

がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究

研究代表者 大江 裕一郎 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科長 副院長

研究要旨

革新的な診断、治療法の開発により治療成績のさらなる向上を目指すことを目的として、1) 診断、2) 外科治療、3) 放射線治療、4) ウイルス療法・免疫療法などの新治療の分野で、がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究を実施した。赤外線拡大内視鏡（ME-IRI）および NBI 併用拡大内視鏡（ME-NBI）を使用して、早期胃癌の深達度診断が術前により正確に実施可能となればより安全確実な胃癌に対する縮小治療が提供可能になると期待される。従来手術適応のなかった進行がんでも薬物療法の進歩により down-staging を行った後に手術を追加することにより、治癒や長期生存が得られる可能性が期待できる。陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療（IMRT）・強度変調回転放射線治療（VMAT）などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者の QOL 向上に寄与するものと期待される。ウイルス療法・免疫療法など手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがん治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者の QOL 向上のために重要で、がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発および適応拡大はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

研究分担者

木下 平 愛知県がんセンター 総長
西尾 禎治 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター粒子線医学開発分
野 ユニット長
角 美奈子 国立がん研究センター中央病院
放射線治療科 医長
渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院
呼吸器外科 医長
伊関 洋 東京女子医科大学先端生命医科学
研究所 教授
佐野 武 がん研究会有明病院 消化器外科
消化器外科部長
藤元 博行 国立がん研究センター中央病院
泌尿器・後腹膜腫瘍科 科長
中面 哲也 国立がん研究センター早期・探索臨床
研究センター 免疫療法開発分野長
平家 勇司 国立がん研究センター早期・探索臨床
研究センター 免疫療法開発分野ユニ
ット長
藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
消化器外科学 教授
杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科機能診断
科学 教授
永田 靖 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
放射線腫瘍学 教授
高橋進一郎 国立がん研究センター東病院
肝胆膵外科 病棟医長

大津 敦 国立がん研究センター早期・探索臨床
研究センター長
矢野 友規 国立がん研究センター東病院
消化管内視鏡科 医長

A．研究目的

本研究では革新的な診断、治療法の開発によりがん種別、病期別の治療成績のさらなる向上を目指すことを目的として、1) 診断、2) 外科治療、3) 放射線治療、4) ウイルス療法・免疫療法などの新治療の分野で、がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究を実施する。

B．研究方法

1) 診断

光線力学診断(photodynamic diagnosis : PDD)は、腫瘍に選択的に集積した光感受性物質 (photosensitizer: PS)に光を照射し、蛍光を発生させ癌を発見する方法である。アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid : 5ALA)の代謝産物は400nm 付近の青い光によって赤い蛍光を発する。内視鏡治療開始予定時間3時間前に5ALA20mg/kg服用後に内視鏡切除を行い、切除標本に対してFUJIFILM社製410nmのレーザー搭載内視鏡システムを用いて、赤色蛍光を画像化しPDDを行い、病変部分の蛍光強度を、positive・negativeの2段階で評価する。Primary endpointは、蛍光強度と病理結果の一致割合、Secondary endpointは、有害事象、レーザーによる組

織障害とした。

拡大内視鏡で大型不規則血管 (caliber variation, CV) を認める症例ではT1b浸潤の可能性がきわめて高く、ME-IRIを用いるとそのpoolingの発色パターンにより診断できる可能性がある。これを検討するため、拡大赤外線内視鏡を用いた早期胃癌の深達度診断の研究では、前向き第2相試験を開始した。早期胃癌患者に対し、通常の内視鏡観察の後、ME-IRI監視下にICGを静注して標的病変付近の蛍光を観察する。IRIの発光が認められた部位ではME-NBI画像に切り替えて撮像し、静止画像と動画をファイリングする。2人以上の医師により診断を行い、手術後の切除標本病理結果と正確に対比した。

2) 外科治療

高度進行胃癌化学療法奏功例に対する手術療法に関する研究は、高度進行胃癌化学療法奏功例に対する、安全で有効な手術療法の開発を目的としている。愛知県がんセンター中央病院における2001年4月～2008年7月のStageIV胃癌治療例430例について、StageIVとなる因子による切除の適応の差について検討した。肝転移(H)、リンパ節転移(N)、腹膜転移(P)など、StageIVとなる因子別に、全体の生存成績を比較すると共に、それぞれの因子別に胃切除例、非切除例の予後を比較した。

安全な膵頭十二指腸切除法の開発の研究では、Soft pancreas症例における適切な膵切離法の検討およびCT perfusion imageを用いた膵線維化診断の検討を行った。膵臓非腫瘍部の硬さ (soft pancreas) は膵液瘻発生の強い予測因子であることは本研究や過去の報告で明らかになっている。しかし膵臓の硬さの定量化に関する方法論は定まっていない。一方膵の硬さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量することにより硬さの定量化が可能と考えられる。そこでCT perfusion imageを用いて膵内の血流動態を調べることにより膵線維化の定量化が可能か前向き研究を行った。膵頭十二指腸切除予定20例について320列MDCTを用いたCT perfusion imageにより動脈血流量 (arterial flow ; AF)、血液通過時間 (mean transit time ; MTT) を測定した。膵断端の顕微鏡学的な線維化割合 (fibrosis ratio)、腺組織割合 (gland ratio)、脂肪織割合 (fat ratio)、微小血管密度 (micro vessel density) を画像解析装置により算出しAF、MTTとの相関を検討した。またAF、MTTと術後膵液瘻の相関を検討した。

3) 放射線治療

陽子線ワンショット照射法での陽子線は大強度であるため、その照射時間は非常に短時間で、照射中のビーム変動を計測できる線量分布計測システムが開発要素の一つとなる。的確に腫瘍へ照射することが要求されるため、照射される線量分布

測定に高い位置分解能が必要となる。高精度陽子線治療のための新技術開発の研究では、これらの要求を満足する特性を持つプラスチックシンチレータを用いた線量分布計測システムの立案・設計を行い、プロトタイプ製作を行う。製作したプロトタイプ線量分布計測システムを用いた基礎検証を実施した。

体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発に関する研究では、既治療頭頸部癌IMRT治療例6症例についてVMATでの治療計画を行い、MU値、治療時間について検討した。次に2010年10月から2013年2月までにVMATを施行した上咽頭がん患者17例について治療効果および有害事象を解析した。放射線治療は全例でVMAT 2 arcで行い、13例でSIB法を、3例でtwo step法を用いた。処方線量はPTVのD95を70Gy35分割とした。

4) ウイルス治療・免疫療法など

Telomelysinはウイルスの生活環に由来する巧妙な分子機構を基盤とする遺伝子改変生物製剤であり、従来の抗癌治療とは全く異なる作用機序を有することから独創性の高いシーズである。Telomelysinは癌細胞の放射線によるDNA傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強し、また腫瘍内に投与されたTelomelysinはリンパ流に乗って所属リンパ節領域に拡散する。抗癌剤併用ウイルス療法の前臨床研究では食道癌細胞株をはじめとして各種癌細胞、肉腫細胞などを用いて、各種抗癌剤とTelomelysinの併用効果を検討した。容量依存曲線を作成し、CI (combination index) を算出することで相乗効果の確認を行った。また、抗癌剤先行、Telomelysin先行、あるいは同時投与など投与スケジュールと投与量を比較し、至適プロトコルを検討した。

WT1ペプチドワクチンとしては、HLA-A*2402拘束性改変型WT1ペプチド3.0 mg / body + モンタナイド・アジュバントのエマルジョンを用い、切除不能進行性膵癌に対するWT1+ジェムザール対ジェムザール単独のランダム化第 相試験を実施中である。HLA-A 24 : 02あるいはHLA-A 02 : 01陽性の切除不能進行性膵癌患者150名をジェムザール標準療法にWT1ペプチドワクチンを2週間毎に投与する群と、ジェムザール標準療法群とに、1 : 1で非盲検ランダム化する。primary endpointとして1年生存率、secondary endpointとして全生存率を検討する。

科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究では、さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的にペプチド特異的CTLと $\gamma\delta$ T細胞大量培養法を確立した。強力な細胞療法の臨床応用を目指して、基礎研究で有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験においては必要最少動物数を用いる

とともに適正な飼育を行う。ト殺は苦痛を伴わないよう配慮するとともに大きな腫瘍を担がん状態で長期飼育し苦痛を与えるような事はしない。臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく臨床研究の倫理指針に準じ各施設の臨床試験審査委員会の許可の下に行う。また独立効果安全性評価委員により研究の続行、停止に関するアドバイスを受ける。個人情報保護には十分注意する。

C . 研究結果

1) 診断

光線力学診断の研究では頭頸部、食道、胃、大腸早期がん患者各 2 例ずつ全 8 例登録され、全例合併症なく内視鏡切除が施行された。頭頸部の 1 例を除いて全例が切除標本で癌と診断され、癌 7 例中 positive と評価されたのは 2 例、非癌と診断された 1 例は negative と評価され、一致率は 3/8 (37.5%)。組織学的にレーザーによる組織障害は 1 例も認めなかった。全身的な有害事象は、軽度の肝機能障害のみで日光過敏症は認めなかった。

早期胃癌に対する合理的縮小手術を目的として ME-IRI および ME-NBI を使用して、早期胃癌の深達度診断を検討した研究では平成 24 年に倫理委員会の承認をうけ、ME-IRI、ME-NBI 併用の内視鏡検査の前向試験を開始した。平成 26 年 1 月現在で、計 21 例に対して ICG を静脈注射し、経時的に赤外光観察を行い、同時に ME-NBI 観察を行った。その後の手術標本病理結果では、19 例が深達度は T1b 以深であり、NBI では全例に CV が確認でき、CV への pooling は 16 例、病巣内の pooling は 20 例で見られた。

2) 外科治療

高度進行胃癌化学療法奏功例に対する手術療法に関する研究では、単一因子のみの StageIV R2 症例について検討すると、H 症例では長期生存は少なく、N/P 症例でごく少数の長期生存を認めたが、MST はそれぞれ H/N/P が 393 日/314 日/436 日と大きな差を認めなかった。各因子別に胃切除の有無による生存成績の差について検討すると、H 因子では胃切除例/非切除例の MST が 841/366 日、N 因子では 982/302 日、P 因子では 579/374 日と、どの因子においても胃切除群の予後が良好であり、各因子別に大きな差を認めなかった。

CT perfusion image を用いた腓線維化診断の研究では、動脈血流量 (AF) は腺組織割合 (grand ratio) ($r=0.48$) と正の、線維化割合 (fibrosis ratio) ($r=-0.68$)、微小血管密度 (micro vessel density) ($r=-0.57$) と負の相関を示し、血液通過時間 (MTT) は grand ratio ($r=-0.46$) と負の、fibrosis ratio ($r=0.72$)、vessel density ($r=0.59$) と正の相関を示した。一方脂肪織割合 (fat

ratio) は AF ($r=-0.29$)、MTT ($r=0.25$) と有意な相関を示さなかった。腓液瘻症例と腓液瘻を起こさなかった症例で AF、MTT を比較すると、腓液瘻症例において AF は有意に高値 (107.0 vs. 37.1 ml/min/dl)、MTT は有意に低値 (12.4 vs. 43.0 s) であった。以上の結果より CT perfusion image による腓線維化 (腓臓非腫瘍部の硬さ) の定量化は一定程度可能と考えられる。

3) 放射線治療

高精度陽子線治療のための新技術開発として、肺がんなど動く腫瘍に対する高精度陽子線治療を実現可能とする陽子線ワンショット照射の研究開発を実施した。陽子線加速器から発生する大強度陽子線を活用し、腫瘍位置及び照射領域をリアルタイムイメージングしながら照射する方法である。腫瘍位置及び照射領域のリアルタイムイメージングのハードの開発を重点的に実施してきた。開発したプロトタイプ動的腫瘍位置確認システムでは、X 線透視画像による体内の腫瘍位置観測のために、フラットパネル検出器のプロトタイプシステムとして、浜松ホトニクス製のフラットパネルセンサ (C10900D) を採用した。構築した本センサとセンサからの出力データを制御する回路系、PC 系を備えた計測システムを利用して X 線照射実験を行った。X 線発生装置及び金マーカーを刺入した動体ファントムを用いて、開発したシステムの動的マーカー位置の検出を行い、得られたデータ解析から確認精度の検証を実施した。

VMAT では、従来の IMRT に比し、低 MU 値での治療が可能で、照射時間は IMRT の約 20 分から約 5 分と著明な短縮が得られた。次に観察期間中央値 18 ヶ月にて、2 年全生存/無再発生存/局所領域制御率は 82%/54%/92% であった。再発は局所領域/遠隔を 1/4 例に認めた。G3 急性期有害事象は粘膜炎/嚥下困難/皮膚炎を 9/8/6 例に認めた。晩期有害事象として G4 の喉頭浮腫を 1 例に認めた。G2 の口内乾燥は CRT 終了時及び最終観察日でそれぞれ 94%、13% に認めたが G3 以上の口内乾燥は認めなかった。

4) ウイルス療法・免疫療法など

抗癌剤併用ウイルス療法の前臨床研究では上皮系腫瘍細胞として、食道癌細胞株 (TE8、SEG1) を用いて検討を行ったところ、Telomelysin と 5-FU、シスプラチンの併用で TE8 ヒト食道扁平上皮癌細胞株、SEG1 ヒト食道腺癌細胞株、いずれでも相乗効果が認められた。また、抗がん剤先行、同時投与、Telomelysin 先行の 3 パターンを比較したところ、Telomelysin 先行後に抗癌剤を投与するスケジュールにおいて、より効果的な相乗効果を認めた。

非上皮系腫瘍細胞として骨肉腫細胞株（HOS、MNNG/HOS、143B、SaOS-2）を用いて、各種抗癌剤（シスプラチン、5-FU、ドキソルビシン）と Telomelysin の併用効果を検討したところ、Telomelysin とドキソルビシン、シスプラチンの併用ですべての骨肉腫細胞で相乗効果が認められた。

切除不能進行性膵癌に対する WT1+ジェムザール対ジェムザール単独の非盲検ランダム化第 Ⅲ 相臨床研究は、現在進行中で、26 年度中に中間解析を予定している。副作用としては、ジェムザールと考えられる副作用以外の副作用は見られていない。

科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究では、さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的に、PBMC をペプチドとゾレドロン酸で共刺激することにより、ペプチド特異的 CTL と $\gamma\delta$ T 細胞の大量培養法を確立してきた。機能解析の結果、 $\gamma\delta$ T 細胞は肝細胞がんに対して細胞傷害活性を示し、ゾレドロン酸前処理によりその効果は増強した。両者の相加効果も検証し、現在臨床試験の計画を検討中である。

D . 考察

手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがんが治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者の QOL 向上のために重要である。テロメラゼ活性依存性にごん細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起こすウイルス製剤 Telomelysin によるがん治療、がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法、など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発および適応拡大はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療 (IMRT)・強度変調回転放射線治療 (VMAT) などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者の QOL 向上に寄与するものと期待される。

赤外線拡大内視鏡、NBI 併用拡大内視鏡を用いた早期胃がんの深達度評価法、頭頸部がんおよび早期消化管がんに対するアミノレプリン酸を用いた光線力学診断の開発により手術の適正化および早期発見により低侵襲治療が可能になると期待される。

E . 結論

1) 診断

赤外線拡大内視鏡 (ME-IRI) および NBI 併用拡大内視鏡 (ME-NBI) を使用して、早期胃がんの深達

度診断が術前により正確に実施可能となればより安全確実な胃がんに対する縮小治療が提供可能になると期待される。

2) 外科治療

現在、外科治療の研究は縮小手術が主流となっているが、従来手術適応のなかった進行がんでも薬物療法の進歩により down-staging を行った後に手術を追加することにより、治癒や長期生存が得られる可能性が期待できる。また、難治がんの代表である膵がんの手術がさらに安全に実施できるようになれば、膵がんの治療成績向上に寄与するものと期待される。

3) 放射線治療

陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療 (IMRT)・強度変調回転放射線治療 (VMAT) などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者の QOL 向上に寄与するものと期待される。

4) ウイルス療法・免疫療法など

手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがんが治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者の QOL 向上のために重要である。がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法、Telomelysin を用いたウイルス療法など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Hishida T, Yoshida J, Ohe Y, Aokage K, Ishii G, Nagai K. Surgical Outcomes after Initial Surgery for Clinical Single-station N2 Non-small-cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2014, 44(1):85-92.
- 2) Kirita K, Ishii G, Matsuwaki R, Matsumura Y, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K, Ochiai A. Identification of biological properties of intralymphatic tumor related to the development of lymph node metastasis in lung adenocarcinoma. PLoS One. 2013, 23;8(12):e83537.
- 3) Ogawa T, Niho S, Nagai S, Kojima T, Nishimura Y, Ohe Y, Kondo N, Yamaguchi T, Endo K, Izumi K, Minami H. Moderate renal dysfunction may not require a cisplatin dose reduction: a retrospective study of cancer patients with renal impairment.

- Int J Clin Oncol. 2013, 8(6):977-82.
- 4) Takahashi A, Ishii G, Kinoshita T, Yoshida T, Umemura S, Hishida T, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K, Ochiai A. Identification of prognostic immunophenotypic features in cancer stromal cells of high-grade neuroendocrine carcinomas of the lung. J Cancer Res Clin Oncol. 2013, 139(11):1869-7.
 - 5) Yoshida T, Ishii G, Goto K, Yoh K, Niho S, Umemura S, Matsumoto S, Ohmatsu H, Nagai K, Ohe Y, Ochiai A. Solid predominant histology predicts EGFR tyrosine kinase inhibitor response in patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2013, 139(10):1691-700.
 - 6) Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Takeuchi K, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2013, pii: S1470-2045(13)70142-6.
 - 7) Yoshida T, Yoh K, Goto K, Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, Ohe Y. Safety and Efficacy of Platinum Agents plus Etoposide for Patients with Small Cell Lung Cancer with Interstitial Lung Disease. Anticancer Res. 33(3):1175-9, 2013
 - 8) Shiozawa T, Ishii G, Goto K, Nagai K, Mimaki S, Ono S, Niho S, Fujii S, Ohe Y, Tsuchihara K, Ochiai A. Clinicopathological characteristics of EGFR mutated adenosquamous carcinoma of the lung. Pathol Int. 2013, 63(2):77-84.
 - 9) Nishijima N, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Aokage K, Tokunaga Y, Ichinokawa H, Ohe Y, Ochiai A. Cancer-initiating cell marker-positive cells generate metastatic tumors that recapitulate the histology of the primary tumors. Pathol Int 2013, 63: 94-101.
 - 10) Niho S, Kubota K, Nihei K, Sekine I, Sumi M, Sekiguchi R, Funai J, Enatsu S, Ohe Y, Tamura T. Dose-Escalation Study of Thoracic Radiotherapy in Combination With Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Pemetrexed Consolidation Therapy in Japanese Patients With Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2013, 14(1):62-9.
 - 11) 大江裕一郎、加藤晃史、堀之内秀仁編. ガイドラインには載っていない肺がん Practical Treatment. 株式会社メジカルビュー社、東京 2014
 - 12) 大江裕一郎、落合由美、松丸 礼編. がん患者さんのための国がん東病院レシピ. 法研、東京 2013
 - 13) 大江裕一郎. 脳転移に対する局所治療. 大江裕一郎、加藤晃史、堀之内秀仁編. ガイドラインには載っていない肺がん Practical Treatment. 株式会社メジカルビュー社、東京 2014
 - 14) 池村辰之助、大江裕一郎. EDの治療方針を教えてください (PS3,4ではどうしていますか?) 弦間昭彦編著 弦間昭彦編. 肺癌診療Q&A. 第2版 中外医学社、東京、pp214-217、2013
 - 15) 大江裕一郎. 重要性を増す腫瘍内科医の役割と腫瘍内科学の教育. 新医療 41(2): 19, 2014
 - 16) 杉山栄理、梅村茂樹、大江裕一郎. 高齢者・PS不良肺癌の化学療法 小細胞肺癌 日本臨床 71: 575-580, 2013
 - 17) 大江裕一郎. EGFR遺伝子変異例にEGFR-TKIを一次治療で使用するべき cons 呼吸器内科 23: 293-299, 2013
 - 18) 大江裕一郎. 肺がん薬物療法の進歩と展望 腫瘍内科 11: 1-6, 2013.
2. 学会発表
- 1) 大江裕一郎 (シンポジウム) 肺がんに対する分子標的治療の現状と展望 第58回日本口腔外科学会総会・学術大会福岡 2013年10月
 - 2) Ohe Y. Current status of lung cancer treatment in Japan The 6th Annual Meeting of Korean Association for Clinical Oncology Seoul November 2013
 - 3) 大江裕一郎 (特別企画) Best of WCLC2013 第54回日本日本肺癌学会総会 東京 2013年11月
- H : 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし