

表 3 口腔癌患者における GIF による同時性重複癌検出の報告

著者 (発表年)	上部消化管領域の同時性重複癌の頻度	食道癌 (例)	胃癌 (例)	ルゴール染色
奥村ら <sup>6)</sup> (1994 年)	2.5% (2/80 例)	2	0	+
佐野ら <sup>7)</sup> (1997 年)	5% (1/20 例)	1	0	+
山根ら <sup>8)</sup> (1997 年)*	9.7% (11/113 例)	記載なし	記載なし	+
Horiuchi ら <sup>9)</sup> (1998 年)* <sup>***</sup>	7.7% (8/104 例)	8	0	+
丁ら <sup>10)</sup> (2000 年)	11.9% (10/84 例)	8	2	+
下山ら <sup>11)</sup> (2001 年)*	8.3% (2/24 例)	1	1	+
高橋ら <sup>2)</sup> (2010 年)*	6.5% (9/138 例)	6	3	記載なし
伊川ら <sup>15)</sup> (2012 年)* <sup>***</sup>	4.2% (7/167 例)	6	2	+
田中ら <sup>16)</sup> (2012 年)*	12% (16/133 例)	12	4	+
仁村ら <sup>17)</sup> (2012 年)*	4.5% (5/111 例)	4	1	+
本研究*	3.8% (5/133 例)	4	1	+

\* : 治療前スクリーニング, \*\* : 食道癌の検出のみを対象, \*\*\* : 食道・胃同時重複癌症例を含む

により検出された重複癌も含まれていることになり、治療前のスクリーニングのみを対象とした頭頸部癌患者における上部消化管領域の重複癌の頻度を検討した報告は少ない。

治療前のスクリーニングとして GIF を行った頭頸部癌患者の上部消化管領域の同時性重複癌の頻度は、われわれが渉猟しえた限り 2.8 ~ 10.3% と報告されており、胃癌より食道癌を重複する頻度が高かった<sup>3-5, 8, 9, 17)</sup>。治療前のスクリーニングにおける同時性重複癌の頻度 (2.8 ~ 10.3%) と加療後経過観察中の GIF により検出された重複癌を含む頻度 (2.8 ~ 10.8%) との差をほとんど認めなかったことより、上部消化管領域の重複癌の多くが治療前のスクリーニングで検出できる可能性が高いと思われる、上部消化管領域の重複癌の治療前スクリーニングが重要であると考えられた。頭頸部癌患者に対する GIF による同時性重複癌のスクリーニングにおける胃癌を除いた食道癌のみの頻度を堀内ら<sup>5)</sup> は検討し、その頻度が高かったのは 50 歳以上の男性、口腔・咽頭癌症例であった。食道癌のみを対象とした口腔癌患者における重複癌の頻度は 6 ~ 7.7% と報告されており<sup>5, 9)</sup>、本検討では胃癌を除いた食道癌のみの頻度は 3% であり、4 例すべて 50 歳以上の男性であった。口腔癌では field cancerization の概念により、胃や食道だけでなく咽喉頭にも重複癌が生じる可能性があるが、本研究を含めて上部消化管領域の重複癌は 1 つでその多くが食道癌に限定していた。

GIF による重複癌の検出に関しては頭頸部癌全体を対象とした報告が多く<sup>3, 4, 6, 10, 14)</sup>、口腔癌を主体としていても中咽頭癌、上顎洞癌、唾液腺癌などを含むことがあり<sup>1, 13)</sup>、口腔癌のみを対象とした報告や頭頸部癌を対象としていても口腔癌のみを分類できる報告は比較的少ない<sup>2, 6-11, 15-17)</sup>。

そのため、本研究では GIF を行った口腔癌患者における同時性重複癌に関して検討した (表 3)。GIF によるスクリーニングを行った口腔癌患者の同時性重複癌の頻度は 2.5 ~ 12% と報告されており<sup>2, 6-11, 15-17)</sup>、男性に重複癌が多く認められていた。本研究における同時性重複癌は男性に多く、その頻度は 3.8% であり、ルゴール染色のみを用いた治療前スクリーニングの報告 (4.2 ~ 9.7%)<sup>2, 8, 9, 11, 15-17)</sup> に比べやや低かった。近年、狭帯域光観察 (NBI) は内視鏡検査において病変の検出に有用とされており、NBI を用いた田中ら<sup>16)</sup> の報告では 12% と重複癌の頻度がルゴール染色のみの頻度より高かったことを考えると、NBI を GIF に導入することで重複癌検出率の向上が期待できる可能性がある。

口腔癌患者における原発部位別の重複癌の頻度について本研究を含め検討したところ<sup>8, 15, 16)</sup>、口蓋 : 16.7 ~ 50% (症例数 : 2 ~ 6)、口底 : 7.1 ~ 20% (症例数 : 14 ~ 19)、舌 : 1.1 ~ 13.4% (症例数 : 40 ~ 92)、下顎歯肉 : 3.7 ~ 6.7% (症例数 : 27 ~ 30)、上顎歯肉 : 5.5% (症例数 : 18) の順に多かった。各部位における頻度に幅があることや口蓋の症例数が少ないことを考慮すると、口腔癌の部位と重複癌の頻度における関連は少ないと思われた。

頭頸部癌患者における重複癌と病期に関して、堀内ら<sup>3)</sup> は GIF にて上部消化管領域に重複癌を認めた頭頸部癌 13 例中 10 例 (76.9%) がⅢ、Ⅳ期の進行癌であり、重複癌の 92.3% (12/13 例) は早期癌であったと報告している。阿古ら<sup>14)</sup> は食道重複癌について検討しており、頭頸部進行癌 (Ⅳ期) が 78.6% (11/14 例) を占め、食道癌の 92.9% (13/14 例) は表在癌であった。Horiuchi ら<sup>9)</sup> の食道重複癌に関する報告でも、頭頸部癌 37 例中 25 例 (67.6%) がⅢ、

IV期の進行癌であり、重複癌の97.3% (36/37例)は早期癌であった。口腔癌患者においても同様に上部消化管領域における重複癌の多くは早期癌である<sup>2, 11, 15-17)</sup>。

口腔癌患者における重複癌と病期に関して、高橋ら<sup>2)</sup>は頭頸部癌患者と同様にⅢ・Ⅳ期のほうが重複癌を有する患者が多かったと報告しているが、口腔癌患者における重複癌の頻度と病期には関連がないとの報告もある<sup>8)</sup>。山根ら<sup>8)</sup>によればⅣ期よりもⅡ・Ⅲ期で重複癌が多く、本研究では重複癌を認めた口腔癌5例中3例がⅡ期であり、田中ら<sup>16)</sup>、伊川ら<sup>15)</sup>や仁村ら<sup>17)</sup>の報告と同様にⅡ期が最も多かった。口腔早期癌患者に重複癌が生じることが多いとされるが<sup>2, 11, 15-17)</sup>、咽頭、喉頭や副鼻腔といった直視できない頭頸部癌と比べて口腔癌は視診で早期発見できることが多いと考えられる。ゆえに、現在当科では早期癌であっても治療前の口腔癌患者に対して原則GIFを行い、上部消化管領域の重複癌についても精査している。

近年、糖代謝を画像化したFDG-PETや糖代謝による機能画像に形態画像であるCTを融合したFDG-PET/CTは頭頸部癌や口腔癌の診断に広く用いられるようになり、①原発巣の評価、②良性・悪性の鑑別、③リンパ節転移や遠隔転移の診断、④腫瘍残存や再発の診断、⑤治療効果判定、⑥重複癌の検出、⑦原発不明癌における原発巣の検索、⑧予後予測、⑨放射線治療計画への応用などに有用とされている<sup>18-20, 23-25, 27-30)</sup>。しかし、FDGは炎症性病変や良性腫瘍にも集積するため<sup>23, 30)</sup>、悪性腫瘍の確実な診断を行うためには他の画像検査や生検が必要となる<sup>23)</sup>。また、表在性病変や小さな病変に対してはFDGが集積しないため、すべての悪性病変が検出できるわけではない<sup>21, 29, 30)</sup>。

頭頸部癌や口腔癌患者における重複癌の検索においてFDG-PETやFDG-PET/CTの有用性が示されており<sup>19, 21, 23-25, 27)</sup>、重複癌が検出された患者の大部分で治療方針が変更されたとの報告もある<sup>27)</sup>。しかし、FDG-PETやFDG-PET/CTにより検出された上部消化管領域の重複癌の頻度は異時性重複癌を含めても0.65～2.5%であり<sup>22, 25)</sup>、GIFによる頻度(2.8～10.8%)と比べて低い。本研究におけるFDG-PET/CTで検出された重複癌の頻度も0.8% (1/133例)と同様に低かった。食道癌ではpT2 (固有筋層にとどまるもの)より以深の症例の96.9%にFDGの集積があったが、pT1 (粘膜下層までにとどまるもの)まででは41.4%にしかFDGの集積を認めなかったと加藤ら<sup>31)</sup>は報告している。Himenoら<sup>32)</sup>によれば、食道粘膜癌(pT1a)はFDG-PETで検出できなかったが、粘膜下層癌(pT1b)より深い深達度の症例はすべてFDG-PETで検出可能であった。胃癌におけるFDG-PETの感度は48～95%と報告されているが、対象症例の多くは進行癌である<sup>33)</sup>。早期胃癌に対する報告は少ないが、その感度は25.9～40%と低い<sup>34, 35)</sup>。GIFと対比した

Shodaら<sup>36)</sup>の報告では、無症状の検診者におけるFDG-PETの胃癌診断の感度は10%であり、pT1胃癌では8% (1/12例)と低値であった。また、胃壁への生理的集積による偽陽性も多く、FDG-PETは胃癌の早期診断を目的とした検診には適さないとされている。FDG-PETでは上部消化管における腫瘍形成した進行癌の検出は可能であるが、早期癌の検出は困難であると考えられ<sup>31, 32, 36)</sup>、上部消化管領域の重複癌の検出にはGIFが必須である<sup>29)</sup>。

頭頸部癌や口腔癌における重複癌のスクリーニング検査としてFDG-PETやFDG-PET/CTとGIFを施行することが多くなってきているが、両者の比較検討はこれまで十分に行われていない。頭頸部癌や口腔癌患者の上部消化管に生じる重複癌は早期癌(表在癌)であることが多い<sup>14, 16)</sup>、上部消化管に生じた重複癌にFDGが集積しないことが多いと考えられる。堀内ら<sup>29)</sup>によれば頭頸部癌患者におけるGIFで同時性食道癌が検出された20例中FDG-PETで陽性であったのは6例であり、FDG-PETの感度は30%であった。高橋ら<sup>2)</sup>の報告ではGIFとFDG-PETを行った重複癌患者数の記載に不十分な点があったが、FDG-PETの感度は22.2～33.3%と推測された。本研究では口腔癌患者の重複癌の検出におけるFDG-PET/CTの感度は20%であった。以上より、口腔癌患者に対する上部消化管領域の重複癌の検出におけるFDG-PETやFDG-PET/CTの感度は20～30%と低い<sup>14, 16)</sup>ため、重複癌の検索を行う場合にはGIFを併用する必要があると考えられた。

## 結 語

口腔癌患者における上部消化管領域の重複癌のスクリーニング検査において、たとえFDG-PET/CTで陰性と診断された場合でも実際には食道癌や胃癌が存在する可能性があるため、GIFを行う必要がある。

本論文の要旨は第28回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(平成22年1月、東京)において発表した。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

## 文 献

- 1) 山中文文, 飯田明彦, 他: 内視鏡検査により上部消化管に重複癌が検出された顎口腔領域癌患者の臨床的検討. 口科誌 57: 303-310, 2008.
- 2) 高橋英哲, 梅田正博, 他: 口腔癌患者における重複癌のスクリーニング検査—上部消化管内視鏡検査およびPETの有用性—. 日口外誌 56: 9-13, 2010.
- 3) 堀内正敏: 頭頸部癌症例における同時食道癌. 耳鼻 37: 1308-1310, 1991.
- 4) 伊藤恵子, 久保田 彰, 他: 頭頸部領域の重複癌. 癌の臨 38: 675-678, 1992.

- 5) 堀内正敏, 田村嘉之, 他: 頭頸部癌症例における同時多重癌の現況と診断上の問題点. 頭頸部腫瘍 19: 319-324, 1993.
- 6) 奥村隆司, 服部賢二, 他: 頭頸部癌患者における上部消化管スクリーニングの重要性について—特に食道内視鏡検査の有用性について—. 頭頸部腫瘍 20: 84-88, 1994.
- 7) 佐野和生, 上原雅隆, 他: 口腔領域扁平上皮癌における上部消化管検査についての検討. 口科誌 46: 397-403, 1997.
- 8) 山根源之, 野村武史, 他: 頭頸部癌患者の上部消化管内視鏡検査. 頭頸部腫瘍 23: 89-95, 1997.
- 9) Horiuchi, M., Makuuchi, H., et al.: Survival benefit of screening early esophageal carcinoma in head and neck cancer patients. Dig Endosc 10: 110-115, 1998.
- 10) 丁 剛, 四ノ宮 隆, 他: 頭頸部癌患者に対するスクリーニングの食道・胃内視鏡検査 (EGF) について. 日耳鼻 103: 754-760, 2000.
- 11) 下山哲夫, 金子貴広, 他: 口腔癌患者に対する上部消化管内視鏡検査の臨床的検討. 日大歯学 75: 327-330, 2001.
- 12) 荒井 渉, 細谷好則, 他: 頭頸部癌に重複した食道表在癌治療経験・内視鏡によるスクリーニングおよびフォローアップの重要性. 栃木医会誌 33: 178-181, 2003.
- 13) 山中正文, 飯田明彦, 他: 顎口腔領域患者における上部消化管内視鏡検査 (GIF) 検討. 日口外誌 49: 329-334, 2003.
- 14) 阿古英次, 山下好人, 他: 頭頸部癌患者に対する上部消化管内視鏡スクリーニングと食道重複癌の臨床的検討. 日消外学会誌 38: 1645-1651, 2005.
- 15) 伊川裕明: 高齢扁平上皮癌患者における上部消化管癌の重複に関する検討. 歯科学報 112: 709-713, 2012.
- 16) 田中慎亮, 赤澤 登, 他: 上部消化管内視鏡検査 (GIF) にて重複癌を認めた口腔癌症例についての検討. 口腔腫瘍 24: 43-48, 2012.
- 17) 仁村文和, 新垣敬一, 他: 口腔癌患者における上部消化管内視鏡検査の有用性に関する臨床的検討. Hosp Dent (Tokyo) 24: 175-179, 2012.
- 18) 北川善政, 佐野和生, 他: 口腔扁平上皮癌症例におけるFDG-PET診断の評価. 頭頸部腫瘍 31: 28-33, 2005.
- 19) 久富美紀, 批内浩信, 他: 岡山大学歯学部口腔領域悪性腫瘍患者におけるFEG-PET検査の有用性に関する検討. 岡山歯誌 27: 99-103, 2008.
- 20) 小松原秀紀, 梅田正博, 他: 口腔癌患者の遠隔転移や多重癌の診断におけるPositron emission tomography (PET) の有用性. 日口診誌 19: 220-224, 2006.
- 21) Braams, J.W., Pruim, J., et al.: Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. Int J Oral Maxillofac Surg 26: 112-115, 1997.
- 22) Wallowy, P., Diener, J., et al.: 18F-FDG PET for detecting metastases and synchronous primary malignancies in patients with oral and oropharyngeal cancer. Nuklearmedizin 48: 192-199, 2009.
- 23) 栗原祐史, 吉濱泰斗, 他: 口腔癌の遠隔転移, 重複癌検索におけるPET-CT検査の有用性. Dental Med Res 32: 209-213, 2012.
- 24) 山本哲彰, 山内健介, 他: 口腔悪性腫瘍診断における<sup>18</sup>F-FDG-PET/CTの有用性に関する検討. 九州歯会誌 66: 104-109, 2012.
- 25) Kim, S.Y., Roh, J.L., et al.: Combined <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. Ann Oncol 18: 1698-1703, 2007.
- 26) Warren, S., Gastes, O.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16: 1358-1414, 1932.
- 27) 坂本 攝: 頭頸部癌のPET/CT. 臨放 56: 702-708, 2011.
- 28) 鐘ヶ江香久子, 玉木長良: FDG-PETの臨床 頭頸部. 臨画像 23: 54-63, 2007.
- 29) 堀内長一, 佃 守, 他: 頭頸部がんにおけるFDG-PETの有用性と限界. 癌と治療 36: 2542-2546, 2009.
- 30) 二宮 洋, 古屋信彦: 頭頸部癌のFDG-PET. Biotherapy 17: 215-222, 2003.
- 31) 加藤広行, 桑野博行, 他: 食道癌診断治療におけるFDG-PETの有用性. Mod Physician 24: 87-91, 2004.
- 32) Himeno, S., Yasuda, S., et al.: Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography. Jpn J Clin Oncol 32: 340-346, 2002.
- 33) 古川敬芳: 各臓器・疾患におけるPET診断の意義 (2) 胃. 臨消内科 24: 309-315, 2009.
- 34) Mochiki, E., Kuwano, H., et al.: Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. World J Surg 28: 247-253, 2004.
- 35) Mukai, K., Ishida, Y., et al.: Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. Gastric Cancer 9: 192-196, 2006.
- 36) Shoda, H., Kakugawa, Y., et al.: Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-glucose positron emission tomography for gastric cancer screening in asymptomatic individuals undergoing endoscopy. Br J Cancer 97: 1493-1498, 2007.

Screening of upper gastrointestinal synchronous double cancer  
in patients with oral cancer:  
A comparison between upper gastrointestinal fiberoscopy  
and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT

Toshinori Iwai, Maiko Shibasaki, Hiroaki Kitajima,  
Yasuharu Yajima, Hideyuki Nakashima, Senri Oguri,  
Makoto Hirota, Kenji Mitsudo and Iwai Tohnai

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine  
(Chief: Prof. Iwai Tohnai)

**Abstract**

We report a comparison between upper gastrointestinal fiberoscopy (GIF) and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) for screening of upper gastrointestinal double cancer in patients with oral cancer.

Between September 2006 and August 2009, 133 patients with oral cancer underwent GIF and FDG-PET/CT before treatment. Five patients (3.8%) had synchronous double cancer in the esophagus or stomach using GIF. There were early-stage cancers in all cases. However, FDG-PET/CT could detect double cancer (esophageal cancer) in only one patient, and the sensitivity and specificity were 20% and 100%, respectively. This study proved the usefulness and necessity of GIF for screening in the upper gastrointestinal regions before treatment in patients with oral cancer.

**Key words** : Upper gastrointestinal fiberoscopy (GIF),  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT), Screening, Double cancer, Oral cancer

---

Requests for reprints to: Dr. Iwai T., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004, Japan

[ V ]

その他

医療イノベーションセミナー  
「磁性医薬品が拓くイノベーションと未来医療」

日時： 平成 27 年 2 月 9 日 15 時 00 分～20 時 30 分

場所： 横浜市立大学福浦キャンパス D1 講義室

司会： 梅村 将就（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科・助教）

次第：

15:00～15:10 はじめに

江口 晴樹（(株) IHI 基盤技術研究所 応用理学研究部 主幹研究員）

15:10～15:35 講演 「磁性医薬品を用いた神経膠芽腫に対する新規治療法の開発」

大竹 誠（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科）

15:35～16:00 講演 「磁性医薬品を用いた舌癌に対する新規治療法の開発」

佐藤 格（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科・助教）

16:00～16:25 講演 「医薬品開発における有機合成化学の力」

星野 雄二郎（国立大学法人横浜国立大学 大学院環境情報研究院 特別研究教員）

16:25～16:40 休憩(15分)

16:40～17:05 講演 「マイクロビームが拓く放射光結晶構造解析の現状」

山本 雅貴（独立行政法人理化学研究所 放射光科学総合研究センター部長）

17:05～17:30 講演 「磁性体と中性子散乱」

益田 隆嗣（国立大学法人東京大学 物性研究所 附属中性子研究施設・准教授）

17:30～18:30 講演 「医学工学連携による新規技術の開発 -現状と未来-」

徳増 有治（国立大学法人 大阪大学 医学部附属病院 未来医療開発部 特任教授・

大学院医学研究科 戦略支援室 室長・大学院工学研究科 戦略支援部 副部長）

おわりに

石川 義弘（公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 循環制御医学・教授）

18:30～20:30 意見交換会（附属病院 10F グリーンハウス）

15 : 10~15 : 35

## 磁性医薬品を用いた神経膠芽腫に対する新規治療法の開発

大竹 誠 (公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科)

IHI(株)と横浜市立大学との医工連携の中で、有機磁性体化合物でありなお且つ抗がん活性をもつものが発見された。発見した化合物(EI236)はプラチナ製剤に類似する抗がん作用を有しており、さらに磁性を持つため、交流磁場をかけることで熱を発する特徴を持つ。そのため、EI236 による治療は 1 剤で「抗がん作用+温熱作用」の 2 つの効果を同時に期待することができる。現在、EI236 を用いた新しい神経膠芽腫治療に関する研究を行っている。神経膠芽腫は、アルキル化剤であるテモゾロミドを用いた標準治療を行ったとしても、全生存期間 14.6 カ月と、脳腫瘍の中でも最も予後の悪い腫瘍であり、現在新たな治療法が模索されている。中でも EU で施行されている Magforce は、磁性体粒子を腫瘍内に注入し交流磁場をかけることで温熱作用を加える神経膠芽腫の新しい治療法であるが、全生存期間 23.2 カ月と現行治療と比較して有意な延長を認めている。本研究で使用する EI236 は、Magforce で使用されている磁性体粒子のように磁性を持ちなお且つ抗がん作用も合わせ持つため、更なる予後延長効果が期待される。本発表では、神経膠芽腫に対する EI236 の抗がん作用と温熱作用について、これまでの研究結果を報告する。

15 : 35~16 : 00

## 磁性医薬品を用いた舌癌に対する新規治療法の開発

佐藤 格 (公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科・助教)

頭頸部癌のなかでもとりわけ口腔癌は、手術療法によって顔面の変形による審美障害、口腔機能低下による摂食・嚥下障害、構音障害を引き起こし、QOL を低下させることが問題となっている。われわれは以前から温熱療法を治療法の選択肢の 1 つとして着目している。近年、温熱療法は抗がん治療の補助療法として研究や臨床の場で進歩を遂げてきた。そして、その抗腫瘍効果は大きな成果をあげている。従来、口腔癌に対しての温熱療法は頸部リンパ節転移への治療が主であり、原発部位への治療は解剖学的にみてきわめて困難であった。そこで、磁性体を用いた磁場誘導組織内加温法が考案され、臨床的にも試みられた。しかし、磁性体を用いた組織内加温法は腫瘍内への刺入方向により安定した温度が得られないため、磁性微粒子を用いた組織内加温法に注目した。今回、われわれは IHI(株)との医工連携に基づいた共同研究により、磁性体でありながら、抗がん活性を持つ新規磁性体有機化合物 (以下 EI236) を同定した。口腔癌に対して、EI236 を応用することで QOL の向上を目指した治療法の 1 つとして期待されたので報告する。

16 : 00～16 : 25

## 医薬品開発における有機合成化学の力

星野 雄二郎 (国立大学法人横浜国立大学 大学院環境情報研究院 特別研究教員)

19 世紀末にバイエル社からアスピリン (アセチルサリチル酸) が販売された。これは人工的に合成された初めての医薬品と言われている。その後、20 世紀初頭に人類の感染症を駆逐するうえで多大な貢献をすることになるペニシリンが単離されたが、この分子を全合成するのは当初不可能と言われていた。ようやく全合成が達成されたのが 1957 年である。20 世紀中ごろの石油産業の発展と共に合成力が格段に高まり、また、組織化された製薬企業への脱皮と相まって、合成医薬品の飛躍的な発展が現在へと続いている。この分野で重要な一角を占めてきた有機合成化学が、今後の医薬品開発においてどのような貢献が可能なのかを念頭に置きながら、現在の最先端有機合成化学の現状を、我々の研究を交えながら紹介する。触媒反応、環化付加反応、転位反応、酸化反応、選択的反応をキーワードに、環境に配慮した有機合成化学の発展を紹介する。

16:40～17:05

## マイクロビームが拓く放射光結晶構造解析の現状

山本 雅貴 (独立行政法人理化学研究所 放射光科学総合研究センター部長)

平田邦生 (独立行政法人理化学研究所 放射光科学総合研究 専任技師)

21 世紀は「生命科学」の時代と言われ、生命の基本的解明に加え医療や産業利用など広い分野での応用が期待されている。タンパク質を始めとした生体高分子の結晶構造解析も、タンパク質生産・結晶化技術の向上や放射光利用による回折データ高精度化により飛躍的な進歩をとげている。放射光は非常に輝度が高く広いエネルギー範囲をもつ特徴があり SPring-8 放射光の輝度は、実験室の X 線発生装置に比べ約 1 億倍となっている。このような高輝度放射光は、タンパク質をはじめとした結晶構造解析の測定精度や解析手法に飛躍的な進歩をもたらし、今まで回折強度不足で構造解析できなかった微小サイズ結晶からの構造決定を可能にしている。そこで、我々は SPring-8 の高輝度放射光を利用して微小結晶しか得られない磁性抗がん剤 (鉄サレン錯体) をターゲットとした単結晶構造解析を進め、その立体構造を基に「錯体中の酸素と鉄との結合角度」によって磁性が生まれることを、江口氏の第一原理計算により解明した。次世代がん研究ではさらなる磁性物質の構造解析を進め、その磁性発生メカニズムの詳細を解析することで、磁性抗癌剤の設計に貢献していきたい。



17:05~17:30

## 磁性体と中性子散乱

益田 隆嗣 (国立大学法人東京大学 物性研究所 附属中性子研究施設・准教授)

磁性体と中性子錯乱電子の量子力学的な性質がマクロに現れる「磁性現象」を内包する磁性体は、学問上も応用上も重要な物質である。人類による磁性体の認識は紀元前に遡り、またその利用は、方位磁石に始まり、モーター、発電機、変圧器、記録媒体、冷凍機、真空ポンプなど多岐に渡ってきた。21世紀の現在、さらなる磁性体の応用を考える上で、本質的な部分から磁性体を理解しておくことは必要であろう。そこで本講演では、まず磁性体の様々な状態について紹介した後に、なぜそのような状態を取り得るのかについて説明する。次に、各種磁性体を応用する上で重要な熱力学的物理量である、磁化率と磁化の振る舞いについて、SQUID 磁束計により測定されたデータを紹介しながら説明を行う。さらに、磁性体のミクロな静的構造と動的構造を観測する実験手法である中性子散乱法について紹介する。

17:30~18:30

## 医学工学連携による新規技術の開発 -現状と未来-

徳増 有治 (大阪大学 医学部附属病院 未来医療開発部 特任教授・

大学院医学研究科 戦略支援室 室長・大学院工学研究科 戦略支援部 副部長)

医工連携の重要性が指摘されて久しく、多様な研究現場、プロジェクトにおいて医工の融合・連携への取組が行われている。大阪大学では平成16年に全学の横断的組織として臨床医工学融合研究教育センターが設置され、私も平成20年以降、招聘教授を拝命している。東京女子医大と早稲田大学による TWIns の設立や、また東北大学においては平成20年に大学院医工学研究科が設立される等、様々な組織的取り組みも進められてきている。こうした中、大学には先進的な研究のみならず、その早期の実用化への貢献が求められ、産学連携を通じた企業との共同研究や技術移転に対する取り組みの強化が重要となっている。一方、先進国経済が行き詰まりや、様々な社会的課題が顕在化する中、特に、医工学の分野においては、我が国の戦略的産業分野としての革新的技術の開発・実用化や、医療制度を取り巻く構造的脆弱性（高齢化等を背景とした医療費の高騰、高コストな輸入依存体質等）からの脱却等、社会的課題の解決に通じるイノベーションへの貢献が求められている。大阪大学における産学連携、医工連携への実践的取組を通じて、イノベーション、社会的ソリューションへのチャレンジの課題や取組の方向について紹介する。



徳増 有治

大阪大学 医学部付属病院 未来医療開発部 特任教授

大学院医学研究科 戦略支援室 室長

大学院工学研究科 戦略支援部 副部長

[ 略歴 ]

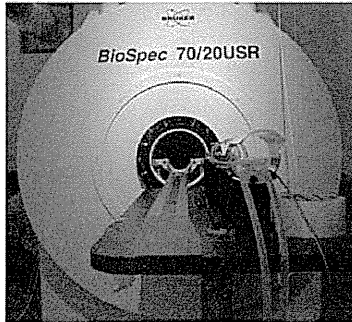
- 昭和 56年4月 通商産業省 入省 (生活産業局総務課)  
~63年6月 資源エネルギー庁、基礎産業局 (新素材)、通商政策局、等  
63年6月 基礎産業局 生物化学産業課 課長補佐  
(大臣官房 地球環境対策室 併任)
- 平成 3年9月 工業技術院 研究業務課 課長補佐  
(つくば研究所再編推進室 併任)
- 5年6月 生活産業局 総務課 技術審査委員
- 6年6月 基礎産業局 総務課 技術審査委員
- 7年6月 文部省 生涯学習局 社会教育課 企画官
- 9年6月 金属鉱業事業団 キャンペラ事務所 所長
- 13年4月 大臣官房 企画官(産業技術・医療福祉機器技術開発担当)  
(ナノテクノロジー・材料戦略室 併任)
- 15年4月 産業技術環境局 知的基盤課長
- 17年9月 製造産業局 生物化学産業課長
- 19年7月 大臣官房審議官 (産業技術担当)
- 20年7月 四国経済産業局 局長
- 22年8月 中小企業庁 経営支援部長
- 24年10月 大阪大学 教授、産学連携本部 副本部長
- 26年9月 大阪大学 医学部付属病院 未来医療開発部 特任教授(常勤)  
大学院医学研究科 戦略支援室 室長
- 大学院工学研究科 戦略支援部 副部長 現在に至る

[ 所属・職名 ]

大阪大学 医学部付属病院 未来医療開発部 特任教授(常勤)  
大学院医学研究科 戦略支援室 室長  
大学院工学研究科 戦略支援部 副部長  
(兼務：臨床医工学融合研究教育センター)

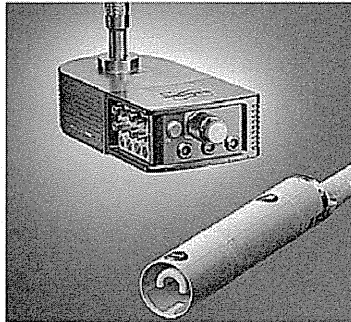
「口腔がんに対する磁性抗がん治療薬の実用化」追加資料 1

## 高磁場MRIによる生体内マイクロイメージング



### 7テスラ 超伝導・高磁場MRI

臨床用MRIの2.3~14倍の磁場強度(7万ガウス)により信号が上昇し、高感度化

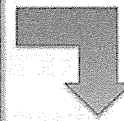


### 冷却・超高感度 高周波送受信コイル

ヘリウムガスによる低温冷却により熱ノイズを低下させ、2.5倍以上の高感度化

50  $\mu$ mの解像度を実現

生きたまま繰り返し撮像可能【無侵襲】



大腸がん皮下移植モデルの内部構造

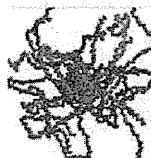
磁性抗がん剤を生体内で検出・追跡する要素技術となる

本研究に使用した前臨床用・高磁場 7 テスラ MRI は、通常の臨床用 MRI と比較して高い磁場強度により、信号源となる  $^1\text{H}$  原子核のスピン数が増加することで信号が上昇する。さらに、送受信コイルをヘリウムガスで冷却することで、熱ノイズを低下させて、約 2.5 倍以上の信号増強を得た。MRI の空間分解能は、直接的には傾斜磁場コイルの性能（変動磁場強度）に依存するが、実際には計測対象の信号・ノイズ比がその限界を決定しており、その改善により 50  $\mu$ m 以下の空間分解能での計測が可能となった。

## 磁性抗がん剤とMRI



- 磁性体(常磁性体・強磁性体)化合物はMRI用造影剤になる

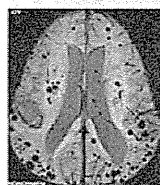


臨床でも使用される  
酸化鉄微粒子(SPIO)



- 陰性造影剤は、実質臓器での検出力が増感される

実体積の数倍～10倍  
に増感することが可能



慢性微小出血による  
ヘモジデリン沈着の検出

Intracerebral Hemorrhage, Book

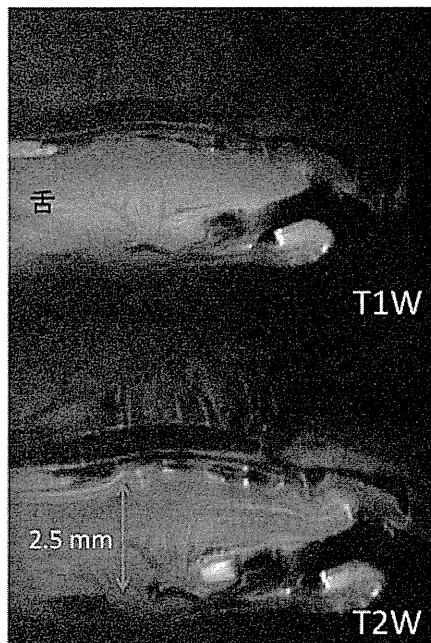
- 定量イメージングにより局所の薬剤濃度を推定可能

診断と治療を融合した「セラノスティクス」という概念へ発展

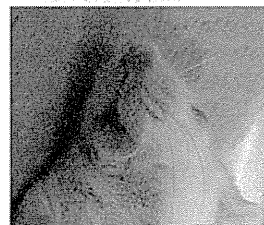
磁性体のナノ粒子や化合物はMRIの造影剤になり得る。酸化鉄微粒子にカルボキシデキストランで被覆したものは臨床認可されている。磁性化された抗がん剤は、そのままMRI造影剤として利用可能であり、その特性によって、信号増加する陽性または信号低下をもたらす陰性造影剤となる。陰性造影剤は、撮影法によっては、その周囲に生じる磁場空間の乱れを利用した「増感」効果が得られる。また定量撮像法によって、ある濃度範囲内において、その体内濃度分布を推定可能である。これらは、治療と診断を融合した新しい概念「セラノスティクス」のプラットフォームとして有望である。

舌がん適用に必要な技術： マウス舌のMRI撮像技術 

POCには動物モデルによる実験が必須



マウス舌  
厚さ: 約2.5 mm  
幅: 約4 mm



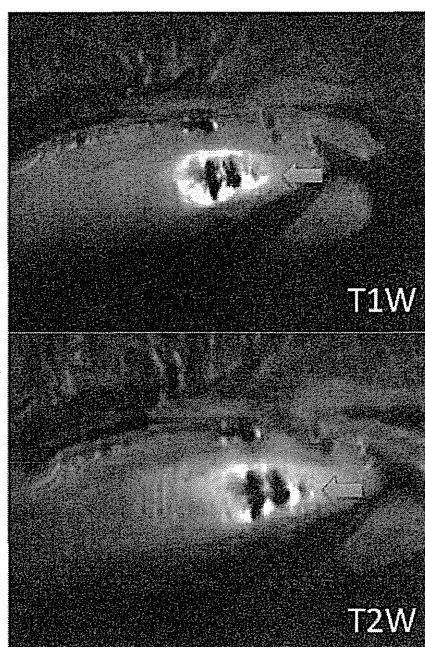
マウス舌組織のMRI(矢状断)

- ・呼吸による振動
- ・同期撮像の必要性の有無
- ・高周波コイルの固定

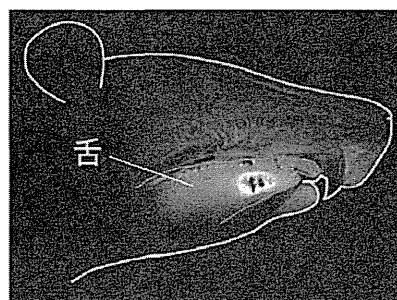
→ 良好な舌・MRIが得られた。

マウスの舌は、一般的な体重で厚さが 2.5 mm、幅が 4 mm という微小なもので、さらに呼吸等による動きを生じる場合があり、その形態撮像は容易ではない。本研究では、前出の MR マイクロイメージング・システムにより感度を向上させ、固定法を工夫することで良好なマウス舌の MRI を得ることに成功した。舌がんは、表面からも観察可能であるが、深部にどこまで浸潤するかの判別は難しく、MRI による断層撮像が必要である。

## 舌がん適用に必要な技術： 磁性抗がん剤EI236のコントラスト



磁性抗がん剤EI236(10  $\mu$ L)を  
マウス舌へ局所投与したMRI



- ・投与局所ではT1, T2共に陰性。
- ・T1強調画像では周辺組織に浸潤して信号上昇
- ・T2強調画像では周辺に生じた浮腫による信号上昇

マウス舌に磁性抗がん剤の一種である EI236 を投与して直後の T1 強調 (T1W) および T2 強調 (T2W) MRI。投与された局所は T1W、T2W 共に顕著な信号低下を示した。

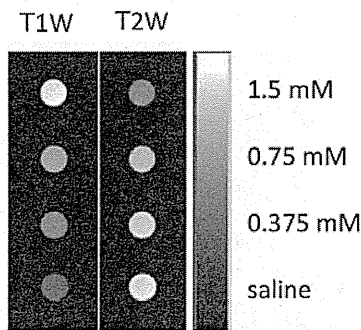
この信号低下は、磁性抗がん剤による T2 短縮および磁化率効果によるものと考えられた。

また、その周囲に T1W、T2W 共に強い信号上昇を示した。この信号上昇の原因は、

複数の要因が推定されるため、今後、詳細な検討が必要である。EI236 の舌内投与にお

いて、MRI による良好な可視化が可能であった。

## 磁性タキソールのコントラストと緩和能計測



- T1強調画像法で信号上昇 (1.5 mM以下の範囲で)
- T2強調画像法で信号低下

定量・緩和マッピング

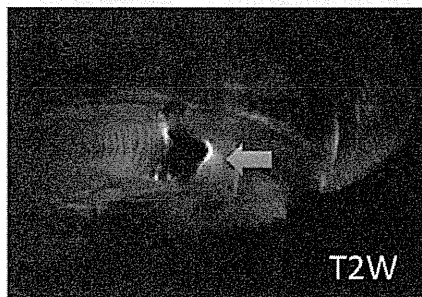
[PTX] (mM)	R1 ( $m^{-1}$ )	R2 ( $m^{-1}$ )
0	0.34	3.28
0.38	0.62	7.46
0.75	0.89	9.90
1.5	1.55	15.87

緩和能概算(定量):  
T1緩和能  $1.32 m^{-1} \cdot mM^{-1}$   
T2緩和能  $13.68 m^{-1} \cdot mM^{-1}$

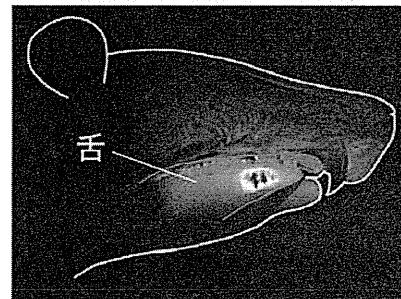
磁性タキソール・サンプルによる T1 強調画像および T2 強調画像のコントラストの比較、および定量的な緩和時間・緩和率・緩和能の計測。T1W において磁性タキソールは濃度に応じて信号上昇を示した。T2W において、磁性タキソールは濃度に応じて信号低下を示した。これらの強調画像法による信号強度は、定性的なものである。

また、定量計測法により、これらを定量した結果（緩和率）を表に示す。R1 は陽性効果の強さ（値が大きいほど、T1W において信号上昇を引き起こす）、R2 は陰性効果の強さ（値が大きいほど、T1W と T2W において信号低下を引き起こす）の目安。

## 磁性タキソールの局所投与でのコントラスト



磁性タキソール(10  $\mu$ L)を  
マウス舌へ局所投与したMRI



- ・投与局所ではT1, T2共に陰性
- ・投与組織周辺は、共に磁化率効果による輪郭が強調

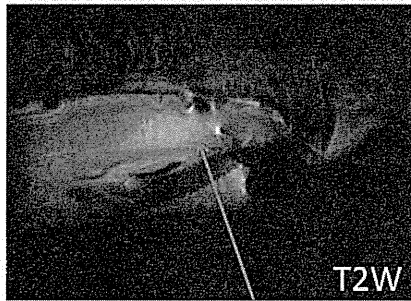
マウス舌に磁性タキソールを投与して直後の T1 強調 (T1W) および T2 強調 (T2W) MRI。投与された局所は T1W、T2W 共に顕著な信号低下を示した。この信号低下は、磁性抗がん剤による T2 短縮および磁化率効果によるものと考えられた。また、その周囲にわずかに T1W、T2W 共に強い信号上昇 (信号の揺らぎ) を示した。この信号上昇の原因は、磁化率効果による磁場の乱れが原因であると考えられた。磁性タキソールの舌内投与において、MRI による良好な可視化が可能であった。



## 舌への移植腫瘍の検出



T1W



T2W

腫瘍移植部位

### 大腸がん舌内移植モデル

移植早期3日後のMRI  
(造影剤不使用)  
移植細胞数:  $2 \times 10^5$ 個

- ・T1強調画像では、信号変化を検出できず
- ・T2強調画像では、移植部位に高信号を検出

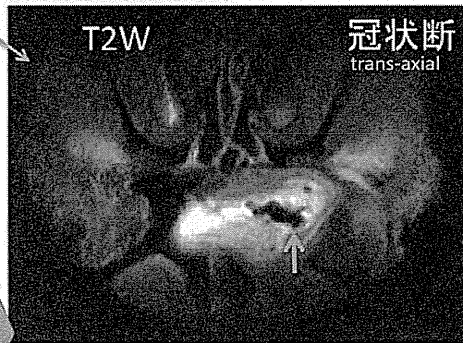
BALB/C nude マウスに対して、大腸がん (colon-26) を舌内移植し、超早期、3日後MRIを示す。造影剤は使用していない。T1Wでは顕著な信号変化は観察されなかった。T2Wでは腫瘍に一致すると思われる部位の信号上昇が観察された。造影剤を使用せず、マウス舌内のがんの分布を示唆する画像が得られた。

## 舌内がん移植モデルにおける磁性タキソールの検出



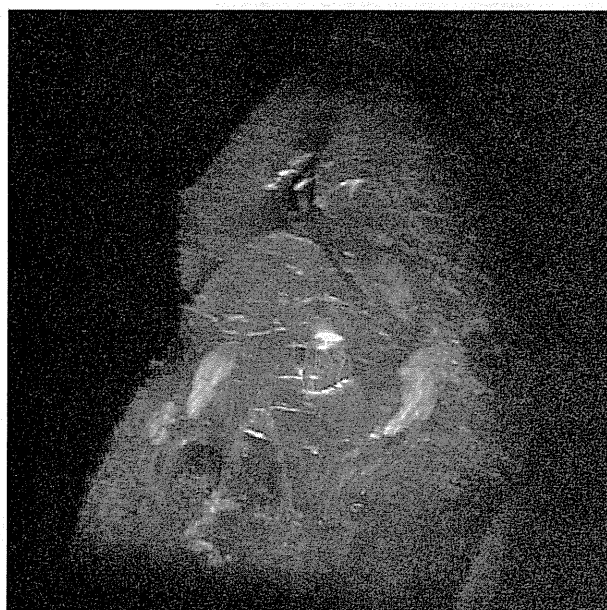
- ・局所投与した磁性タキソールが、信号低下をもたらした。
- ・腫瘍組織はT2では高信号であるため、良好なコントラストを形成。

投与前後の観察で  
高コントラストが期待できる



前述の大腸がん舌内移植モデルに対して、磁性タキソールを舌内投与した直後の MRI を示す。T2W においてがんと推定される領域が高信号として描出され、その内部に磁性タキソールと推定される信号低下が明瞭に描出された。がんによる信号上昇と磁性タキソールによる信号低下の両方の影響で、よりコントラストが強調され視認性が上昇したと考えられる。

## 磁性タキソールの舌内投与・3次元分布マッピング



マウス舌：  
厚さ 約2.5 mm  
幅 約4 mm



磁性タキソール高濃度分布を示す信号低下を抽出し、  
最大輝度投影(MIP)画像上に重畳化

前述の大腸がん舌内移植モデルに対して、3次元的なMRI撮像を行い、さらに磁性タキソールによる信号低下領域を抽出して3次元的に可視化した。白黒の信号は、三次元T1Wの最大輝度投影法(MIP)による信号。緑の部分は、磁性タキソールによる信号低下領域を三次元ROI法により抽出し、MIP像に重ねた。磁性タキソールの分布を3次元的に可視化できる可能性が示唆された。

## まとめ

### 高磁場マイクロMRIによる磁性タキソールの可視化と解析

- 高磁場MRIによってin vivoで舌組織のマイクロイメージング(50  $\mu\text{m}$ )が可能となった。
- 磁性タキソールのMRI上での特性を、サンプル計測により明らかにした。T1強調画像法では高信号、T2強調画像法では低信号を示した。
- 舌内投与における磁性タキソールの信号を磁性抗がん剤EI236と比較した。共に投与局所では明確な低信号を示した。EI236では周辺にT1, T2共に高信号を伴ったのに対して、磁性タキソールでは観察されなかった。
- 舌内へのがん移植モデル(大腸がん)を高磁場MRIで観察した結果、移植3日後の早期にT2強調画像で高信号を示した(造影剤未使用)。
- 舌内へのがん移植モデルに対して、磁性タキソールを舌内投与したところ、投与部位が明瞭な低信号として観察され、T2強調画像において極めて高いコントラストを示した。

→ 高磁場MRIによる無侵襲での磁性タキソールの高解像度での追跡・観察が可能となった。

イメージングとがん治療を融合する  
新しい医療の要素技術になり得る。

追加資料の結果をまとめる。高磁場MRIによるマイクロイメージング技術を利用して、正常マウス舌、舌がん移植モデルにおいて、磁性抗がん剤 EI236 および磁性タキソールの両方で信号変化を、非侵襲的に高解像度で観察できた。本法は、磁性抗がん剤の生体内分布を追跡するだけでなく、今後、イメージングとがん治療を融合する新しい医療の要素技術になると考えられた。