するよう思われる。医薬品においては研究開発当初から治験の最終段階までその化学構造が変わることはない。したがって認証を受けるとされてもそのデメリットは大きくない。一方、医療機器開発においては、たとえば使用する半導体チップの進歩に伴う構成部品の変更、臨床評価を経た結果でのヒューマンインターフェースの改良など、その構造設計が、目標とする機能の安定化・安全性の向上のためには不可欠なプロセスである。変更を加えるたびに新たに医療機器としての承認を得ることを求める現実の規制は、研究開発の観点からは大きな矛盾を含んでいることになる。医薬品においては構造が変わることはその動作原理の根幹にかかわることであるため、臨床研究から一切構造を変えないという考え方は理解できるが、医療機器開発にとってはかえって、その開発における有効性・安全性向上を阻害する要因となる。

では、かつて行われていたような、医師の判断に基づいて自由な裁量によって医療機器の臨床研究を行う環境に戻すことは社会的同意を得ることはできないと思われる。臨床研究における患者権利の尊重、安全性の確保を担保し、医療機器開発の特性を考慮した合理的な臨床研究の進め方に対する考え方を学会などの中立的な立場の組織を中心に

* 東京大学大学院工学系研究科
Department of Precision Engineering, Department of Bioengineering, School of Engineering, The University of Tokyo

まとめていく必要があると思われる。

3. 安全・安心とリスク

以上のような臨床研究推進の考え方をまとめる上で重要となることは、安全性の確保である。しかしながら我が国においては安全の考え方が混乱しているように思われる。安全を「事故ゼロ」と考えるのか「許容できるリスクしかない状態にすること」と考えるのかで大きな違いが出てくる。世界的な考え方は後者であるが、日本で現実とられているのは前者の考え方ではないであろうか。医療技術は患者に侵襲を与えるものであり原理的にはリスクがゼロになるものではない。たとえできるとしてもそのためには莫大なコストがかかることもありうる。十分な安全対策を行ったとしても不可抗力としての事故が起こることを原理的に確率ゼロにすることはできない。

安全水準はリスクとベネフィットの相対的な比較の上で設定されるべきであると考えるのが、世界的には一般的な考え方である。たとえばタミフルは若年者に対する投与が禁止されたが、これにより救えた生命があるというベネフィットを完全に放棄したということになる。判断の妥当性は科学的・合理的な議論が不可欠である。

過度な法的・社会的規制は研究開発のための志気の低下につながり研究開発力、実用化の低迷という悪循環に陥る。このような状況に我が国が陥らないことを望む。

リスクの客観的な評価、不可抗力として事故が不幸にして生じてしまった際には、単なる犯人探しではなく科学的な分析結果のシステムの安全向上へ活用するための取り組みが必要である。そのための論理的・学問的な裏づけ・体系化を学会は担うべきではないかと思われる。

4. 研究評価の問題点

以上のような状況のもと、研究開発に携わる研究者、特に業績評価にさらされる若手研究者は臨床研究から離れる傾向に拍車をかける。手間もかかり、世界初という説明よりは技術の成熟・安定化を図る活動であると説明しなければならぬ課題であり、さらに一旦事故が起これば研究者生命も危うくなるといった臨床研究からは、静かに退場していくということになりかねない。

かつて日本の技術開発は欧米でその端緒が示されたものを、応用実用化することのみであり、その点が問題であるという議論がなされていた。その反省をふまえ種々の科学技術振興策が行われ、科学技術論文の発信され、その引用では世界的なレベルになってきた。一方このような成果が社会に還元されていないのではないかとという批判も多く聞かれるようになってきている。科学技術研究成果を社会に還元するためには、かつて日本が得意としていたが、反面弱点であるといわれた実用化研究の意義を再認識することではないかと思われる。

このような活動は経済的な成功として対価が払われるという説明がなされていたが、医療技術開発においては、前述のような状況のもとでそれだけでは説明できない事態が発生している。医療は経済的な観点のみからでは取り扱うことができない特殊な分野である。そのような分野において世界初ではないが、他者が発見した世界初の事実を熟成させ社会に還元することにも再度高い評価を与えることを戦略的に考えることが必要ではないかと思われる。

アポロ11号が月着陸に成功したからといって誰もが現在月旅をすることはできないという現実のみならず理解していることである。しかし医療技術に関しては自らに直接関与することからどうしてもその効果を信頼したいという意識が働くのではないか。研究者からの情報発信にもそれなりの問題があることは否定できないが、社会に対して研究成果がすぐにも夢の治療につながるような印象を与えかねない報道がなされていることは問題である。科学技術の限界と特性を丁寧に社会に説明する努力が求められる。医療技術開発のためには最初の研究成果から技術を一般化し、誰もが享受できるようにするための研究開発は地道な活動が必要である。さらにその道のりの中では、患者に対するある種の危険性も存在することを適切に情報開示していくことが必要だと思われる。

5. 今後の発展にむけて

問題点はすでに多くの方々が

① 病院を中心とした研究体制の構築

医療技術の開発においては、技術そのものの開発とともに、それを臨床において使用するための技術開発も重要である。そのためには、プロトタイプの開発段階も含めて、高度な技能と経験を有する臨床医の研究開発へ早期の段階からの参画が不可欠である。現状においてはこれを推進するインセンティブを失わせる動きが顕著である。これを速やかに改善しない限り、優れた医療機器の研究開発は大きな障害にぶつかる。優秀な臨床医の評価を経ることにより、技術そのものの臨床応用を目的とした改良・他の技術との融合が促進され、提案された新技術の臨床研究への移行が加速される。このことは、臨床研究における患者権利の尊重、安全性の確保の観点からも重要である。

一方、萌芽的な研究は必ずしも研究拠点のみに創成されるものとは限らない。そこで、臨床医学者と他分野研究者の共同による臨床応用を目指したスタートアップ研究を支援するオープンな環境を作り出す必要がある。

最後に、研究成果を早期に実用化に結びつけるためには、医療機器としての審査・認可を想定した臨床研究計画支援体制の充実が重要であり、産学で連携して開発したプロトタイプを用いる臨床研究の支援と実施が欠かせない。

これらの研究開発を進めるためには、臨床開発における患者権利の尊重と保護、安全性の担保など、臨床研究に係

わる者の責任の明確化，医工融合研究を進めるために不可欠な科学研究以外の側面を支援する，制度整備，研究支援体制の整備が重要である。

② 医療機器と医薬品の違いを明確化する論理の構築

医療機器，医療デバイスの場合，臨床開発の途上において，化合物によって一意的に定まる医薬品と異なって，絶えざる段階的改良が必要とされる性格を持つこと，医師による関与による効果の違いが存在することなどのため，医薬品を中心とした評価尺度とは異なる医療技術の評価手法が必要となる．科学技術の進歩をふまえ，継続的にこれを見直し提言していく活動が学会には求められると思われる。

佐久間 一郎 (サクマ イチロウ)

昭和60年3月東京大学大学院工学系研究科博士課程中退，平成元年3月工学博士（東京大学）東京大学工学部助手，東京電機大学理工学部助手，講師，助教授を経て，平成10年4月東京大学大学院工学系研究科助教授，平成11年4月同大学院新領域創成科学研究助教授，平成13年10月同教授，平成18年4月同大学院工学系研究科精密機械工学専攻教授，現在に至る．専門分野は，威容精密工学，生体計測工学，コンピュータ外科，医療用メカトロニクス，日本生体医工学会，日本コンピュータ外科学会，ライフサポート学会，精密工学会，日本ロボット学会，日本機械学会，日本人工臓器学会，国際コンピュータ外科学会，IEEE，MIC-CAI (Medical Image Computer Assisted Intervention) 学会等の会員



Current Organ Topics:	Musculoskeletal Tumor 骨軟部腫瘍
Section Leader: 中馬 広一 国立がんセンター中央病院整形外科	<p>I. 骨軟部肉腫の網羅的発現解析 —プロテオミクスの視点から— 末原 義之(国立がんセンター中央病院・整形外科, 国立がんセンター研究所・プロテオームバイオインフォマティクスプロジェクト, 順天堂大学・整形外科)</p> <p>II. 骨軟部腫瘍に対する, 分子標的治療の可能性 中谷 文彦(国立がんセンター中央病院整形外科)</p> <p>III. 悪性骨腫瘍に対する化学療法 —最近のトピックス— 平田 泰三, 安藤 正志(国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科)</p> <p>IV. 悪性骨軟部腫瘍における Minimally Invasive Surgery の話題 松峯 昭彦, 楠崎 克之, 松原 孝夫, 中村 知樹, 内田 淳正(三重大学医学部整形外科)</p>

[Jpn J Cancer Chemother 35(3):406, March, 2008]

総括

「骨軟部腫瘍に関する治療研究について」を企画するにあたって

希少がんで、他のがん種に比べて研究の進歩は遅れがちな骨軟部腫瘍であるが、最近5年間、今後を大きく左右すると思われる重要な研究論文発表や進行中の研究情報について、若手の基礎、臨床研究者からみた骨軟部腫瘍のトピックスをまとめて頂いて、治療研究の方向性を考察することの参考になればと考えて企画した。

今までは、世界の骨軟部腫瘍治療研究をリードしている代表的な研究施設やセンター的治療施設で行われている治療方針や臨床研究の結果が、標準治療として紹介され、これらのチャンピオン施設における後ろ向きのデータ解析研究の結果が標準治療法の妥当性を立証するものとして示されてきた。しかし、最近になって、骨肉腫、ユーイング肉腫の小児がんを中心に、標準化学療法の確立を目指した米国、ヨーロッパ共同の大規模臨床試験が進行中であり、イホマイドを含んだ多剤併用、連続治療の有用性、妥当性検証が行われ、ユーイング肉腫治療に対する妥当性、有用性はほぼ固まってきた。

骨肉腫への臨床応用20年以上の歴史の中で、ほぼ耐用量限界まで治療強化されたメトトレキセート 12 g/m^2 、イホスファミド $10\sim 16 \text{ g/m}^2$ 、CDDP 120 mg/m^2 、アドリアシン $60\sim 90 \text{ mg/m}^2$ 等の化学療法は、奏効性、根治率共に限界に達している感が否めない。この10数年、悪性骨軟部腫瘍の再発再燃時、セカンドラインとなりうる新規の薬剤や分子標的薬として有用性が確認され、登場した薬剤は皆無である。

化学療法や補助的放射線療法を組み合わせた手術療法で、8、9割の患者は患肢温存や機能温存手術が行われるようになった昨今、素直に切断、離断術を受け入ることは治療者、患者ともに非常に困難となっている。患肢温存のみならず、さらに縮小した切除縁の手術を行いより良好な機能を再建することが標準治療と考えられているものの、手術単独での患肢温存可能な骨肉腫症例は半数以下、悪性軟部腫瘍でも50~60%程度であり、何らかの補助療法が必要である。また、後腹膜、頭頸部発生の悪性軟部腫瘍は、未だ局所再発が最大の予後不良因子であり、10年生存率は30%前後と根治不能である。辺縁切除でも局所再発を制御できる強力な補助療法の開発、確立が急務である。

化学療法以外、補助療法として放射線治療、機械的処理、アルコール処理、凍結、温熱処理等の消却療法が治療実践として行われているものの、補助療法併用の縮小手術の有用性、安全性についての臨床検証は不十分である。化学療法、放射線治療でも、不完全切除となった悪性骨軟部腫瘍の救済効果は否定的で、外科切除手技としての完全切除が原則である。広範切除を含めた手術技術が進歩した理由として、腫瘍内操作を禁じて、腫瘍を一塊として切除する手術技術の確立とそれを支援した画像精度の向上が極めて重要な役割を果たした。

治療機械の進歩は、コンピューター支援の放射線治療計画や画像支援下の凍結、温熱療法機器の開発、光線力学的、放射線光線力学的治療なども悪性骨、軟部腫瘍や転移性骨腫瘍の治療に導入され始められている。最近、補助療法の進歩で広範切除の原則を犯して、腫瘍内処理も行うことも可能としていますが、真の安全性はもうしばらく臨床研究を積み重ねる必要があると言えます。腫瘍内切除手技によって発生すると予想される腫瘍血管内播種、塞栓の助長、肺転移の助長、不完全切除による局所再発の増加などを強力に制御しうる新規薬剤や全身治療方法の開発の重要性が増してきていると考えられます。

網羅的に遺伝子、蛋白レベルの研究に関するトピックスを順天堂大学整形外科末原先生、基礎から臨床のトランスレーショナル研究と第1、2相試験の現状として、分子標的薬や新規薬剤情報のレビューを中谷先生、薬物療法の研究や臨床実践に造詣の深い腫瘍内科医の立場からみた骨軟部腫瘍、特に悪性骨腫瘍の臨床研究の現状についてのレビューを平田先生、局所補助療法や最小侵襲手術の話題についてのレビューを三重大学整形外科松峯先生にお願いしました。今後、これらの研究を連携すること、臨床で検証することが極めて重要と考えます。

Current Organ Topics:

Musculoskeletal Tumor
骨軟部腫瘍I. 骨軟部肉腫の網羅的発現解析
—プロテオミクスの視点から—

末原 義之 (国立がんセンター中央病院・整形外科, 国立がんセンター研究所・プロテオームバイオインフォマティクスプロジェクト, 順天堂大学・整形外科)

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(3):407-410, March, 2008]

はじめに

骨軟部肉腫の診断においては遺伝子技術の進歩により組織型特異的融合遺伝子が発見され、病理組織分類の補助診断マーカーとして大きく臨床に貢献することとなった¹⁾。現在の肉腫研究の中心は網羅的発現解析であり、組織学的診断、予後予測因子、治療効果予測因子などを対象としたDNA, RNA, タンパク質レベルでの発現解析研究が進められている²⁻¹⁴⁾。

本稿では軟部肉腫の組織分類、各肉腫における予後予測、骨肉腫の化学療法感受性などについてDNA, RNAレベルでの網羅的発現解析とわれわれが行っているタンパク質レベルでの網羅的発現解析であるプロテオミクスの結果と比較しながら紹介する。

1. 網羅的発現解析

ゲノミクス: 従来の個々の遺伝子の解析ではなく、腫瘍細胞で発現している遺伝子全体像を対象とする方法であり、cDNA マイクロアレイ法を用いての遺伝子発現プロファイリングが中心で、遺伝子の網羅性は40,000を越える。このような網羅的発現解析は、分子標的治療のための候補遺伝子の探索において重要であり、特に腫瘍に発現し癌化に関係している遺伝子は分子標的治療法の標的としての可能性を含んでいる¹⁵⁾。

プロテオミクス: プロテオミクス (プロテオーム解析) とは網羅的タンパク質発現解析である。プロテオミクスを行う最大の利点はがんなどの発現型であるタンパク質を直接網羅的発現解析できることにある。また、近年タンパク質発現解析の研究が進むにつれて、mRNAの発現は必ずしもタンパク質発現に相関しないという報告も散見されるようになり、これらの報告から推測すると免疫染色による腫瘍マーカー検査方法の開発にはタンパク質レベルによる網羅的発現解析が不可欠である¹⁶⁻¹⁸⁾。他の癌腫のプロテオーム解析では血液サンプル・凍結腫瘍サンプルなどを用いて組織・予後マーカーの探索を行い成果をあげている¹⁹⁻²⁴⁾。プロテオーム解析の手法として2D-DIGE法 (fluorescence two-dimensional difference

gel electrophoresis, 蛍光二次元電気泳動法), MALDI-MS (Matrix assisted laser desorption ionization mass spectrometry), SELDI-MS (Surface-enhanced laser desorption/ionization) などの手法が存在し、対象のサンプルや研究目的などにより最適な手法を選択できるようになり、解析効率を高めることができるようになってきた。

骨軟部腫瘍のプロテオーム解析について報告は少数であり、2D-DIGE法を用いた凍結手術検体の組織分類・予後解析の検討やMALDI-MS法を使用した患者血液の解析などが報告されている²⁵⁻²⁶⁾。われわれが肉腫に対して行っているプロテオーム解析は主に凍結手術検体を2D-DIGE法を用いたタンパク質発現プロファイリングを獲得する方法であり、現在までタンパク質スポットの網羅性は約2,000個であったが、近年、技術の向上により約5,000個のタンパク質スポットを網羅できるようになった²⁹⁾。

われわれの手法は2D-DIGE法で獲得したタンパク質発現プロファイル (イメージ) を、DeCyder (GE Healthcare社) 等の画像解析ソフトを使用し、各タンパク質の発現量としてテキストファイルに変換する。そのデータをcDNAマイクロアレイのデータと同様に、多変量解析、機械学習法の手法で解析する。各解析方法で重要と判断されたタンパク質スポットについては、質量分析計にて対応するタンパク質の同定を行っている。同定されたタンパク質については特異抗体を使用し、ウェスタンブロット法、パラフィンブロックを使用した免疫染色にて発現を確認する。免疫染色で発現差を確認できたタンパク質については、それまでの解析に未使用のパラフィンブロックを使用した検証セットを構築し、腫瘍マーカーとしての有効性を確認するために検証する。このような一連の手法を用い腫瘍マーカー開発のための解析・検証を行っている。

2. 軟部肉腫の組織分類

現在の軟部肉腫の診断は病理組織学的検討が中心で、

細胞核形態、細胞接着、発育状態などの病理組織診断と融合遺伝子を組み合わせた診断で行われている¹⁾。2001年からはcDNA マイクロアレイ法による軟部肉腫の網羅的遺伝子発現解析が行われ、各組織型の遺伝子発現プロファイリングが明らかになり、組織分類におけるいくつかの新しい知見が報告されてきた^{2-4,7,8,10,12,13)}。

組織分類における遺伝子発現プロファイリングで融合遺伝子を有する組織型群は解析の中で集団として均一な遺伝子発現プロファイリングを持つ集団傾向にあった。また、クラスター解析においても大きく融合遺伝子をもつ組織型のクラスターと悪性線維性組織球腫 (MFH) や平滑筋肉腫 (LMS) のような融合遺伝子を持たない紡錘型細胞腫瘍の集団に二分される傾向が報告されている^{2,4,7,9,10,13)}。LMS と MFH のクラスターにおいては LMS は比較的均一な集団として発現傾向があるのに対して MFH は一部の LMS が混在する不均一な集団としての発現傾向も認めた。

一方のタンパク質発現解析においても粘液型脂肪肉腫 (mLipo)、明細胞肉腫 (CCS)、消化管間質腫瘍 (GIST)、滑膜肉腫 (SYN) などの融合遺伝子を認める腫瘍においては Unsupervised analysis, Supervised analysis とともに均一な集団としてのタンパク質発現プロファイリングを示し、融合遺伝子を持たない MFH や LMS の組織型は不均一なタンパク質発現プロファイリングを示した²⁸⁾。また、クラスター解析では mLipo と悪性末梢神経鞘腫 (MPNST)、CCS、GIST、SYN のクラスターと LMS と MFH のクラスターに分類され遺伝子発現解析とタンパク質発現解析で組織分類においては同様の発現傾向が認められることが判明した。

さらにわれわれのタンパク質発現解析で MFH 群に混在する LMS は全例多形型平滑筋肉腫であったことに注目し、LMS (通常型) と LMS (多形型) のタンパク質発現プロファイリングを比較した。その結果 LMS (通常型) と LMS (多形型)・MFH のタンパク質発現差に Tropomyosin I-IV の4つのアイソフォームが大きく関係していることを確認した。遺伝子発現解析における LMS と MFH の発現差には Tropomyosin, Calponin, Myosin, Leiomodoin などの発現が認められており、Tropomyosin においては遺伝子発現解析、タンパク質発現解析共に発現していることが新たに判明した^{3,10,12,28)}。この結果をふまえてわれわれは MFH や LMS における Tropomyosin I-IV の発現が組織学的多形に強く関与している可能性を検討するために、Tropomyosin IV 特異抗体を使用して免疫染色を行った。その結果、LMS (通常型) は Tropomyosin IV: 陰性、LMS (多形型) は Tropomyosin IV: 陽性かつ多形の強い細胞により強く染色さ

れる傾向を認めた。この結果より Tropomyosin は LMS や MFH を含めた紡錘形肉腫の多形に強く関与していると推測している。

3. 予後予測マーカーについて

骨軟部腫瘍における予後予測は病理学的因子 (腫瘍径・組織学的悪性度・壊死率など) による予後予測が一般的であり、その因子を越える実用的な腫瘍マーカーはまだない。融合遺伝子は組織分類の腫瘍マーカーとして診断に多大な貢献をしているが、融合遺伝子を用いての予後予測については現在も臨床応用化には到らない¹⁾。代表的な例として滑膜肉腫における SYT-SSX1 と SSX2 では予後に有意差を認めるという報告もあるが、施設ごとや報告ごとに結果が異なり臨床的に予後の腫瘍マーカーとして使用できるレベルには達していない³⁰⁻³²⁾。

組織分類と同様に、cDNA マイクロアレイ法を使用した遺伝子発現解析においても予後予測マーカーの開発を目的とした研究が進んでいる。特筆することとして近年、戸口田らの報告した未知の C7059 遺伝子が組織型の違いを越えた紡錘形腫瘍の予後に関する遺伝子として注目されている³³⁾。

現在、われわれもプロテオミクス的手法 (2D-DIGE) を用いて、数種類の組織型において予後に関係するタンパク質の探索を行っている。その中でもわれわれは GIST の予後予測マーカーの探索を行い、予後予測マーカーになりうる興味深いタンパク質である Pfetin を発見した²⁷⁾。今回、GIST の予後に関係するタンパク質を発見するにあたり、GIST の原発巣の凍結組織検体よりタンパク質を採取し、予後不良群 (病理学的悪性度が高悪性度かつ1年以内に遠隔転移した群) と予後良好群 (病理学的悪性度が低悪性度かつ2年以降の経過で転移を認めなかった群) のタンパク質発現プロファイリングを比較し解析した結果で見出された。その比較結果において pftin タンパク質は予後不良群で低発現であるのに対して、予後良好群に高発現していることを発見した。われわれはその発現を検証するために pftin 特異抗体を使用して、ウエスタンブロット法・免疫染色化学法を使用してタンパク質発現動態を調べ、2D-DIGE での発現と同様に予後良好群に pftin タンパク質は高発現し、予後不良群において発現は低下していることを確認した。そこでわれわれは国立がんセンター中央病院の初診時転移のない・術後補助化学療法を施行されていない 210 例の GIST 原発巣のパラフィン切片を使用した大規模検証セットを使用し pftin 免疫染色による予後予測が可能か検討した。その結果、pftin の発現差は無病生存率・生存率共に高い有意差を認めた ($p < 0.0001$)。また病理

学的リスク分類ごとにおいても pftin の発現差は無病生存率・生存率に有意差を認めた。特に病理学的分類の High リスク群においても pftin の発現差でさらに詳細な予後予測が可能であった。この結果より、pftin の発現差をみることで GIST の予後予測が可能だということが判明し、今後の臨床において補助化学療法の必要性を判断する材料になりうると考えられた。

4. 骨肉腫の化学療法感受性

骨肉腫の化学療法は術前化学療法が標準治療として行われ、約半数で予後改善につながる奏効性が得られている。その中でもしかし、10~20%は強く治療抵抗性を示して予後不良である。治療開始前に化学療法の奏効性、薬剤抵抗性・耐性等の薬剤感受性が予測できるならば、個々の患者に合わせたオーダーメイド治療が可能となり、無用な抗癌剤を投与されない利益は非常に大きい¹⁾。そのため cDNA マイクロアレイ法を使用した遺伝子発現解析においても骨肉腫の化学療法感受性の予測を目的とした研究報告が盛んに行われ、複数の報告がなされている。それら遺伝子レベルの研究でいくつかの候補遺伝子が報告されているが、それらの報告で共通した遺伝子は認められず、その検証や前向き臨床研究は行われるには到っていない^{5,6,11)}。その大きな理由としては骨肉腫細胞の多様性、多段階ステップで複数の遺伝子の関与が推測される。

現在、われわれもプロテオミクスの手法 (2D-DIGE 法) を用いて、骨肉腫の化学療法に関係するタンパク質の探索を行っている。われわれは骨肉腫の化学療法感受性の予測に関係するタンパク質を探索するにあたり、骨肉腫の治療前の生検検体 23 例を解析した。解析検体は Huvos 分類 I (7 例), II (7 例), III (6 例), IV (3 例) であり、解析方法は正確に骨肉腫の化学療法感受性に関係タンパク質を発見するために Huvos 分類 I (7 例) と III+IV (9 例) のタンパク質発現プロファイルと比較検討した。II を除いて I と III+IV を比較検討した理由としては、病理学的壊死率は完全には曖昧な部分も残しており、お互いの grade はオーバーラップする可能性が懸念されたためであり、その対策として Huvos 分類 II を除去し検討することで、そのオーバーラップによるデータの混乱を回避しようと試みた。Support-vector-machine のアルゴリズムを使用した leave-one-out, cross validation などの統計学的手法を用いわれわれは骨肉腫の化学療法感受性に関係あると思われる 10 個のタンパク質スポットをリストアップした。その発現を検証するために Huvos 分類 I, II, III, IV のすべての分類の 23 検体を選出された 10 個のタンパク質スポットを使用してクラスター解析を行った (図 1)。その結果、2 個検体

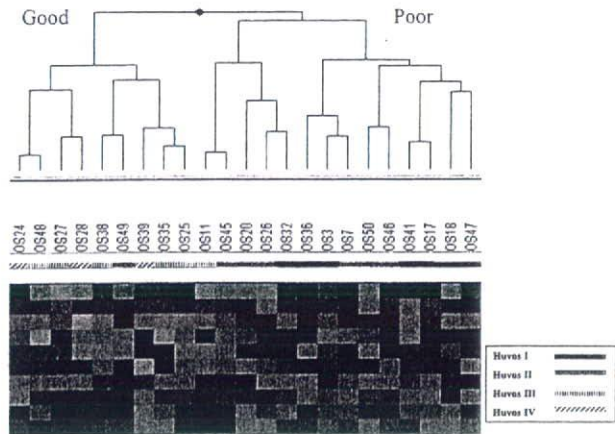


図 1

を除いてほぼ正確に Huvos 分類 I+II と III+IV の 2 群のクラスターに分類された。この結果より選出され 10 個のタンパク質スポットが骨肉腫の化学療法感受性に関与する可能性が示唆された。しかし現在までの検証としてはまだ不十分であると同時に、今回の検討は腫瘍の局在・組織亜型が混在しており、また化学療法のプロトコール使用薬剤についてなどが均一化されない統一されていない臨床的素因が混在した症例群による検討になっている。同定された出現タンパク質についても MDR1, ERBB2 などの近年報告されている腫瘍増殖に関係しているとされるタンパク質等も検出されていない。今後さらに研究を進めるにあたり、使用検体の臨床的素因の均一化を行った上で検体を増やし解析の精度を高める必要性と、候補としてリストアップされた遺伝子・タンパク質は臨床応用のためには検証として前向き臨床研究は不可欠と考えられる。また、それらの遺伝子について機能解析を行うことは、治療薬開発に重要でもある。

まとめ

骨軟部腫瘍における網羅的遺伝子発現解析と網羅的タンパク質発現解析の結果を検討した。組織分類における両手法の発現プロファイリングは類実した傾向を認めた。また、遺伝子発現解析の利点としては、遺伝子の網羅性が高く、発見された遺伝子は分子標的治療の候補遺伝子となる可能性がある点などが考えられた。一方、網羅的タンパク質発現解析の利点としては、発現型であるタンパク質を直接網羅的発現解析できる手法であり、免疫染色などのタンパク質レベルにおける腫瘍マーカーの開発には有利であると考えられた。

文 献

- 1) Fletcher CD, M, U. K. K., Mertens F, et al: WHO classification. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Edited.
- 2) Allander SV, Illei PB, Chen Y, et al: Expression profiling of synovial sarcoma by cDNA microarrays: association of

- ERBB2, IGFBP2, and ELF3 with epithelial differentiation. *Am J Pathol* 161(5):1587-1595, 2002.
- 3) Baird K, Davis S, Antonescu CR, *et al*: Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. *Cancer Res* 65(20):9226-9235, 2005.
 - 4) Khan J, *et al*: Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks. *Nat Med* 7(6):673-679, 2001.
 - 5) Man TK, *et al*: Expression profiles of osteosarcoma that can predict response to chemotherapy. *Cancer Res* 65(18):8142-8150, 2005.
 - 6) Mintz, MB, *et al*: An expression signature classifies chemotherapy-resistant pediatric osteosarcoma. *Cancer Res* 65(5):1748-1754, 2005.
 - 7) Nagayama S, *et al*: Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res* 62(20):5859-5866, 2002.
 - 8) Nakayama R, *et al*: Gene expression analysis of soft tissue sarcomas: characterization and reclassification of malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol* 20(7):749-759, 2007.
 - 9) Nielsen TO: Microarray analysis of sarcomas. *Adv Anat Pathol* 13(4):166-173, 2006.
 - 10) Nielsen TO, *et al*: Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet* 359(9314):1301-1307, 2002.
 - 11) Ochi K, *et al*: Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma by gene-expression profiles. *Int J Oncol* 24(3):647-655, 2004.
 - 12) Segal NH, *et al*: Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics. *Am J Pathol* 163(2):691-700, 2003.
 - 13) Subramanian S, *et al*: The gene expression profile of extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *J Pathol* 206(4):433-444, 2005.
 - 14) West RB, *et al*: The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 165(1):107-113, 2004.
 - 15) 越智隆弘, 菊地臣一・編: NEW MOOK 整形外科, 骨・軟部腫瘍. pp69-80.
 - 16) Chen G, *et al*: Protein profiles associated with survival in lung adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(23):13537-13542, 2003.
 - 17) Gygi SP, Rochon Y, Franz BR, *et al*: Correlation between protein and mRNA abundance in yeast. *Mol Cell Biol* 19(3):1720-1730, 1999.
 - 18) Varambally S, *et al*: Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell* 8(5):393-406, 2005.
 - 19) Hatakeyama H, Kondo T, Fujii K, *et al*: Protein clusters associated with carcinogenesis, histological differentiation and nodal metastasis in esophageal cancer. *Proteomics* 6(23):6300-6316, 2006.
 - 20) Hayashida Y, Honda K, Osaka Y, *et al*: Possible prediction of chemoradiosensitivity of esophageal cancer by serum protein profiling. *Clin Cancer Res* 11(22):8042-8047, 2005.
 - 21) Honda K, *et al*: Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling. *Cancer Res* 65(22):10613-10622, 2005.
 - 22) Kakisaka T, *et al*: Plasma proteomics of pancreatic cancer patients by multi-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE): up-regulation of leucine-rich alpha-2-glycoprotein in pancreatic cancer. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 852(1-2):257-267, 2007.
 - 23) Okano T, *et al*: Proteomic signature corresponding to the response to gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 13(3):799-805, 2007.
 - 24) Okano T, *et al*: Plasma proteomics of lung cancer by a linkage of multi-dimensional liquid chromatography and two-dimensional difference gel electrophoresis. *Proteomics* 6(13):3938-3948, 2006.
 - 25) Holt GE, Schwartz HS and Caldwell RL: Proteomic profiling in musculoskeletal oncology by MALDI mass spectrometry. *Clin Orthop Relat Res* 450:105-110, 2006.
 - 26) Kang HJ, Koh KH, Yang E, *et al*: Differentially expressed proteins in gastrointestinal stromal tumors with KIT and PDGFRA mutations. *Proteomics* 6(4):1151-1157, 2006.
 - 27) Suehara Y, Kondo T, Fujii K, *et al*: Pftin, as a prognostic biomarker of gastrointestinal stromal tumors revealed by proteomics. *Clin Cancer Res* in press, 2008.
 - 28) Suehara Y, *et al*: Proteomic signatures corresponding to histological classification and grading of soft-tissue sarcomas. *Proteomics* 6(15):4402-4409, 2006.
 - 29) Kondo T and Hirohashi S: Application of highly sensitive fluorescent dyes (CyDye DIGE Fluor saturation dyes) to laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE) for cancer proteomics. *Nat Protoc* 1(6):2940-2956, 2006.
 - 30) Guillou L, *et al*: Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol* 22(20):4040-4050, 2004.
 - 31) Kawai A, Woodruff J, Healey JH, *et al*: SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 338(3):153-160, 1998.
 - 32) Ladanyi M, *et al*: Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 62(1):135-140, 2002.
 - 33) 戸口田淳也: 日本整形外科雑誌 81(6):S664, 2007.

Current Organ Topics:

Musculoskeletal Tumor

骨軟部腫瘍

II. 骨軟部腫瘍に対する分子標的治療の可能性

中谷 文彦 (国立がんセンター中央病院整形外科)

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(3): 411-414, March, 2008]

はじめに

骨軟部腫瘍は発生起源が非常に多彩であり、結果として組織型も多岐にわたる。たとえば軟部肉腫では代表的な組織型で20以上、組織亜型を勘案すると40以上に分類される。また悪性骨腫瘍においても組織型で10以上、主な組織亜型を分類すると20以上となる。また、代表的な悪性骨腫瘍である骨肉腫でも、本邦における発症数は年間約200例~300例であり、個々の疾患自体も症例数は限られている。したがって治験を含む大規模な臨床試験を行うことは困難な状況であることは紛れもない事実である。

一方、骨軟部腫瘍は白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍とともに、特徴的な融合遺伝子が多く検出され、そのいくつかでは細胞をがん化させる、いわゆるがん遺伝子が存在することは興味深い事実である。このような融合遺伝子は腫瘍特異的に発現しているため、細胞のがん化・不死化に関与している場合、治療のターゲットとして分子標的薬が開発される可能性を秘めている。

本稿では、融合遺伝子を標的とした治療薬の研究開発を中心に、現在骨軟部腫瘍領域で研究、開発が行われている分子標的治療について概説する。

I. 融合遺伝子

腫瘍細胞において、相互転座、挿入、逆位などの染色体異常が存在することは以前から知られていた。このような異常の結果、その切断点に構造遺伝子が存在する場合には、正常では存在しない新しい遺伝子(融合遺伝子)が形成される。この異常な遺伝子が偶然に細胞の増殖や不死化に寄与する蛋白質を産生する場合に、細胞のがん化を引き起こすと考えられ、現在の所、骨軟部腫瘍領域ではEwing肉腫(Ewing肉腫ファミリー腫瘍)、粘液型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫などにおいて特徴的な融合遺伝子が検出されている。(表1)

融合遺伝子は細胞のがん化のほか、悪性形質の維持に関与していると考えられ、融合遺伝子を特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチド、アンチセンスベクター、siRNA (Short interfering RNA) 等を用いて、直接的に

表1 悪性骨軟部腫瘍において検出された主な融合遺伝子

腫瘍	融合遺伝子	頻度 (%)
Ewing肉腫ファミリー腫瘍	EWS-Fli1	90
	EWS-ERG	<10
	EWS-ETV1	<1
	EWS-E1AF	<1
	EWS-ZNF278	<1
	EWS-FEV	<1
滑膜肉腫	SYT (SS18)-SSX1	66
	SYT (SS18)-SSX2	32
	SYT (SS18)-SSX4	<1
	SS18L1-SSX1	<1
粘液型脂肪肉腫	TLS (FUS)-CHOP (DDIT3)	>95
	EWS-CHOP (DDIT3)	<5
胞巣状横紋筋肉腫	PAX3-FKHR	80
	PAX7-FKHR	20
骨外性粘液型軟骨肉腫	EWS-CHN (TEC)	>95
明細胞肉腫	EWS-ATF1	99
Desmoplastic small round cell tumor	EWS-WT1	99
胞巣状軟部肉腫	ASPSCR1-TFE3	99
隆起性皮膚線維肉腫	COL1A1-PDGFB	99

EWS-Fli1 の発現を抑制する試みがなされているが、導入効率や安全性の問題から、融合遺伝子の機能解析には一定の寄与がみられるものの、治療法として用いるにはハードルが高い。従って、現状では融合遺伝子すなわち融合蛋白の標的遺伝子、蛋白を解析することにより、腫瘍特異的な分子標的治療薬の開発を進めることが現実的である。あるいは他の手法として、遺伝子の網羅的解析を用い、腫瘍特異的に発現が増加している遺伝子をターゲットにした分子標的治療開発も可能と考えられる。

2. Ewing 肉腫ファミリー腫瘍

Ewing 肉腫は若年者に好発する高悪性度の骨軟部腫瘍で、小児悪性腫瘍の約 2.8% を占める。この腫瘍の約 90% に染色体転座 $t(11;22)$ が見られることから、染色体切断点領域のポジショナルクローニングが行われ、1992 年融合遺伝子 EWS-Fli1 が単離された¹⁾。その後、Ewing 肉腫から新たに 4 種類の融合遺伝子が単離されたが (EWS-ERG, EWS-ETV1, EWS-E1AF, EWS-FEV), これらはいずれも EWS 遺伝子が転写因子 ETS ファミリー遺伝子と融合したものである。また、Primitive neuroectodermal tumor (PNET) においても EWS-Fli1 遺伝子が検出されることより、Ewing 肉腫および PNET は同一系統の腫瘍と考えられるようになり、現在では Ewing 肉腫ファミリー腫瘍と総称して呼ばれる。臨床的には、その確定診断において、臨床経過、画像診断、病理診断と共に、 $t(11;22)$ の転座を FISH (fluorescence in situ hybridization) 法により検出、または EWS-ETS 融合遺伝子の発現を RT-PCR 法を用いて検出する事が一般的となっている。

未分化線維芽細胞 NIH3T3 に EWS-Fli1 融合遺伝子を導入すると細胞が癌化する²⁾。また反対に EWS-Fli1 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを Ewing 肉腫細胞株に作用させ、EWS-Fli1 融合蛋白の発現を抑制すると細胞増殖能の低下がおこる³⁾。これらの結果から EWS-Fli1 融合遺伝子は腫瘍化能を有し、Ewing 肉腫の発生、増殖に深く関与していることが明らかになった。

EWS-Fli1 融合蛋白質では EWS の C 末端側に存在する RNA 結合ドメインが失われ、Fli1 の N 末端側の DNA 結合ドメイン (ETS ドメイン) とおきかわっている。その結果、EWS-Fli1 は異常な転写因子として機能し、Fli1 蛋白質の結合する標的遺伝子の異常発現を導き、腫瘍化を引き起こすと考えられている。

EWS-Fli1 融合蛋白の標的遺伝子として、Transforming growth factor- β (TGF- β) レセプター II 型の転写を抑制し、その結果、細胞の増殖、分化、アポトーシスを制御する TGF- β シグナル伝達系の破綻を来す事が報告された⁴⁾。また、EWS-Fli1 融合蛋白は腫瘍の浸潤

や転移に関係しているといわれている Caveolin-1 の発現を増強し、その悪性形質の維持に関与しているという報告もみられる⁵⁾。筆者らは EWS-Fli1 が細胞周期のブレーキである p21 の発現をプロモーターレベルで抑制していること。また同時に EWS-Fli1 がヒストンアセチル化酵素活性をもつ転写の共因子 p300 と複合体を形成し、p300 のアセチル化活性を阻害していることを明らかにした⁶⁾。さらに、Ewing 肉腫細胞にヒストンのアセチル化を促進するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を投与することによって抗腫瘍効果を得ることに成功した⁷⁾。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は現在新たな分子標的治療薬として他のがん腫において臨床試験中であり、将来的には Ewing 肉腫ファミリー腫瘍において有効性の検討が必要と考えている。その他 EWS-Fli1 に対する分子標的治療薬として CyclinE 阻害剤やプロテオーム阻害剤などの有用性を示唆する基礎的データも得られつつある^{8,9)}。

このように EWS-Fli1 融合遺伝子の機能が徐々に明らかとなってきており、これらをさらに解明することによって、Ewing 肉腫に特異的な分子標的治療についての、重要な知見が得られるものと期待される。

3. 滑膜肉腫

滑膜肉腫は青年期～壮年期に好発する間葉系紡錘形腫瘍である。成人では悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫に次いで発生頻度の高い軟部肉腫で、全軟部肉腫の約 5~10% を占める。長山らは 47 例の紡錘形細胞肉腫の凍結標本を用い、マイクロアレイの手法を用いて、網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、滑膜肉腫は悪性末梢神経鞘腫瘍 (Malignant peripheral nerve sheath tumor; MPNST) と非常に近い遺伝子発現プロファイリングを示し、神経堤細胞の分化誘導等に関与している遺伝子の高発現が特徴的であった。このことから滑膜肉腫は神経堤細胞を起源とした悪性腫瘍の可能性が高いと報告された¹⁰⁾。滑膜肉腫では 18 番染色体と X 染色体の間に相互転座 $t(X;18)(p11.2;q11.2)$ が 95% 以上の例で確認される。18 番染色体上の SYT (SS18) 遺伝子と X 染色体上の SSX 遺伝子が融合し、融合遺伝子 SYT-SSX が形成される。SYT-SSX は造腫瘍性を持ち、異常な転写因子または転写共因子として働くと考えられているが、その役割は完全に明らかにされていない。現在 SYT-SSX の標的遺伝子・蛋白として、転写因子 AF1, 転写共因子 p300, ヒストンアセチル化複合体を形成する mSin3A, クロマチンリモデリングファクターである BRM, 細胞増殖因子と考えられている Com1 などが報告されている¹¹⁻¹⁵⁾。現時点ではいずれも Ewing 肉腫ファミリー腫瘍と同様に、細胞レベルの報告にとどま

り、実際の治療に用いられるには様々なハードルが存在するが、将来的には、より特異的な分子標的治療薬として研究開発が進むことが期待される。

一方、川口らは SYT-SSX 融合蛋白を標的としたペプチド免疫療法を開発中である。融合部位をまたぐアミノ酸配列は腫瘍に特異的であり、同部位に日本人の約半数に発現する主要組織適合抗原分子 (MHC: major histocompatibility complex) である HLA-A24 と結合するモチーフが存在することを見いだした。滑膜肉腫の患者で遠隔転移の現病歴または既往歴のある患者においてペプチド特異的 T 細胞の存在頻度が高く、同 T 細胞は滑膜肉腫細胞株を選択的に殺傷した¹⁶⁾。現在、滑膜肉腫患者に SYT-SSX ペプチドを投与する、ペプチド免疫療法の Phase I 試験が行われている¹⁷⁾。

また、前述の網羅的解析の中で、間葉系幹細胞に比べ滑膜肉腫で高発現している遺伝子の一つとして FZD10 が同定された^{10,18)}。FZD10 は WNT 蛋白の受容体の一つであり、構造上膜蛋白であるため、抗体療法を用いた分子標的治療の候補として模索されている。

4. 骨肉腫

骨肉腫は 10 歳代の若年者に好発する原発性悪性骨腫瘍としては最も頻度の高い腫瘍である。骨肉腫の定義は、類骨・骨を産生する未分化多形あるいは紡錘形細胞肉腫としてひとまとめにされているが、その病理組織所見は非常に多彩であり、骨芽細胞型、軟骨芽細胞型、線維芽細胞型などに分類され、またそれぞれの組織像は混在することも多い。また、骨肉腫で検出される特徴的な融合遺伝子は現時点で見つかっていない。

小規模の網羅的遺伝子解析では、遺伝子発現プロファイルにばらつきが多く、骨肉腫に対し開発中あるいは開発が期待できる分子標的治療薬は、現時点でほとんどない状態である。したがって、今後は、大規模な網羅的発現解析を行うことにより、骨肉腫に特異的な分子標的遺伝子を開発することが強く期待される。

5. その他の骨軟部腫瘍に対する分子標的治療

分子標的薬とは、大きな意味で、がん(細胞)の増殖・浸潤、転移、予後に関連する生物学的標的分子があり、それを標的として創られた薬剤のことである。現在のところ、血管新生に関連したサイトカインの阻害剤、細胞増殖に関連したシグナル伝達を阻害する薬剤、プロテオソーム阻害剤などが注目されている。現時点で、骨軟部腫瘍に対して非常に有望な薬剤は開発されていないが、いくつかの薬剤が有用ではないかとして、単剤、あるいは他剤とのコンビネーションで臨床試験が行われている。

1) 血管新生阻害剤

血管内皮増殖因子受容体 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor; VEGF) の阻害剤の一つである GW786034 (Pazopanib) の固形腫瘍に対する Phase I 試験の結果、平滑筋肉腫の症例で Partial response が 1 例確認された¹⁹⁾。これを元に European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) が現在、再発あるいは治療抵抗性軟部肉腫に対する Phase II 試験を行っている。

2) Ecteinascidin-743 (Yondelis™)

Ecteinascidin-743 は群体ホヤ (Ecteinascidia turbinata) より単離されたアルカロイドであり、強力な抗腫瘍活性を有する。その作用機序は細胞周期をコントロールする転写因子の一つである Nuclear factor-Y の機能を阻害することなどが考えられているが、その全貌は解明されていない²⁰⁾。しかしながら、強力な前治療がなされた再発性あるいは治療抵抗性の固形腫瘍に対し Phase I および Phase II 試験が行われたところ、とくに粘液型脂肪肉腫に対して Complete response (CR) あるいは Partial response (PR) となる症例が多くみられた^{21,22)}。また、51 例の粘液型脂肪肉腫に Ecteinascidin-743 を投与した Retrospective な解析では CR 2 例、PR 24 例と 51% の奏効率が得られた²³⁾。この事実を元に、現在、術前あるいは転移をきたした粘液型脂肪肉腫に対して Ecteinascidin-743 の投与を行う、前向きな中規模 Phase II 試験が行われている。

また、粘液型脂肪肉腫は特徴的な融合遺伝子である FUS (TLS)-CHOP あるいは EWS-CHOP を有する。したがって、Ecteinascidin-743 の作用機序と融合遺伝子の関係を探る研究も平行して行われている。

3) WT1 による免疫療法

Wilm's tumor gene (WT-1) は当初 Wilm's tumor にて不活化される遺伝子として同定され、癌抑制遺伝子と考えられていた。その後、各種の悪性固形腫瘍や血液腫瘍で Wild-type WT1 が高発現していることが分かり、その機能は癌抑制遺伝子ではなく癌遺伝子としての作用があると考えられるようになりつつある。骨軟部腫瘍領域においても Wild-type WT1 が高発現している組織型、症例が多くみられ²⁴⁾、この事実をもとに現在 WT-1 を標的としたペプチド免疫療法が臨床試験として行われている。

おわりに

骨軟部腫瘍の分子標的治療を考えたとき、“まれな悪性腫瘍である”ということが分子標的治療薬の開発、臨床試験の施行を困難なものとしていることは紛れもない事実である。すなわち、質の高い臨床研究を行うために

は症例数が必要であり、また新規薬剤開発に向けて、製薬企業主導の治験も骨軟部腫瘍を対象とすることは多く望めない。

しかしながら、一方、骨軟部腫瘍には特異的な融合遺伝子が数多く同定されており、この融合遺伝子が細胞のがん化に関与している場合、その機能を探り、治療のターゲットとして分子標的薬、分子標的治療を開発することは非常に魅力的である。これまで、多くの基礎実験が行われ、本稿に述べたような優れた結果も得られつつある。

したがって、われわれ骨軟部腫瘍の研究、治療を行うものにとって、過去積み上げられた、或いは現在進行中の研究結果を実地診療に生かすための仕組み作りが急務であると考えられる。

文 献

- Oelattre O, *et al*: Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 359: 162, 1992.
- May WA, *et al*: Ewing sarcoma 11; 22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 5752, 1993.
- Tanaka T, *et al*: EWS-Flil antisense oligodeoxynucleotide inhibit proliferation of human Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor cells. *J Clin Invest* 99: 239, 1997.
- Hahm K, *et al*: Repression of the gene encoding the TGF- β type II receptor is the major target of the EWS-Flil oncoprotein. *Nat Genet* 23: 222, 1999.
- Tirado OM, *et al*: Caveolin-1 (CAV1) is a target of EWS/FLI-1 and a key determinant of the oncogenic phenotype and tumorigenicity of Ewing's sarcoma cells. *Cancer Res* 66(20): 9937-9947, 2006.
- Nakatani F, *et al*: Identification of p21WAF1/CIP1 as a direct target of EWS-Flil oncogenic fusion protein. *J Biol Chem* 278(17): 15105-15115, 2003.
- Sakimura R, *et al*: Antitumor effects of histone deacetylase inhibitor on Ewing's family tumors. *Int J Cancer* 116(5): 784-792, 2005.
- Li X, *et al*: Transactivation of cyclin E gene by EWS-Flil and antitumor effects of cyclin dependent kinase inhibitor on Ewing's family tumor cells. *Int J Cancer* 116(3): 385-394, 2005.
- Nakamura T, *et al*: The mechanism of cross-resistance to proteasome inhibitor bortezomib and overcoming resistance in Ewing's family tumor cells. *Int J Oncol* 31(4): 803-811, 2007.
- Nagayama S, *et al*: Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res* 62(20): 5859-5866, 2002.
- de Bruijn DR, *et al*: The synovial sarcoma associated protein SYT interacts with the acute leukemia associated protein AF10. *Oncogene* 20(25): 3281-3289, 2001.
- Eid JE, *et al*: p300 interacts with the nuclear proto-oncogene SYT as part of the active control of cell adhesion. *Cell* 102(6): 839-848, 2000.
- Ito T, *et al*: SYT, a partner of SYT-SSX oncoprotein in synovial sarcomas, interacts with mSin3A, a component of histone deacetylase complex. *Lab Invest* 84(11): 1484-1490, 2004.
- Nagai M, *et al*: Analysis of transforming activity of human synovial sarcoma-associated chimeric protein SYT-SSX1 bound to chromatin remodeling factor hBRM/hSNF2 alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(7): 3843-3848, 2001.
- Ishida M, *et al*: The SYT-SSX fusion protein down-regulates the cell proliferation regulator COM1 in t(x;18) synovial sarcoma. *Mol Cell Biol* 27(4): 1348-1355, 2007.
- Sato Y, *et al*: Detection and induction of CTLs specific for SYT-SSX-derived peptides in HLA-A24 (+) patients with synovial sarcoma. *J Immunol* 169(3): 1611-1618, 2002.
- Kawaguchi S, *et al*: Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma. *J Transl Med* 2005 3(1): 1, 2005.
- Nagayama S, *et al*: Therapeutic potential of antibodies against FZD 10, a cell-surface protein, for synovial sarcomas. *Oncogene* 24(41): 6201-6212, 2005.
- Suttle AB, *et al*: Pharmacokinetics and tolerability of GW786034, a VEGFR tyrosine kinase inhibitor, after daily oral administration to patients with solid tumours. *Proc ASCO* 23: 208, 2004.
- Minuzzo M, *et al*: Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(12): 6780-6784, 2000.
- Le Cesne A, *et al*: Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 23(3): 576-584, 2005.
- Garcia-Carbonero R, *et al*: Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 22(8): 1480-1490, 2004.
- Grosso F, *et al*: Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 8(7): 595-602, 2007.
- Ueda T, *et al*: Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in human bone and soft-tissue sarcomas. *Cancer Sci* 2003 Mar 94(3): 271-276, 2003.

ORIGINAL ARTICLE

Tadahiko Shien · Sadako Akashi-Tanaka · Miwa Yoshida
Takashi Hojo · Eriko Iwamoto · Kunihisa Miyakawa
Takayuki Kinoshita

Evaluation of axillary status in patients with breast cancer using thin-section CT

Received: November 1, 2007 / Accepted: December 11, 2007

Abstract

Background. In recent years, the surgical management of patients with breast cancer has shifted to a locoregional approach, and evaluating the patient's axillary lymph node status is of the greatest importance in determining the appropriate treatment strategy. We evaluated on the efficacy of preoperative axillary staging using contrast-enhanced computed tomography (CE-CT).

Methods. Between 2000 and 2003, 235 patients with operable breast cancer who underwent CE-CT before surgery and 137 patients who received neoadjuvant chemotherapy (NAC) and underwent CE-CT before NAC and surgery were enrolled in this study. The axillary status was evaluated based on three criteria (short-axis diameter, shape, and enhancement type), and the diagnosis was correlated with the histopathological results.

Results. In patients who did not receive NAC, the size criterion of a short-axis diameter of more than 5 mm provided a sensitivity of 78%, a specificity of 75%, and an accuracy of 76% in predicting node-positive status. According to the size criterion of a short-axis diameter of more than 5 mm and the shape criterion of the absence of intranodal fat density, the specificity and accuracy were 90% and 81%, respectively, and according to the enhancement type criterion of early enhancement, the corresponding values were 89% and 78%. Evaluation was more difficult in patients

who received NAC and the sensitivity of the size-based criterion in the patients who received NAC was lower than in those who did not.

Conclusion. These findings suggest that CE-CT based on size criteria is useful for evaluating the preoperative axillary status of breast cancer patients, but that evaluation is more difficult and the sensitivity is reduced in patients who have received NAC.

Key words Breast · CT · Axillary status · Neoadjuvant · Chemotherapy

Introduction

There have been remarkable advances in the treatment of breast cancer in recent years. Diagnostic techniques and methods are improving and more and more new devices are being introduced. However, their usefulness has not been established, and it is necessary to develop more detailed and accurate diagnostic methods.

In the surgical management of patients with breast cancer, conservative treatment and sentinel lymph node biopsy (SLNB) are now widely employed. For these procedures, accurate preoperative evaluation of the lesion is required. In such preoperative evaluation, the extent of the main lesion should be assessed in order to determine the range of tumor excision; also, axillary lymph node metastases should be evaluated in order to perform an SLNB procedure safely. There have been many reports on the evaluation of tumor extent, and we have published several articles on the usefulness of mammary gland computed tomography (CT) in this regard.^{1–3} For the evaluation of axillary lymph node metastases, various approaches and examination techniques have been proposed to improve the diagnostic accuracy of ultrasound (US), CT, positron emission tomography (PET), and other diagnostic modalities.^{4–15} However, no definitive criteria have yet been established. Mammary gland CT can be performed with the patient in nearly the same position as that during surgery, and it is

T. Shien (✉)¹ · S. Akashi-Tanaka · M. Yoshida · T. Hojo · E. Iwamoto · T. Kinoshita
Division of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

K. Miyakawa
Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹ Present address:
Department of Cancer and Thoracic Surgery, Okayama University, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan
Tel. +81-86-235-7265; Fax +81-86-235-7268
e-mail: tshien@md.okayama-u.ac.jp