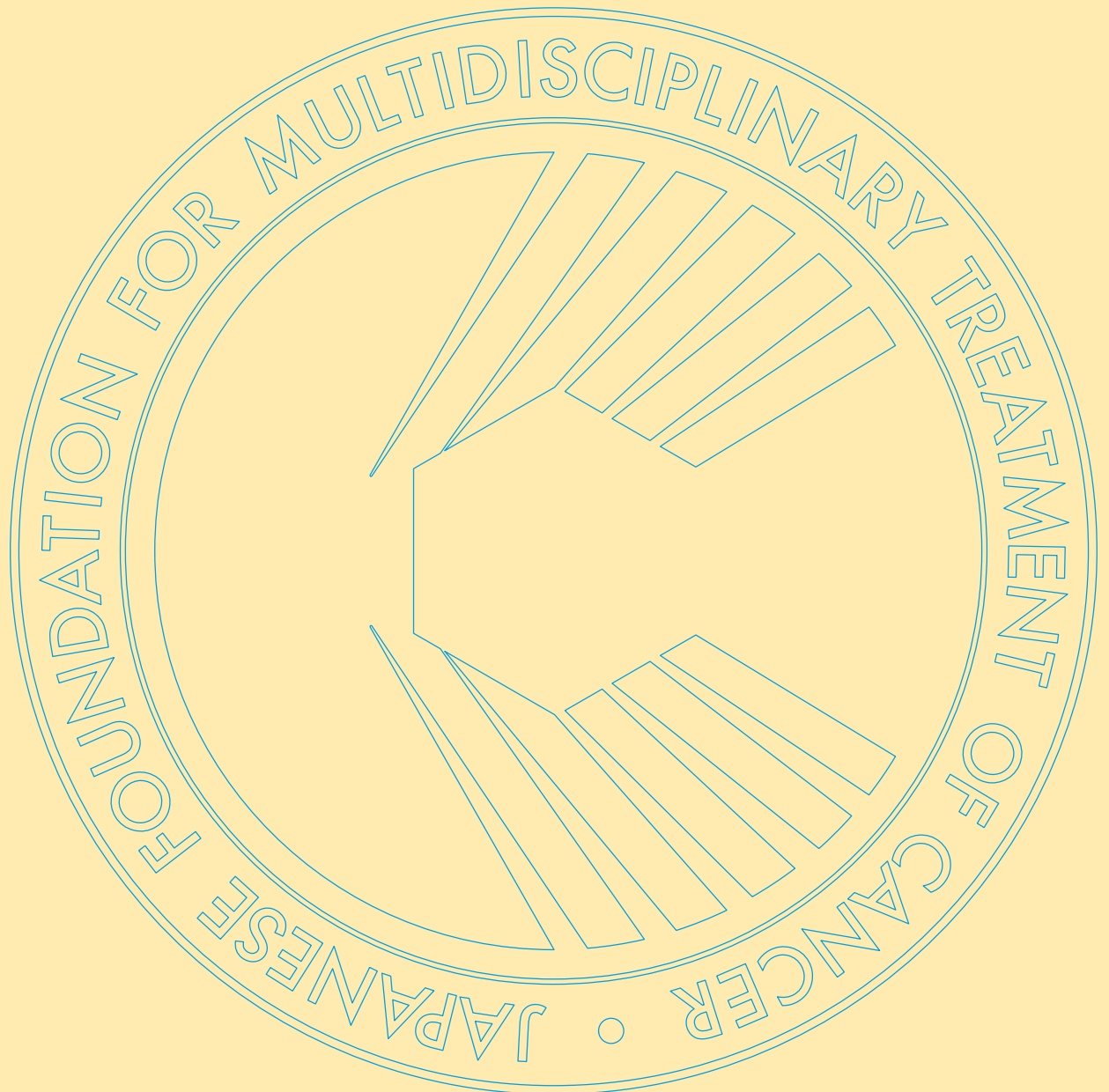


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2017/第37回一般研究助成



37



## 巻 頭 言

理事長 前 原 喜 彦

この度、昨年6月に佐治重豊前理事長の後任として理事長に就任いたしました。本財団は、がんの集学的治療に関する研究を助成援助すると共に、これに関する成果の統計解析の評価を行い、患者に優しく且つ患者の望む治療効果をより効率的に実現する治療法を確立し、もって国民の健康の向上に貢献することを目的としています。

財団の主な事業として3つ挙げられます。1つめは、多施設共同臨床研究（JFMC 研究）の実施です。がんの治療法（化学療法、その他）を主として、がんの臨床に関わる多施設共同臨床研究を自ら企画し、実施しています。2つめが、一般研究助成です。がんの集学的治療に関する研究（臨床試験として実施可能な臨床研究）を一般から募集し、審査の上、助成金を差上げています。3つ目は、市民公開講座です。公益財団法人がん集学的治療研究財団の公益事業の一環として、市民公開講座を開催しております。

本財団は、1980年の設立当初から、一般研究助成事業を開始し、38年間で合計2,338件の応募を受け、一般研究選考委員会で厳重に審査した結果、491件に対して、総額6億4,680万円の助成を行ってまいりました。以前は、基礎研究や疫学・統計のテーマも採択していましたが、最近では、臨床試験として実施可能な臨床研究を優先して採択しています。対象課題は、臨床応用が可能となりうる「癌の集学的治療」に関する研究です。但し、これに関連する研究、たとえば患者の負担を軽減するための研究、患者に優しい抗癌薬物療法、予後因子の検索、チーム医療の構築、近い将来展開が期待される基礎的研究、などの研究の応募も可としています。施設代表者からの推薦により、応募して頂いています。最近では50件前後の応募が続いており、採択率を考えると正に競争的研究費となっています。施設代表者を学長又は所属学部長、研究所長、病院長としていましたが、応募の門戸を拓げるために、平成30年度からは主任教授、研究科長からの推薦も受け付けることとします。助成件数は、その時の経済状況に左右されており、財団発足当初は15件、多い時は19件の助成をして参りました。しかし、現在は、1件80万円、5件の助成となっています。

今後、財団が実施するプロジェクトとして、これまで本財団で蓄積された主に胃癌や大腸癌に関する大規模臨床試験データを統合し、広く一般に利用可能な臨床試験情報DBの構築を目指しております。DB事業も一般研究助成事業と同様、企業、病院からのご支援のもと実施しており、これら事業を推進するために確固たる財務基盤が不可欠であることは論を俟ちません。将来的に海外のDBと統合することで、日本全体の臨床試験の国際的評価が向上するとともに、今後の予防と治療開発にさらに寄与することが可能となりますので、併せてご支援賜りますようお願い申し上げます。

さて、本日お届けしました「がん治療のあゆみ第37巻」は、平成28年度受賞者の研究成果の報告です。応募件数54件の中から厳選された5件であり、いずれもトップレベルの最先端の研究です。研究費獲得が困難な状況になってきており、正に競争的研究費となってきています。対象臓器も前立腺、食道、胃、大腸、肝、膵と多彩で、時代に即した研究内容で興味深い結果が得られています。本冊子は本財団が1980年の設立当初から開始した「一般研究助成事業」の意義を広く周知する貴重な報告書ですので、ご高覧頂き、ご批判等を賜れば幸いです。これまでに、38年間で合計2,338件の応募を受け、一般研究選考委員会で厳重に審査した結果、491件に対して、総額6億4,680万円の助成を行ってまいりました。本事業のこれまでの助成者は多くの日本を代表するトップリーダーとして活躍されています。今年度も7月より新たに公募致しますので、奮って応募頂ければ幸いです。

最後に、毎年一般研究助成金授賞式には財団理事・役員、選考過程でご尽力頂きました選考委員の先生方にもご臨席賜り、誠にありがとうございました。また、平成29年度の贈呈式ではお忙しい中、ご臨席頂き、ご祝辞を賜りました公益財団法人 がん研究会有明病院 病院長の山口 俊晴先生には、心からのお礼と感謝を申し上げます。優れた研究を推進する受賞者の方々、ご推薦いただきました施設代表者の先生方、多くの方々の努力を患者さんを第一に考えるがん治療、公益に繋げていければ幸いです。今後とも当財団へのご支援、ご指導、ご鞭撻を賜りますよう、宜しく願い申し上げます。

平成30年3月31日

# 選考経過報告

一般研究選考委員会

選考委員長 掛地吉弘

選考経過を簡単にご報告申し上げます。

対象課題として、臨床応用が可能となりうる「癌の集学的治療」に関する研究を募集し、48件の応募を頂きました。応募締め切りは8月31日で、全ての応募書類のコピーを事務局より全ての選考委員に送付し、事前評価をしていただきました。その事前評価では、絶対評価のほかに評価が偏らないよう評価配分を定めた相対評価で採点をお願いしております。

その選考結果を事務局で集計し、去る10月5日に第42回一般研究選考委員会を開催しました。選考委員が上位から一題ずつ議論を充分に行って、厳正に評価を行いました。この選考委員会議事録は、公平性及び透明性を考慮し、経緯や理由を記録し、保存しております。

その結果、6件の応募課題を助成対象候補として理事会に上申し、承認頂きました。

助成金を受領される先生方にお願ひします。

中間報告となるかもしれませんが、1年後の本式典にて研究結果を発表していただきます。もし発表が不可能であった場合は、助成金の返還を求めることもございます。

また、研究論文を発表される際には「がん集学的治療研究財団助成金」の補助を得た旨を明記して頂くよう願ひします。財団からの助成金総額は、今回までで6億5千万円近くになります。癌の治療研究に役立っているものと推察しておりますが、本財団は公益法人ですので、acknowledgementを付した論文を刊行いただくことは、重要な意味を持っております。

最後になりましたが、助成される6名の先生方、今回は本当におめでとうございます。またこの素晴らしい先生方をご推薦いただきました施設代表者の先生方にも、厚くお礼申し上げます。

# がん治療のあゆみ 目次

巻頭言 ..... 理事長 前原喜彦

選考経過報告 ..... 一般研究選考委員会・選考委員長 掛地吉弘

●Borderline resectable 膵癌に対するゲムシタピンおよび nab パクリ  
タキセル併用化学放射線療法の第 I 相試験：線維化抑制による治療  
効果増強を企図した新規術前治療戦略の開発 秋田裕史 ..... 1  
大阪国際がんセンター  
外科

●去勢抵抗性前立腺癌に対するエンザルタミドとアビラテロンの有効性  
に関するランダム化比較試験 泉浩二 ..... 7  
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科  
泌尿器集学的治療学

●胃癌腹膜播種に対する特異的分子標的治療薬及びコンパニオン  
診断法の開発 神田光郎 ..... 12  
名古屋大学医学部附属病院  
消化器外科二

●切除可能両葉多発大腸癌肝転移に対する FOLFOX 療法併用イリ  
ノテカン溶出性ビーズを用いた肝動脈塞栓療法(DEB-TACE)の  
第 I 相試験 野見武男 ..... 17  
奈良県立医科大学  
消化器・総合外科

●上部消化管癌における microbiome の網羅的解析：新規バイオ  
マーカー開発を目指して 馬場祥史 ..... 25  
熊本大学大学院生命科学研究部  
消化器外科学



# Borderline resectable 膵癌に対するゲムシタビンおよび nab パクリタキセル併用化学放射線療法の第 I 相試験： 線維化抑制による治療効果増強を企図した新規術前治療戦略の開発

秋田 裕史\*

**要旨** 予後不良である BR-A 膵癌に対し、術前治療として Gem+nab-paclitaxel (GnP) 導入化学療法後の GnP 併用 CRT の安全性について検討した。GnP の投与レベルとしてレベル 1 (Gem : 400mg/m<sup>2</sup>, nP : 50mg/m<sup>2</sup>) からレベル 7 (Gem : 1000mg/m<sup>2</sup>, nP : 125mg/m<sup>2</sup>) まで設定し、CTCAE を用いて有害事象を評価し、3+3ルールに従い dose escalation を行い最大耐容量 (MTD) を決定した。さらに切除率、膵切除における安全性についても併せて検討した。本試験の結果 MTD はレベル 6 (Gem : 1000mg/m<sup>2</sup>, nP : 100mg/m<sup>2</sup>) と判定し、RD はレベル 5 (Gem : 800mg/m<sup>2</sup>, nP : 100mg/m<sup>2</sup>) と決定した。切除率は80%で、手術関連死亡は認めず、術前 GnP 併用 CRT は安全に施行可能であると考えられた。

## はじめに

現在、通常型膵癌において外科的切除のみが唯一の根治治療法であるが、切除単独による治療成績は極めて不良であり、無再発生存期間中央値は6.7ヶ月、5年生存率は10.4%にすぎない<sup>1)</sup>。我々の施設では、Resectable・BR 膵癌に対し gemcitabine (GEM) 併用術前 CRT を施行しており、良好な治療成績を報告してきた<sup>2)</sup>。一方で BR-A 症例において遠隔再発が高率に認められ (5年累積遠隔再発率 : 67%)、治療成績不良の主な要因であることを示した<sup>2)</sup>。従って、病態としてより進行した BR-A 膵癌における治療成績の向上には、遠隔転移制御のためのより強力な全身治療が必要であると考えられる。

近年の化学療法の進歩により GEM 単独治療よりも優れた全身治療効果を示す多剤併用レジメンが開発され (FOLFIRINOX, gemcitabine/nab-paclitaxel), 切除不能膵癌に対して広く用いられるようになってきている<sup>3)4)</sup>。さらに Katz らは BR 膵癌を対象にした術前治療として、mFOLFIRINOX による導入化学療法と、それに続く Capecitabine 併用 CRT (50.4Gy) を施行し、良好な治療成績を報告している<sup>5)</sup>。Gemcitabine+nab-paclitaxel (GnP) については、Okada らが BR 膵癌に対する術前化学療法として報告しているものの<sup>6)</sup>、GnP 併用術前 CRT に関する報告は極めて乏しい。

本研究では、BR-A 膵癌を対象とし、術前治療としての GnP による導入化学療法後の GnP 併用 CRT の安全性について検討することを目的とした。副次的に、GnP による導入化学療法+GnP 併用 CRT による抗腫瘍効果、術前治療後の切除術における安全性 (合併症) についても検討した。

## 対象と方法

### 対象症例

NCCN guideline (Version 2, 2014) における BR 膵癌のうち、BR-A 膵癌として以下の画像所見を満たす症例を対象とした : ①主要動脈 (CA, SMA, CHA) 周囲への腫瘍進展を認めるが外周180°未満にとどまっており、encasement を認めない、②膵頭部癌において CA 周囲への腫瘍進展を認めない、③門脈系への浸潤を認める症例では、技術的に切除再建が可能である。

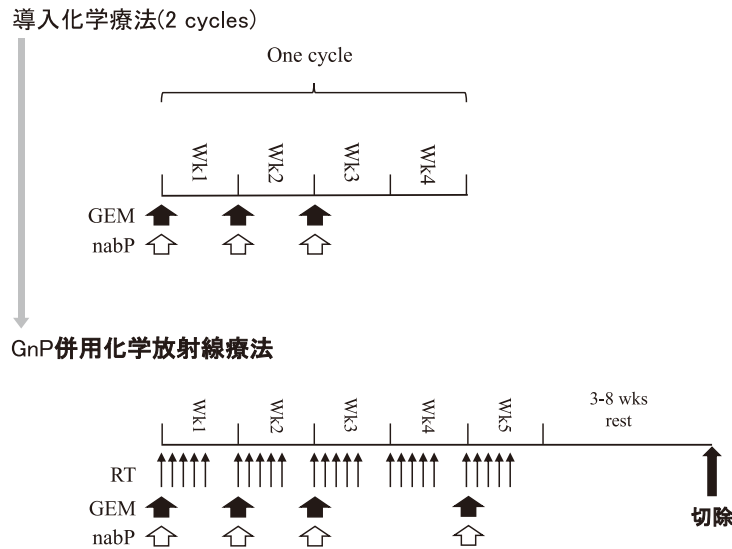
その他の基準としては、①前治療が行われていない、②治療開始前に病理学的に浸潤性膵管癌の診断が



確定している, ③胸部 CT にて明らかな間質性肺炎または肺線維症を認めない, ④活動性の重複癌を有しない, ⑤末梢性の感覚または運動ニューロパチーを認めない。また閉塞性黄疸症例に対しては原則としてプラスチックステントによる ERBD を施行することとした。

### gemcitabine/nab-paclitaxel 併用術前化学放射線療法のプロトコール

GnP 併用術前 CRT の protocol を図 1 に示す。導入化学療法として full-dose の GnP (GEM : 1000mg/m<sup>2</sup>, nabP : 125mg/m<sup>2</sup>) を週 1 回 3 週投与・1 週休薬で 2 コール施行した。導入化学療法終了後に画像評価を行い SD (stable disease) 以上の症例で, GnP 併用 CRT へ移行した。GnP 併用 CRT においては, 放射線治療として 3 次元原体照射法を用いて Total 60Gy (2.4Gy x 25 回 : 約 5 週間) の照射を行った。併用化学療法としては, GnP を週 1 回 3 週投与・1 週休薬で 2 コール施行した (2 コール目は Day 1 の投与のみ)。GnP の投与量としてレベル 1 (GEM : 400mg/m<sup>2</sup>, nabP : 50mg/m<sup>2</sup>) からレベル 7 (GEM : 1000mg/m<sup>2</sup>, nabP : 125mg/m<sup>2</sup>) までを設定し (表 1), 有害事象を評価しながら通常の 3 + 3 ルールによって dose escalation を行い最大耐用量 (MTD) を決定した。



導入化学療法として GnP を標準量 (1000mg/m<sup>2</sup>, 125mg/m<sup>2</sup>) にて day 1, 8, 15 に 3 投 1 休サイクルにて 2 コール施行する。導入化学療法後に評価を行い, 病勢進行等を認めない症例において, GnP 併用 CRT を施行する。CRT 終了後に再度 resectability の評価を行い, SD 以上であった症例において 3 - 8 週間後に手術を施行した。

図 1 GnP 併用術前化学放射線療法のプロトコール

表 1 GnP 併用 CRT における dose escalation

レベル	gemcitabine (mg/m <sup>2</sup> )	nab-paclitaxel (mg/m <sup>2</sup> )
1	400	50
2	600	50
3	600	75
4	800	75
5	800	100
6	1000	100
7	1000	125

CRT 終了時から 2 - 8 週間の待機期間中に resectability の再評価を行い, SD 以上の効果と判定された症例に対し手術を施行した。必要に応じて門脈切除再建, 肝動脈切除再建, 腹腔動脈合併切除 (DP-CAR) の施行は許容するが, SMA 切除再建を要する症例は非切除とした。

**主要評価項目・副次評価項目・Dose-limiting toxicity**

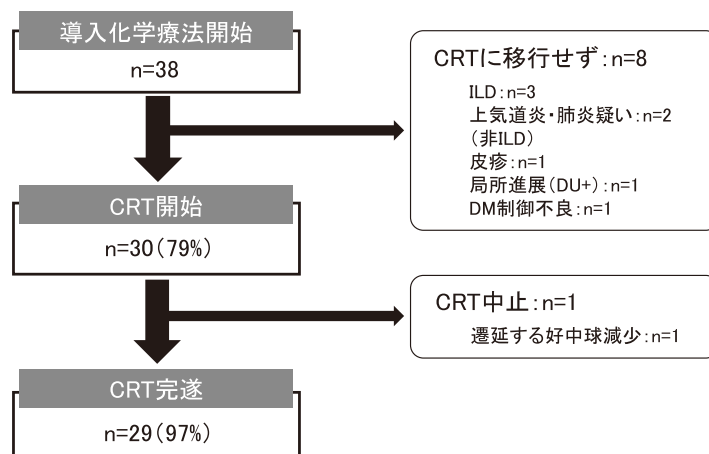
主要評価項目はGnPによる導入化学療法後のGnP併用CRTの安全性の検討であり、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4を用いて評価した<sup>7)</sup>。副次評価項目は抗腫瘍効果・本術前治療施行後の切除率・膺切除における安全性とした。Dose-limiting toxicity (DLT)は以下のように規定した：①発熱性好中球減少、②Grade 3以上の血小板数減少、③Grade 3以上の自覚症状(脱毛、悪心は除く)、④遷延する(G-CSFを使用しても1週間以上続く)Grade 4好中球減少、⑤化学療法に起因する2回以上のCRTの中断。

**結 果**

本臨床試験にentryし導入化学療法を開始した症例は38例であった(表2)。38例中8例が化学放射線療法に移行しなかった(図2)：①間質性肺炎(n=3)、②上気道炎・肺炎(n=2)、③Grade 3発疹(n=1)、④局所進展(十二指腸浸潤)(n=1)、⑤control困難な糖尿病の悪化(n=1)。CRTに移行した30例中1例で遷延する好中球減少によりCRTを中止したが、残りの29例でGnP併用化学放射線療法を完遂した。

表2 患者背景 (n=38)

患者背景		Total (n=38) n (%)
性別	男性	17 (45)
	女性	21 (55)
年齢	median: 65 (35-74)	
	≤65	20 (53)
	>65	18 (47)
局在	頭部	26 (68)
	体尾部	12 (32)
腫瘍径	median: 32 (19-65)	
	≤20	4 (11)
	>20	34 (89)
胆管ステント	yes	18 (47)
	no	20 (53)



本臨床試験にentryし導入化学療法を開始した38例中8例においてGnP併用化学放射線療法に移行しなかった\*：①間質性肺炎(n=3)、②上気道炎・肺炎疑い(非ILD)(n=2)、③Grade 3発疹(n=1)、④局所進展(十二指腸浸潤)(n=1)、⑤control困難な糖尿病の悪化(n=1)。38例中30例においてGnP化学放射線療法を開始し、1例で遷延する好中球減少によりCRTを中止したが\*\*、残りの29例でGnP併用化学放射線療法を完遂した。

図2 臨床経過 (n=38)

各投与レベルにおける症例 entry 数、主な有害事象について表 3 にまとめた。レベル 3 において、1 例で DLT (2 回以上の CRT の中断) を認め、3 例を追加したが DLT を認めなかったためレベル 4 に移行した。レベル 4 では 3 例中 1 例で DLT (Grade 3 血小板減少) を認めたが、追加の 3 例において DLT は認めなかった。レベル 5 においては 3 例中 1 例で DLT (発熱性好中球減少) を認めたため、3 例を追加したところ DLT は 1 例 (遷延する好中球減少) のみであったためレベル 6 に移行した。レベル 6 に entry した 3 例中 1 例で DLT (Grade 3 尿路感染) を認めたため、3 例を追加したところ DLT を 2 例 (Grade 3 末梢性感覚ニューロパチー・Grade 3 食欲不振、2 回以上の CRT の中断) で認めたため、レベル 6 (GEM : 1000mg/m<sup>2</sup>, nP : 100mg/m<sup>2</sup>) を MTD と判定した。その結果 RD はレベル 5 (GEM : 800mg/m<sup>2</sup>, nP : 100mg/m<sup>2</sup>) と決定された。

表 3 GnP 併用 CRT における主な有害事象

Level(症例数)	Level 1 (3)	Level 2 (3)	Level 3 (6)	Level 4 (6)	Level 5 (6)	Level 6 (6)
<b>血液毒性</b>						
好中球数減少	1	3	4	6	3	6
白血球数減少	2	2	5	6	4	6
血小板数減少	0	0	0	1	0	0
貧血	0	0	0	0	1	0
発熱性好中球減少	0	0	0	0	1	0
<b>非血液毒性</b>						
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	1
発疹・皮疹	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0
食欲低下	0	0	0	0	0	1
悪心	0	0	0	0	0	0
脱毛症						
倦怠感	0	0	0	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0

全 38 例の臨床経過としては、CRT 施行例 (n=30) の内 24 例において膵切除を施行した (切除率 : 80%)。非切除となった 6 例の非切除理由は以下の通りである : 肝転移 (n=1), 肺 + 肝転移 (n=1), 局所進展 (n=1), 傍大動脈リンパ節転移陽性 (n=1), 腹膜播種 (n=1), 腹腔洗浄液細胞診陽性 (n=1)。CRT 非施行となった 8 例中 4 例で切除術を施行した。非切除となった 4 例の非切除理由は以下の通りである : 肺転移 (n=2), 肝転移 (n=1), 局所進展 (n=1)。CRT 施行後に施行した膵切除に関連する合併症については、Clavien-Dindo Grade IIIa の合併症を 2 例において認めたが手術関連死亡は認めなかった。膵液瘻は ISGPF Grade B を 1 例において認めた<sup>8)</sup>。

CRT まで施行した 30 例において、非切除となった 6 例を治療効果として PD とした場合、Response rate : 67%, Disease control rate : 80% であった。主腫瘍の画像上の変化率は中央値で -51% (-86~35%) であった。CRT 後に手術を施行した 24 例の病理組織学的リンパ節転移陽性率は 33%, R0 切除率は 96% であった。pCR の 3 例を含む 9 例 (38%) において組織学的遺残腫瘍は 10% 以下と推定された (Evans 分類 Grade III/IV)<sup>9)</sup>。

## 考 察

本試験の結果により BR 膵癌に対する術前治療としての “GnP による導入化学療法 + GnP 併用 CRT” は安全に施行可能であり、GnP 併用 CRT における推奨用量は GEM : 800mg/m<sup>2</sup>, nP : 100mg/m<sup>2</sup> であることが示された。本試験では多くの症例で好中球減少が認められたが、臨床的に管理可能なレベルであった。

CRT 施行時に特有の有害事象として消化器症状（食欲不振等）が挙げられるが、レベル 6 に割り付けられた 1 例で Grade 3 食欲不振を認めたが、レベル 5 まででは臨床上有意な食欲不振は認められなかった。

Ueno らは遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対する GnP による国内第 I/II 相試験において、Disease control rate : 94.1%, Response rate : 58.8%, PR までの期間中央値 : 43日, 原発巣の縮小率 (中央値) : -43.4% と報告している<sup>10)</sup>。GnP による化学療法は比較的短期間の内に原発巣の縮小効果が得られ、期間を限定すれば病状が進行する (progressive disease) 危険性が低いことが示唆されており、術前治療に用いるレジメンとしては非常に期待できる特質を有していると考えられる。一方で術前治療に用いるに際しては、nP に特徴的な有害事象である末梢性感覚ニューロパチーによって PS 低下等を来す危険性について注意する必要がある。Von Hoff らは MPACT 試験において、Grade 3 以上の末梢性感覚ニューロパチー発症までの期間 (中央値) は 140日 と報告している<sup>4)</sup>。本試験の protocol は約 2 ヶ月の GnP による導入化学療法と約 5 週間の GnP 併用 CRT を含んでいるが、レベル 6 に割り付けられた 1 例にのみ Grade 3 末梢性感覚ニューロパチーを認めた。3 ヶ月を超える術前治療期間を設定していることを考慮しても、末梢性感覚ニューロパチーによる PS 低下によって膵切除が困難となる危険性は低いと判断されるが、症例によっては nP の減少を考慮する等の慎重な管理が必要であると考えられる。GnP 併用 CRT 後の膵切除においても、IVR による加療を必要とした症例は 2 例認めたが、手術関連死亡例は認めておらず安全に施行可能であると考えられる。

## おわりに

BR 膵癌 (特に BR-A) に対する GnP による導入化学療法 + GnP 併用 CRT による術前治療戦略は有望な治療法の 1 つであると考えられる。本試験により GnP 併用 CRT による術前治療の RD が決定され、概して安全に施行可能であることが示された。当センターでは本 protocol をベースにし、BR 膵癌に対する GnP 併用術前 CRT の治療効果を検証する第 II 相試験を行っている。

## 文 献

- 1) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* **310**(14) : 1473-81, 2013.
- 2) Takahashi H, Akita H, Tomokuni A, et al. Preoperative Gemcitabine-based Chemoradiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Impact of Venous and Arterial Involvement Status on Surgical Outcome and Pattern of Recurrence. *Ann Surg* **264**(6) : 1091-7, 2016.
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* **364**(19) : 1817-25, 2011.
- 4) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* **369**(18) : 1691-703, 2013.
- 5) Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg* **151**(8) : e161137, 2016.
- 6) Okada KI, Hirono S, Kawai M, et al. Phase I Study of Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine as Neoadjuvant Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* **37**(2) : 853-8, 2017.
- 7) NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4. Available at: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- 8) Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study

group (ISGPF) definition. *Surgery* **138**(1) : 8–13, 2005.

- 9) Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* **127**(11) : 1335–9, 1992.
- 10) Ueno H, Ikeda M, Ueno M, et al. Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **77**(3) : 595–603, 2016.

# 去勢抵抗性前立腺癌に対するエンザルタミドとアビラテロンの有効性に関するランダム化比較試験

泉 浩二\*

**要旨** 本研究は去勢抵抗性前立腺癌に対する医師主導の多施設共同第Ⅲ相試験である。エンザルタミドとアビラテロンはいずれもアンドロゲン・アンドロゲン受容体シグナルをターゲットとした新世代のホルモン療法である。これらの薬剤は比較された臨床試験がなく、临床上、選択決定が極めて難しいものとなっている。両剤を比較することによって、有効性や特徴が明らかとなり、国際的なガイドライン作成の根拠となるようなエビデンスが創出されることが期待される。

## はじめに

日本における男性の悪性新生物による死亡数は約22万人で、そのうち前立腺癌は5%を占めている。泌尿器科系の悪性新生物による死亡としては最も多い。罹患者数は2017年には男性において第3位となると予想され、死亡数、罹患者数ともに増加の一途を辿っている\*\*。前立腺癌の増殖はアンドロゲンに依存していることから、アンドロゲン除去療法（androgen-deprivation therapy：ADT）によってアンドロゲン受容体（androgen receptor：AR）シグナルを遮断することでしばらくは制御できる<sup>1)2)</sup>。ADTは局所進行または転移性前立腺癌に対する標準的な治療法として確立している<sup>3)</sup>。しかし、いずれはADTが無効な状態である去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer：CRPC）となる<sup>4)</sup>。エンザルタミドとアビラテロンはCRPCに対する標準的治療薬である。CRPCとなっても残存するARシグナルによって癌細胞の増殖・活性能が保たれていることから（図1）、これらの薬剤はさらにARシグナルを遮断することによって効果を発揮する。これらの新規薬剤はhead-to-headで比較された臨床試験がなく、临床上、薬剤の選択・決定が極めて難しいものとなっている。本研究では、これら2剤の有効性を比較することによって、それぞれの位置付けや特徴を明らかにする。

\*\* 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html)

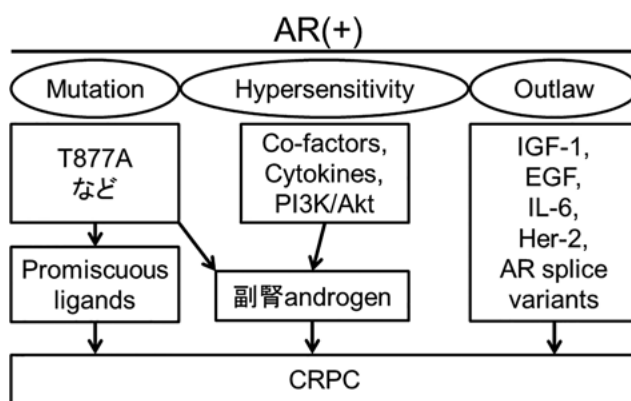


図1 CRPCの機序

## 対象

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

### 選択基準

1. 病理学的に前立腺癌の確定診断がされている、以下で定義される CRPC 患者。
  - 総テストステロン値  $< 50 \text{ ng/dl}$
  - 1 週間以上あけた前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen : PSA) 測定値が 2 連続で上昇、かつ判定に使用する値が nadir より  $2 \text{ ng/dl}$  以上上昇
2. 全身的な経静脈的殺細胞性抗がん薬物療法がなされていない患者。
3. 20歳以上の患者。
4. ECOG の performance status (PS) が 0 - 2 の患者。
5. 適切な肝機能を有する患者で、以下の基準をすべて満たすこと。
  - 総ビリルビン値  $\leq 1.5 \times$  施設基準値上限 (upper limit of normal : ULN)
  - AST および ALT  $\leq 2.5 \times$  ULN (ただし、肝転移患者では  $\leq 5.0 \times$  ULN とする。)
  - 肝性脳症がないこと
  - 腹水貯留がないこと
6. 適切な腎機能を有する患者で、以下の基準を満たすこと。
  - 血清クレアチニン値  $\leq 2.0 \times$  ULN
7. 3 箇月以上の生存が見込まれる患者。
8. 説明文書により、本人から研究参加への同意が得られている患者。

### 除外基準

1. エンザルタミド、アビラテロンまたはプレドニゾンに対し過敏症の既往歴のある患者。
2. 挙児希望のある患者。
3. その他、担当医師が本臨床試験の対象患者として不適當であると認めた患者。

### 研究実施計画

1. 目的：去勢抵抗性前立腺癌に対するエンザルタミド療法群とアビラテロン+プレドニゾン療法群の有効性・安全性の比較検討。
2. 試験期間：2014年11月～2019年10月。
3. 試験デザイン：非盲検ランダム化並行群間比較試験 (図 2, 3)。

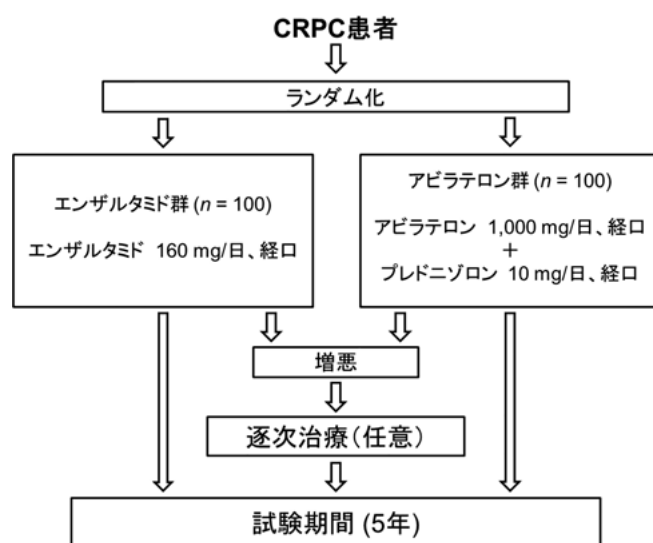


図 2 試験概要

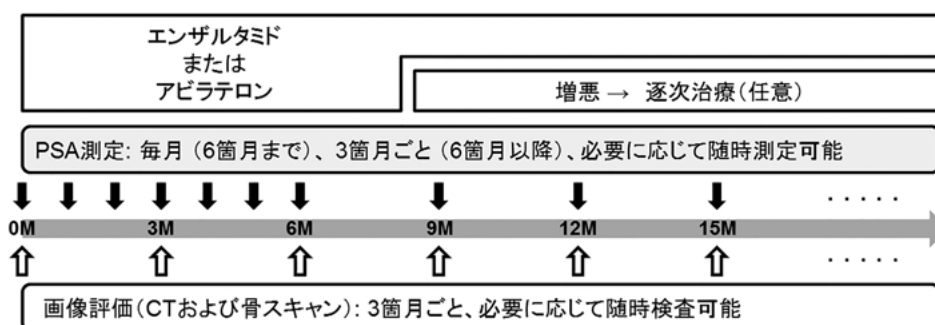


図3 フォローアップの概要

4. 主な適格基準：アンドロゲン除去療法中に PSA 再発を来した去勢抵抗性前立腺癌患者で、前立腺癌が組織学的または細胞学的に確認されており、経静脈的な抗癌化学療法施行前の患者。
5. 目標登録症例数：各群100例，計200例。
6. 登録方法：データセンターが管理する Web 登録システムにアクセスして行う中央登録方式。
7. 割付調整因子：年齢（70歳未満/70歳以上），PS（0 - 1/2），転移臓器（なしまたは骨転移のみ/骨以外の転移あり），施設。
8. 主要評価項目：以下で定義される PSA 増悪までの期間。
  - 13週以降に判定された PSA において，PSA 低下例では最大低下時から，非低下例ではベースラインから25%以上かつ2ng/dl 以上上昇し，上昇が認められた日から3週間以上経過した時点での再測定結果も同様であった場合を PSA 増悪と定義し，PSA 増悪が確定したとき。
9. 副次的評価項目：全生存期間，画像判定（CT 又は MRI 及び骨スキャン）に基づく無増悪生存期間，細胞傷害性化学療法開始までの期間，PS が1段階以上悪化するまでの期間，癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間，PSA 奏効率，治療の安全性，QOL。
10. 探索的評価項目：二次治療の種類，特定の二次治療（docetaxel）との逐次療法における OS 等。
11. UMIN 試験 ID：UMIN000015529。
12. 試験参加施設：金沢大，広島大，昭和大江東豊洲病院，奈良県立医大，札幌医大，三重大，福島県立医大，山梨大，名古屋市立大，鹿児島大，金沢医大，石川県立中央病院，富山県立中央病院，福井済生会病院，広島市立安佐市民病院，安城更生病院。

## 進 捗

2015年2月25日に第1例目の登録が行われた。2015年4月19日には参加施設が一堂に会したスタートアップミーティングが開催された。2016年4月，10月，2017年4月，10月にはプログ्रेसミーティングを行い，進捗状況を報告するとともに，症例登録促進に関して議論された。泌尿器癌治療の最新の知見を得ながら，本試験の意義を深く理解してもらう目的で，データマネージャー並びに泌尿器癌領域のエキスパートの講演も行われ，高く評価された。今後も半年ごとの開催を予定している。また，1 - 2 箇月ごとのニューズレターの配信を行うことで最新の進捗状況を定期的に報告し，症例登録を促している。これまでに21号発行（emailにて）された。診療中に試験計画や患者選択基準に容易にアクセスできるようポケット版プロトコルを作成し，各施設に配布した。2016年5月にはプロトコル論文を BMC Cancer（2016インパクトファクター3.288）に投稿し，2017年9月にアクセプトされた<sup>5)</sup>。2017年11月1日現在114例が登録されており，試験期間内の登録完了が予想される（図4）。



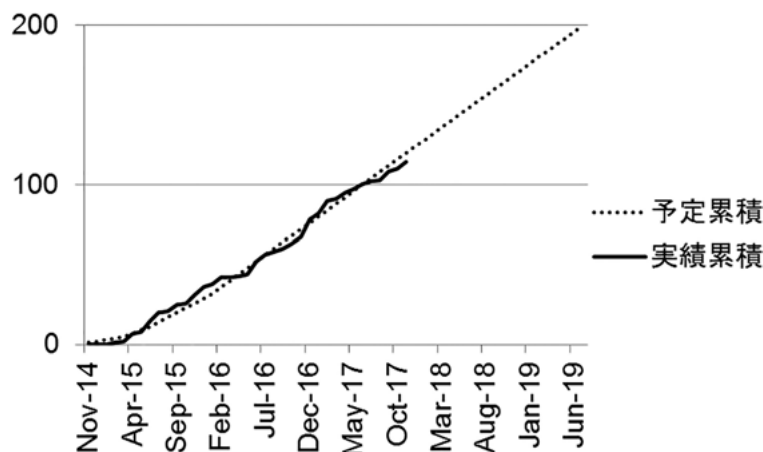


図4 全体の症例登録状況 (数字は西暦下2桁を示す)

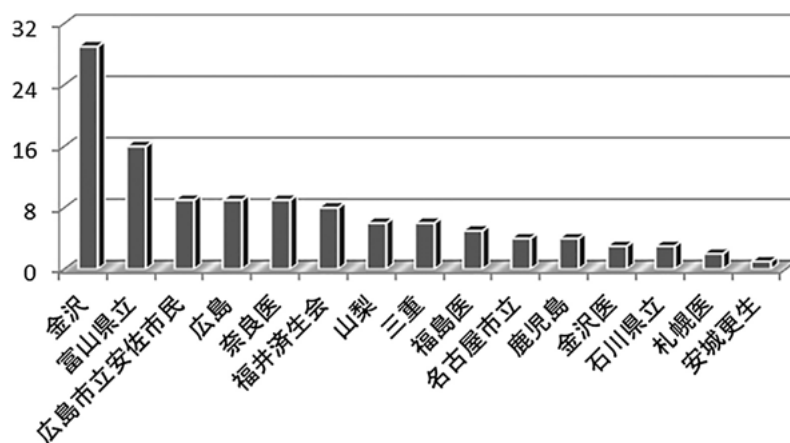


図5 施設毎の登録状況

## 考 按

画像診断学的無増悪生存期間 (radiographic progression-free survival : rPFS) と全生存期間 (overall survival : OS) をプライマリエンドポイントとした、ドセタキセル前の患者が対象のアピラテロンの第Ⅲ相試験 (COU-302 試験) では、プラセボ群と比較し有意に rPFS, OS を延長した。PSA 無増悪期間についても有意に延長した (HR0.49, 中央値11.1 vs 5.6箇月)<sup>6)</sup>。エンザルタミドに関しても同じく第Ⅲ相試験が行われ (PREVAIL 試験), プラセボ群と比較し rPFS, OS ともに有意に予後を延長した。PSA 無増悪期間についても有意に延長した (HR0.19, 中央値11.2 vs 2.8箇月)<sup>7)</sup>。しかし、両剤は直接比較した研究がない上に、交差耐性が報告されており、実临床上、薬剤の選択・決定が難しいものとなっている<sup>8)9)</sup>。日本では海外と比較し、2次・3次以降のヴィンテージ療法を行っていることが多く、アピラテロンやエンザルタミドの効果は限定的である可能性も指摘されている<sup>10)</sup>。また、試験後の治療が多彩である日本の現状から、OS では薬剤の有効性を評価しがたい可能性も考えられる。COU-302 試験や PREVAIL 試験は rPFS や OS をプライマリエンドポイントとしていたが、登録の際の病勢の進行は PSA 進行のみの場合が43%で画像的進行のみの場合はわずか13%であり、PSA での病勢の評価がより鋭敏である可能性が示唆される<sup>7)</sup>。増悪を早期に検出することが重要であり、日常臨床の上で PSA 検査が簡便で安価かつ短い間隔で行えるのに対し、rPFS に必要な画像診断法は手続きが煩雑で高価かつ頻繁には行えないことから、日本では PSA 無増悪期間をプライマリエンドポイントとして試験を行うことが最も理に適っていると考えた。

## おわりに

本研究によって、両剤の特徴が明らかになり、国際的なガイドライン作成の根拠となるようなエビデンスの創出が期待される。本研究は企業からの研究費に依存しない、信頼性が担保された真の比較試験として価値のあるものと考えている。

本研究の意義をご理解いただき、ご支援を賜りました公益財団法人がん集学的治療研究財団の皆様に、心より御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, et al: Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* **173**: 1036-8, 1971.
- 2) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* **5**: 267-75, 1982.
- 3) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al: Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* **115**: 3437-45, 2009.
- 4) Mizokami A, Namiki M: Reconsideration of progression to CRPC during androgen deprivation therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* **145**: 164-71, 2015.
- 5) Izumi K, Mizokami A, Namiki M, et al: Enzalutamide versus abiraterone as a first-line endocrine therapy for castration-resistant prostate cancer (ENABLE study for PCa): a study protocol for a multicenter randomized phase III trial. *BMC Cancer* **17**: 677, 2017.
- 6) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* **368**: 138-48, 2013.
- 7) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* **371**: 424-33, 2014.
- 8) Sartor O, Gillessen S: Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* **16**: 426-31, 2014.
- 9) Terada N, Maughan BL, Akamatsu S, et al: Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol* **24**: 441-8, 2017.
- 10) Mizokami A, Kadono Y, Kitagawa Y, et al: Therapies for castration-resistant prostate cancer in a new era: The indication of vintage hormonal therapy, chemotherapy and the new medicines. *Int J Urol* **24**: 566-72, 2017.

# 胃癌腹膜播種に対する特異的分子標的治療薬及び コンパニオン診断法の開発

神田 光郎\*

**要旨** 腹膜播種は胃癌で高頻度かつ難治な転移再発様式であり、その克服は重要な課題である。胃癌は様々な転移再発形式をとるが、我々は「切除不能・再発胃癌」というひとつくりに一括して薬物療法を開発してきた従来の研究方略には限界があると考え、転移経路ごとに特異的な関連分子を同定してこれを阻害する戦略を構築した。その柱として行った転移経路特異的な Transcriptome 解析により腹膜転移再発症例で特異的に高発現している分子が複数特定されたが、この中から治療標的に適する膜貫通型蛋白である synaptotagmin 13 (SYT13) を厳選し、治療の奏効度を予測するコンパニオン診断法の確立と並行して研究を進めてきた。マウス腹膜播種モデルに対する siRNA 腹腔内投与を含めた本研究の結果から、SYT13は胃癌腹膜播種に対する創薬ならびに診断法開発の有望な標的分子であることが示された。

## はじめに

胃癌は本邦では依然として頻度が高い。胃癌は局所にとどまる段階であれば内視鏡的あるいは外科的切除により良好な予後が期待できるが、ひとたび遠隔転移を伴うと予後不良な疾患となる<sup>1)</sup>。なかでも腹膜播種は胃癌転移様式の60%以上を占めるとともに、最も難治性の病態である。根治的病変切除は不可能であり、放射線療法も無効である。そのため化学療法が治療の中心となっているが、その効果はきわめて限定的であり、難治性腹水や腸閉塞を経て予後不良な転帰をたどる<sup>2)</sup>。

胃癌に対し保険適応となっている分子標的治療薬は、ramucirumab と HER2 陽性胃癌に対する trastuzumab に、免疫チェックポイント阻害薬 nivolumab のみであるが、本研究によりこの状況を打破したい。胃癌の予後に大きく関わる再発転移形式として腹膜転移、リンパ節転移、血行性転移という全く性質が異なるがどれも重要な3つの転移経路が存在することで知られる<sup>1)</sup>。遠隔転移を有する胃癌は Stage IV 胃癌として一括して扱われており、転移経路に特異的な診断マーカーや分子標的治療薬はほとんど存在しない。本研究では、各種転移形式ないしは転移経路に特異的な分子生物学的機序の解明を通じ、胃癌で特に多く見られ、難治な転移再発形式である腹膜転移に特化した分子標的とその治療薬を見出すことを目標とした。

転移巣は多くの分子が関与する多段階の過程を経て形成されることが知られているが、その中には転移経路に特異的な分子が存在するとの考え方が<sup>3)</sup>。我々はこの方向性で研究を進めることが新たな胃癌腹膜播種治療開発の契機となり得ると考えた。また、阻害することで治療効果が期待できる治療標的分子を開発すると同時に、感受性のある患者の選別に資するコンパニオン診断法が開発できれば意義深い。そこで、申請者らはまず治療・診断の両面でキーとなりうる候補分子を探索するために、Stage III で同一の術後補助化学療法を受けていながら再発形式の異なる4群の胃癌原発巣組織を対象とした transcriptome 解析を行った(図1)。その結果、腹膜播種再発例のみで有意な発現亢進を示した分子として拾い上げた synaptotagmin 13 (SYT13) は小胞輸送調節膜貫通型蛋白であり<sup>4)</sup>、さまざまな増殖因子を介した腫瘍細胞の増殖や抗癌剤の代謝に関連している可能性があることが判明したため、魅力的な候補分子と判断し、次のステップである発現・機能解析に進んだ。

\*名古屋大学医学部附属病院 消化器外科二

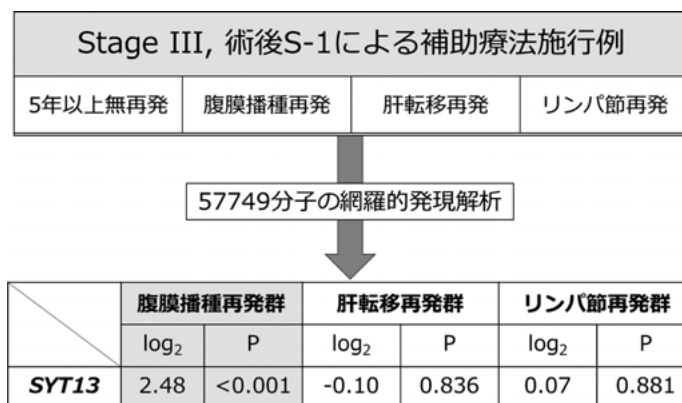


図1 転移経路特異的な Transcriptome 解析

## 方 法

網羅的遺伝子発現解析により検出した胃癌腹膜播種関連分子候補である SYT13 の詳細な発現・機能解析を行うべく、以下の研究を行った。

### I. 胃癌細胞株癌を対象とした SYT13 の機能解析

胃癌細胞株に対して、SYT13 のノックダウン実験を行う。ノックダウンは siRNA 法により行い、細胞株の増殖能 (WST-8 assay), 浸潤法 (Matrigel invasion assay), 遊走能 (Wound healing assay) を評価した。

### II. SYT13 の関連分子の検索

PCR array, Antibody array により SYT13 と干渉する主要癌関連分子を網羅的に探索した。

### III. マウス腹膜播種モデルに対する SYT13 特異的 siRNA 腹腔内投与の効果

MKN-luc を用いてマウス腹膜播種モデルを作成し、SYT13 に対する siRNA 腹腔内投与 (週2回, 6週間) の腹膜播種形成阻害効果を検討した。in vivo imaging 法 (IVIS) により病勢をモニタリングした (図2)。

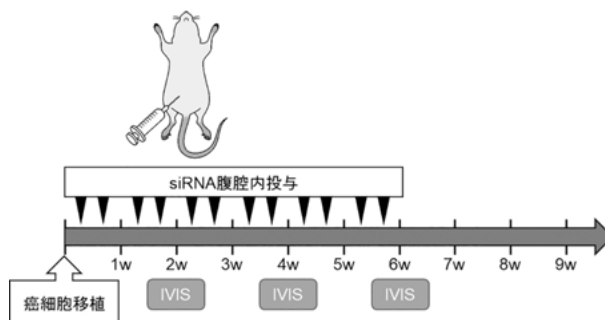


図2 マウス腹膜播種モデルに対する SYT13 特異的 siRNA 腹腔内投与

### IV. SYT13 発現の診断的意義の検証

胃癌患者から収集した胃組織検体 (癌部および非癌部), 腹水検体を対象に、定量的 PCR 法によって SYT13 mRNA 発現度を調べた。胃組織については切除切片を用いて SYT13 の免疫染色を行い、蛋白レベルでの発現解析も行った。

## 成 績

### I. 胃癌細胞株癌を対象とした SYT13 の機能解析

SYT13 のノックダウンにより、胃癌細胞株の増殖能, 浸潤能, 遊走能はそれぞれ有意に低下した (図3)。

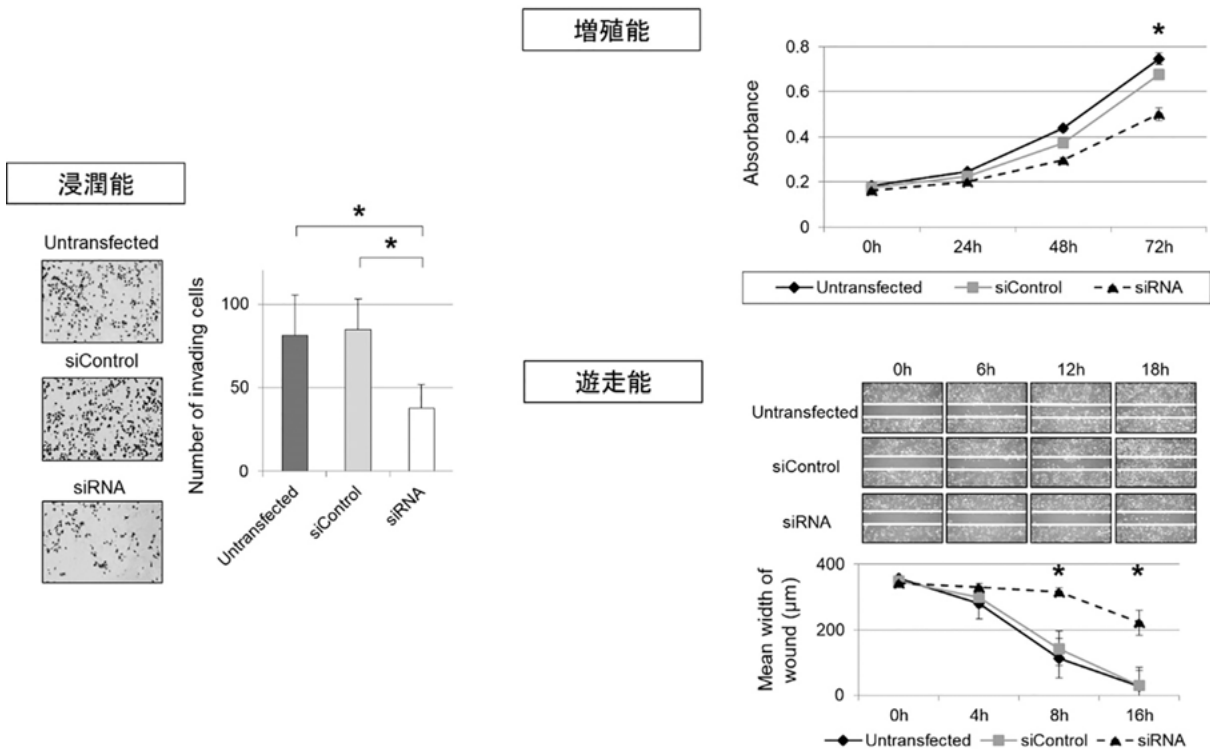


図3 SYT13 ノックダウンによる胃癌細胞の増殖能, 浸潤能, 遊走能の変化

II. SYT13 の関連分子の検索

84種の癌関連分子を網羅的解析する PCR array で, SYT13 発現は腫瘍細胞の浸潤や上皮間葉移行に関与する GSK3B, NOTCH1 と有意な正の相関を認めた。また, 細胞内シグナル経路を標的とした Antibody array で, SYT13 阻害により ERK1/2-STAT3 pathway, HSP27, GSK3B のリン酸化が抑制された。このように, SYT13 は腫瘍細胞の活動力に作用する主要な分子と連動性を持つことが示唆された (図4)。

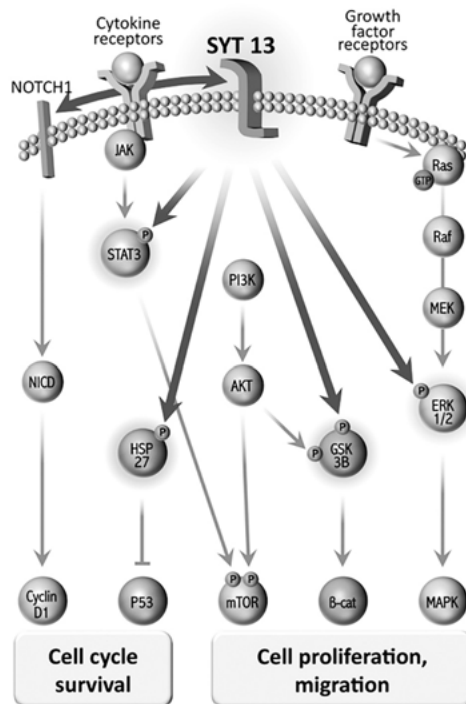


図4 SYT13 が関与する signaling pathways

Ⅲ. マウス腹膜播種モデルに対する SYT13 特異的 siRNA 腹腔内投与の効果

マウス腹膜播種モデルを用いて SYT13 に対する siRNA 腹腔内投与（週 2 回，6 週間）の腹膜播種形成阻害効果を検討した。肉眼的な腹膜播種形成は，siRNA 投与群で著明に抑制されていた（図 5）。In vivo imaging system (IVIS) で腹膜播種形成の経時的変化を評価すると，siRNA 投与群では腹膜播種の進行が著明に阻害されており（図 6），その結果マウスの生存期間は有意に延長した。

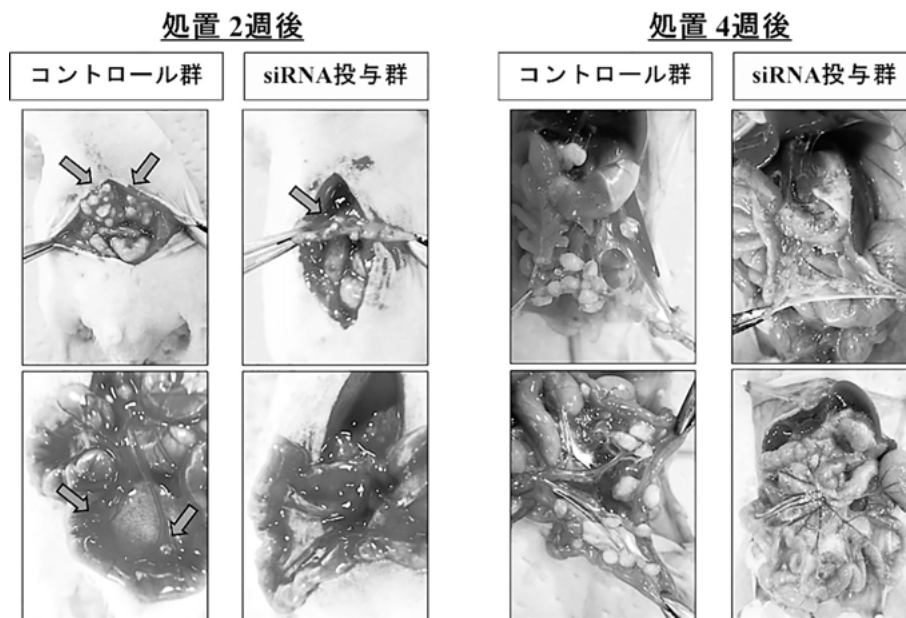


図 5 マウス腹膜播種モデルの肉眼的所見

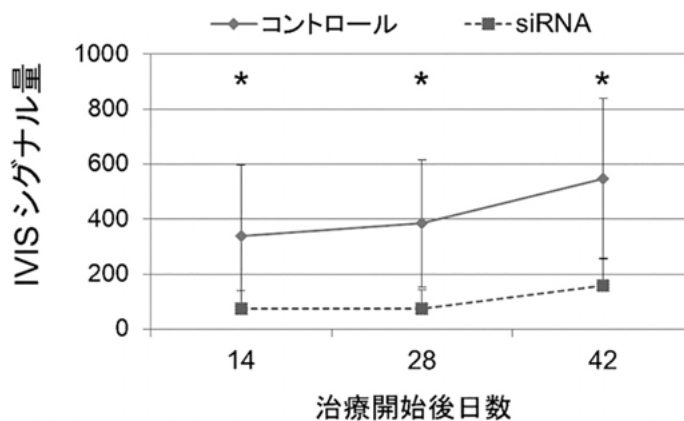


図 6 マウス腹膜播種モデルの IVIS シグナル量の経時的変化

Ⅳ. SYT13 発現の診断的意義の検証

胃切除を行った胃癌症例から得た組織中の SYT13 mRNA 発現量を定量的 PCR 法で測定した。腹膜播種の発生に対する ROC 曲線解析において胃癌原発巣中の SYT13 mRNA 発現量は Area under the curve 値が 0.815 と高い相関を示した。また，SYT13 高発現群では，治療切除術後の累積腹膜播種発生率が有意に高く，胃癌組織中 SYT13 発現度は高い腹膜播種診断能を有するのみならず，将来的な腹膜播種再発予測能も有することが示された。免疫組織化学染色法でも，癌部 SYT13 陽性症例では腹膜播種再発頻度が高く，内視鏡検査時の生検検体などの少量の組織検体からも判定可能であることが示された。さらに，腹腔洗浄液中からも SYT13 mRNA の検出が可能であり，SYT13 陽性例は有意に腹膜播種の頻度が高く，予後不良であった。

## 考 按

胃癌腹膜播種は、多段階を経た複雑かつ動的なプロセスであり、多様な分子が作用している。したがって、単一シグナル経路の制御が必ずしも疾患予後を規定するものではなく、腹膜播種形成を司る分子生物学的機序の解明は非常に困難である。近年、診療現場において、conversion手術、全身化学療法、腹腔内化学療法などを組み合わせた集学的治療により長期生存を得る胃癌腹膜播種症例を経験する。しかし、大部分の患者は依然として制御不能な胃癌腹膜播種病変の進行により予後不良な経過をたどっており、診断および治療の両面においてブレイクスルーが望まれている。

今回、我々が同定したSYT13は腹膜播種の存在を微小転移の段階から検出しうる鋭敏な分子マーカーとして診断、再発モニタリング、治療効果判定のいずれの場合においても有用であり、個別化医療の実現に向けて重要な鍵となる。さらに、その阻害が治療効果を示したことにより、治療開発という面においても有望である。我々の実験系では癌細胞の腹腔内移植により確立したマウス腹膜播種モデルを用いている。この状況下で、SYT13に対する特異的siRNA投与が腹膜播種結節形成阻害効果を示したことから、SYT13の腹膜播種形成において癌細胞の腹腔内微小環境（低酸素、低栄養）への適応、腹膜中皮細胞への生着と浸潤の過程で主たる役割を有しているものと考えられた。

## お わ り に

転移経路特異的な Transcriptome 解析により同定した胃癌腹膜播種関連分子SYT13は診断・治療の両面において有望な標的分子であることが示された。今後、SYT13を標的とした胃癌腹膜播種分子標的治療の開発を進めていきたいと考えている。

この場をお借りして、研究助成をいただいたがん集学的治療研究財団の関係各位に深く御礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al: Gastric cancer. *Lancet* **388**: 2654–64, 2016.
- 2) Shen L, Shan YS, Hu HM, et al: Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol* **14**: e535–47, 2013.
- 3) Kanda M, Kodera Y: Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *World J Gastroenterol* **22**: 6829–40, 2016.
- 4) von Poser C, Sudhof TC: Synaptotagmin 13: structure and expression of a novel synaptotagmin. *Eur J Cell Biol* **80**: 41–7, 2001.

# 切除可能両葉多発大腸癌肝転移に対する FOLFOX 療法併用イリノテカン溶出性ビーズを用いた 肝動脈塞栓療法(DEB-TACE)の第 I 相試験

野見 武男\*

**要旨** 近年、大腸癌は増加しており、本邦における大腸癌の年齢調整死亡率は、男性で4位、女性では1位となっている。それに伴い、進行大腸癌、中でも大腸癌肝転移は顕著に増加している。近年の集学的治療、特に化学療法の進歩により切除可能大腸癌肝転移に対する予後は、改善しつつある。両葉多発肝転移の予後は、根治切除後であっても早期再発例が多く、その予後も未だ不良であり、化学療法の効果も限定的である場合が多い。近年、欧米で切除不能大腸癌肝転移に対するイリノテカン含浸ビーズを用いた肝動脈塞栓療法(DEBIRI-TACE)の有用性が多数報告されている。また、DEBIRI-TACEと標準治療のFOLFOX療法とを併用させた臨床試験で安全性が報告されている。今回われわれは、FOLFOX療法併用イリノテカン含浸ビーズを用いた肝動脈塞栓療法(DEB-TACE)の安全性を評価する臨床試験を立案した。倫理委員会の承認を得て症例のエントリーを開始し、現在症例集積中である。

## はじめに

近年、大腸癌は増加しており、本邦における大腸癌の年齢調整死亡率は、男性で4位、女性では1位となっている。また、大腸癌による年間死亡者数は2005年には年間3.9万人であったが、2015年には6万人にのぼると推定されている。それに伴い、進行大腸癌、中でも大腸癌肝転移は顕著に増加している。近年の集学的治療、特に化学療法の進歩により切除可能大腸癌肝転移に対する予後は、改善しつつある。我々は、両葉多発肝転移の予後は、根治切除後であっても早期再発例が多く、その予後も未だ不良であり、化学療法の効果も限定的であることを報告してきた<sup>1)</sup>。両葉多発肝転移症例の予後を改善するためには、より有効な補助療法の開発が期待される。

大腸癌肝転移に対する経カテーテル治療は、国内外で以前から行われており、Kemenyらは2006年にFUDRの肝動注と5-FU+LV全身化学療法のランダム化比較試験を行い、奏効率(47%, 24%)、全生存期間(24.4カ月, 20カ月)と肝動注が全身化学療法を上回る結果を示している<sup>2)</sup>。本邦からは、5-FUを週1回5時間かけて肝動注する治療法により奏効率52-83%、全生存期間18.6-26カ月と報告されている。しかしながら、FOLFOX, FOLFIRI療法が標準化学療法として確立された以降の5FU肝動注化学療法の成績には限界があり、我々が実施した多施設共同後ろ向き研究では肝転移の奏効率は18%であった。奈良医大では2008年から2010年の間にFOLFOX療法抵抗性大腸癌肝転移に対するシスプラチンと微小デンプン球を用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)の第I/II相臨床試験を実施し、高い奏効率と予後の延長が得られることを報告した。近年、欧米でTACEに用いる新規血管塞栓材料としての薬剤溶出性ビーズが開発され、切除不能大腸癌肝転移に対するイリノテカン含浸ビーズを用いたTACEの安全性と有用性が多数報告されている<sup>3)-9)</sup>。薬剤溶出性ビーズの特徴として、イオン吸着させた抗がん剤が徐放されるため、末梢血中濃度の上昇は軽微であることが挙げられ、全身化学療法との併用が可能であると考えられる。

これまでにイリノテカン含浸ビーズによるTACEと標準治療のFOLFOX療法とを併用させた臨床試験で安全性が報告されている<sup>3)</sup>。

\* 奈良県立医科大学 消化器・総合外科



以上の背景をもとに、切除可能両葉多発大腸癌肝転移に対する新たな治療法の開発を目的に、FOLFOX 療法併用イリノテカン溶出性ビーズを用いた肝動脈塞栓療法 (DEB-TACE) の第 I 相試験を立案した。本研究では、切除可能両葉多発大腸癌肝転移に対する FOLFOX 療法併用イリノテカン溶出性ビーズを用いた肝動脈塞栓療法 (DEB-TACE) の安全性を評価することを目的とする。具体的には、上記治療の DLT 発現割合を Primary endpoint とし、Secondary endpoints として、有害事象、奏効率、肝病変に対する奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、イリノテカンと SN-38 の血中濃度、肝腫瘍体積の変化率を設定した。

## 対 象

対象は切除可能両葉多発大腸癌肝転移症例で、以下の選択基準、除外基準により選別する。

### 1. 症例選択基準

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認された症例
- 2) 切除可能な両葉多発 (4カ所以上) 大腸癌肝転移 (虫垂, 肛門管癌を除く)
- 3) 年齢 20歳以上
- 4) Performance status (ECOG) : 0 - 2
- 5) Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) あるいは modified RECIST の標的病変に合致する測定可能病変を肝に有する症例 (撮像スライス厚の2倍以上)
- 6) 主要臓器機能が十分保持されている症例
  - 白血球数または好中球数  $\geq 3,000/\text{mm}^3$  または  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - AST (GOT)  $\leq$  施設基準値上限の5倍
  - ALT (GPT)  $\leq$  施設基準値上限の5倍
  - 総ビリルビン  $\leq 2.5\text{mg/dL}$
  - 血清クレアチニン  $\leq 1.2\text{mg/dL}$
- 7) 被験者本人から文書による同意の得られた症例

### 2. 除外規準

- 1) 外科的胆道再建術あるいは内視鏡的胆管治療の既往がある。
- 2) 高度の動脈-門脈シャントまたは動脈-静脈シャントがある。
- 3) 高度の胸, 腹水貯留症例
- 4) 消化管からの新鮮出血例
- 5) コントロール不能な感染症を有する症例 (但し, C型ウイルス性肝炎は許容する)。
- 6) 重篤な合併症 (腸管麻痺, 腸閉塞, 間質性肺炎, 肺線維症, コントロール困難な糖尿病, 心不全, 腎不全, 肝硬変, 肝不全) を有する症例
- 7) 重症の精神障害のある症例
- 8) 妊婦もしくは妊娠している可能性のある症例および授乳婦
- 9) 呼吸困難を伴うヨード造影剤アレルギーの既往を有する症例
- 10) 造影 CT あるいは血管造影で肝動脈の閉塞が見られる。(原則として登録前の造影 CT で判定するが, 判定困難な場合は血管造影 (リザーバー DSA も含む) で判定する。
- 11) UGT1A1 における2つの遺伝子多型 (UGT1A1\*6, UGT1A1\*28) をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ症例
- 12) その他担当医が本試験の対象に不適当と判断した症例

## 方 法

### 1. 試験治療の定義

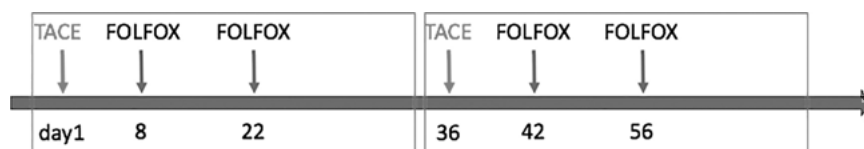
本試験における試験治療は、全身化学療法の用法、用量は固定し、肝動脈化学塞栓療法におけるビーズに含浸させるイリノテカンの用量を増加するものとする。内容は以下の通りとする。

### 2. 治療方法

肝動脈化学塞栓療法（TACE）：肝転移病巣を対象にイリノテカンを含浸させたビーズを肝動脈内に投与する。投与終了は、microsphere 1V を全量投与した時点あるいは肝動脈が停滞した時点とする。TACE を5週間毎、FOLFOX 療法による全身化学療法を2週間毎に投与する（表1）。5週間を1クールとして、3クール施行する。5週を1コースとして、3コース行う。5FUの投与量は50mg 単位で切り捨てる。

表1 治療スケジュール

TACE を5週間毎、FOLFOX 療法による全身化学療法を2週間毎に投与する。  
5週間を1クールとして、3クール施行する。



### 3. 予定登録症例数

予定登録症例数は9名とし、登録期間1年、追跡期間1年、総研究期間2年と設定した。

### 4. TACEにおける最大耐用量（MTD）の推定および推奨用量（RD）の決定手順

レベル1から開始する。各レベルにおいてまず3例に投与し、1例もDLTが認められない場合は、次のレベルへ進む。3例中1例にDLTが認められた場合は、同レベルで3例追加し、6例中のDLT発現が2例以下の場合には、次のレベルへ進む。3例中2例あるいは6例中3例以上にDLTが発現した場合には、その投与量を最大耐容量（MTD：Maximum Tolerated Dose）とする。但し、レベル1で3例中2例あるいは6例中3例以上にDLTが発現した場合はレベル（-1）に進む。レベル（-1）でDLTが確認された場合は本試験を中止する。また、DLT発現の判定は、プロトコル治療完了例のみを対象に行い、プロトコル治療中止例では判定しないものとする。

Level - 1 : X = 50mg/1V (2 ml)

Level 1 : X = 100mg/1V (2 ml)

Level 2 : X = 150mg/1V (2 ml)

Level 3 : X = 200mg/1V (2 ml)

### 5. TACEにおける用量制限毒性（DLT）規準（表2）

表2 DLT基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4日間持続する Grade 4 の好中球減少（<math>500/\text{mm}^3</math>）。</li> <li>• Grade 4 の血小板減少（<math>25,000/\text{mm}^3</math>）。</li> <li>• AST/ALT 上昇 Grade 4 が1週間以上続く。</li> <li>• T.Bil が<math>5.0\text{mg}/\text{dL}</math> を超える。</li> <li>• IVR, 内視鏡的処置または外科的処置を要する肝膿瘍・胆管炎。</li> <li>• Grade 3 以上の非血液毒性</li> </ul>
（但し、PD によるもの、疲労・発熱・悪心・嘔吐・疼痛、及び脱毛は除く）
• TACE に起因せず、FOLFOX に伴う毒性と判断された場合は、DLT とせず、FOLFOX を減量して次コースへ以降する）。

1 回目の FOLFOX 療法の開始基準を満たさず、FOLFOX 療法に移行しなかった場合。

DLT 観察期間は 1 コース（2 コース開始前日まで）とし、下記の DLT 規準に該当した場合を DLT とする。ただし、下記に該当しても、毒性と治療との因果関係が否定できる場合は DLT とは判断しない。また、RD の決定は、2 コース以降の重篤な有害事象も参考とし総合的に判断する。DLT が発生しても、「プロトコール治療中止の規準」に該当しない限りはプロトコール治療を継続する。

## 6. 治療開始規準（表 3）

表 3 初回治療開始基準

白血球または好中球	≥ 3,000/mm <sup>3</sup> または1,500/mm <sup>3</sup>
血小板	≥ 75,000/mm <sup>3</sup>
T.Bil	≤ 2.5mg/dL
AST	≤ 施設基準値上限の 5 倍
ALT	≤ 施設基準値上限の 5 倍
Cre	≤ 1.2mg/dL

### 1) 初回肝動脈化学塞栓療法開始規準

プロトコール治療開始前14日以内（14日以内に複数計測されているときには投与開始日に近い日の値を採用する）に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、肝動脈化学塞栓療法を施行する。いずれか1つでも満たさない場合は、治療開始を延期し、治療開始基準を満たしたことを確認してから、肝動脈化学塞栓療法を施行する。

### 2) FOLFOX 療法開始基準および2回目以降の肝動脈化学塞栓療法の治療開始規準（表 4）

表 4 2回目以降の治療開始基準

① 白血球数または好中球	≥ 2,500/mm <sup>3</sup> または1,200mm <sup>3</sup>
② 血小板	≥ 5.0×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
③ T.Bil	≤ 2.5mg/dL
④ AST(GOT)	≤ 施設基準値上限の 5 倍
⑤ ALT(GPT)	≤ 施設基準値上限の 5 倍
⑥ Cre	≤ 1.5mg/dL
⑦ 感染を疑わせる38℃以上の発熱がない	
⑧ 担当医が投与不可能と判断する有害事象を認めない	

## 7. 肝動注化学塞栓療法の方法

Seldinger 法を用いて、経カテーテル的に肝転移巣に対してイリノテカン含浸ビーズを肝動脈内に投与する。マイクロカテーテルを用いてできるだけ選択的に（少なくとも区域枝レベルよりも末梢で）薬剤を投与する。手技の終了ポイントは、血流が停滞する（2～5拍動で造影剤が消失する程度）、あるいは、1V をすべて使用した時点とする。

胆嚢動脈は spare し、消化管など肝外の栄養血管が存在した場合は、適宜血流改変は施行してもよい。肝外からの栄養血管が見つかった場合は、ゼラチンなどの bland-TAE の追加は許容する。また、ビーズを 1V 使用後に血洞が出現した場合は、主治医の判断で bland-TAE の追加は許容する。

## 8. 試験治療の中止規準（表 5）

表 5 試験中止基準

① 次コース投与開始予定日より14日目までに投与を開始できなかった場合
② 肝動注化学塞栓療法のレベル-1よりも、さらなる減量が必要となった場合
③ Grade 4 の非血液毒性が発現した場合
④ 被験者が死亡した場合
⑤ その他、担当医師等が中止を必要と判断した場合

いずれかに該当した場合、試験治療を中止する。

## 9. 試験期間および観察期間中の検査と評価

本試験は、肝動脈化学塞栓療法開始後の原病増悪による終了、もしくは他の理由による治療中止までが試験治療期間となる。観察期間を試験治療の最終コース開始から5週間までとし、これらの期間中は以下の項目について検査・観察を行う。

### 1) 腫瘍評価

評価病変は、コース毎に胸腹部CTにより評価を行う。増悪を疑わせる症状出現時は随時、CTまたはMRI等の検査を行う。画像診断、あるいは臨床診断による増悪の有無を評価し報告する。

### 2) 全身状態、自他覚症状

全身化学療法中は2週に1回以上、肝動脈化学塞栓療法中は1コースに最低1回、検査・観察を行う。コース間隔が2週以上に延期される場合でも、最低2週間に1回の評価を行う。

全身状態：PS (ECOG), 体重 (体重のみ月1回)

自他覚症状 (CTCAEv4.0の Short Name)

- 消化管：悪心，嘔吐，食欲不振，下痢，便秘，粘膜炎（診察所見）－口腔，粘膜炎（機能／症状）－口腔
- 感染：G 3－4の好中球減少を伴う感染（感染巣不明）  
G 3－4の好中球減少を伴う感染（臨床的に確認）－ {すべて}  
G 0－2の好中球減少を伴う感染－ {すべて}
- 神経：神経障害：運動性，神経障害：感覚性
- 全身症状：疲労，発熱（G 3以上の好中球減少なし）
- アレルギー／免疫：アレルギー反応
- 皮膚科／皮膚：皮疹，色素沈着，脱毛
- 肺・上気道：肺臓炎
- その他

### 3) 臨床検査

以下の項目について2週間に1回以上検査する。なお、次コース投与開始日の前日または当日投与前は必須とする。特に、Grade 4の白血球減少または好中球減少が認められた場合には、その持続期間が確認できるように実施する。

血液検査：白血球数，好中球数，血小板数，ヘモグロビン

血液生化学：アルブミン，総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH，クレアチニン，ナトリウム，カリウム，CRP

腫瘍マーカー：CEA（4週間に1回）

## 10. 追跡期間中の観察，検査，評価項目

追跡期間とは、観察期間（試験治療の最終コース開始から5週間まで）終了後の期間をさし、最終登録症例の登録日から1年までとする。症例が死亡した場合、その時点をもって追跡を終了とする。原病の増悪が認められ臨床試験を終了した症例も、それ以外の理由（有害事象や被験者希望）により臨床試験を中止した症例も、追跡の対象となる。

### 1) 画像検査，自他覚症状，臨床検査

原則として追跡調査としては規定しない。

### 2) 再発情報，予後情報

原病の増悪以外の理由で臨床試験を中止した症例に関しては、増悪の有無（増悪確認日，部位）を調査する。全症例に関して、後治療の有無（薬剤名，治療開始日），死亡日または最終生存確認日，死亡例では死因を調査する。

## 11. 有効性、安全性の評価

### 安全性の評価

#### 1) 有害事象の定義

有害事象とは、治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候（臨床検査値の異常も含む）、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係を問わない。

有害事象の評価は、有害事象共通規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (CTCAEv4.0) を用いて grading する。本試験では、CTCAEv4.0 による grading で、試験登録前に比べて Grade が 1 以上悪化したものを有害事象とする。「13.2. 試験期間および観察期間中の検査と評価」で規定した自他覚症状と臨床検査項目については、有害事象か否かに関わらず、コース毎の最悪 Grade または最悪値を報告する。その他の事象については、Grade 2 以上の有害事象のみ報告する。

### 有効性の評価

#### 1) 無増悪期間 Time to progression

登録日を起算日とし、増悪が最初に確認された日、までの期間とする。本項目での「増悪」とは「画像上の増悪」と画像診断によらない「臨床的増悪 (Clinical PD)」の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。増悪が確認されなかった患者は打ち切りとする。

#### 2) 全生存期間 Overall survival

プロトコル治療開始日から、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日を持って打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた日をもって打ち切りとする。

#### 3) 奏効割合 Response rate

測定可能病変を有するプロトコルに適合した対象集団のうち、治療において「13.2.9 最良総合効果」が CR, PR のいずれかである患者の割合を奏効率とする。RECIST criteria ver 1.1 と mRECIST を使用する。

### 腫瘍縮小の効果判定

#### 効果判定

本試験において、主たる効果判定は RECISTver 1.1 および Modified RECIST を用いる。

### 標的病変の効果判定規準 (Modified RECIST, RECISTver 1.1 共通)

- CR (complete response) : 完全奏効  
すべての標的病変の消失。
- PR (partial response) : 部分奏効  
標的病変の最長径和がベースライン最長径和に比し30%以上減少。
- PD (progressive disease) : 進行  
標的病変の最長径和が、それまでのもっとも小さい最長径和に比して20%以上増加 (再発を含む)。
- SD (stable disease) : 安定  
PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない。
- NE (not evaluable) : 評価不能  
非標的病変の効果判定規準 (Modified RECIST, RECISTver 1.1 共通)
- CR (complete response) : 完全奏効  
すべての非標的病変が消失かつ、腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II) が正常化 (施設基準)。
- IR/SD (incomplete response/stable disease) : 不完全奏効/安定

1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカーが施設正常値上限を越える。

- PD (progressive disease) : 進行  
非標的病変の明らかな増悪
- NE (not evaluable) : 評価不能  
何らかの理由で検査が行えない場合, または CR, IR/SD, PD いずれとも判定できない場合

### 現在の進捗状況

本年9月に倫理委員会の承認を受け, 症例登録を開始した。現在症例集積中である。

### 考 按

本研究では, 両葉多発大腸癌肝転移症例を対象として, FOLFOX 療法併用イリノテカン溶出性ビーズを用いた肝動脈塞栓療法 (DEB-TACE) の安全性を検証することを目的とし, 今後の進行大腸癌肝転移に対する新規治療法の基盤となる研究としていきたいと考えている。近年, 大腸癌肝転移切除後の予後は改善している。しかしながら, 両葉多発症例の予後は改善しているとは言い難い。我々は, 4カ所以上の大腸癌肝転移切除例の検討から, 周術期化学療法を行っても, 明らかな予後改善効果は認められないことを報告してきた。さらなる予後改善のためには新規治療法の開発が望まれる。近年, 欧米では, 大腸癌肝転移に対するイリノテカン含浸ビーズ (drug eluting bead irinotecan : DEBIRI) を使用した肝動脈化学塞栓療法 (TACE) 大腸癌の安全性, 有効性が多数報告されている<sup>2)-9)</sup>。Martin ら<sup>3)</sup>は, 切除不能な肝転移がある患者に対し, FOLFOX+ベバシズマブの投与と, DEBIRI を併用する第Ⅲ相試験を施行し, 安全性と高い奏効率を報告している。治療継続期間に差は認めず (10 vs. 9 cycles), グレード3/4の有害事象にも違いは認めなかった (54 vs. 46%)。Response rate は DEBIRI 群で有意に良好であり (2ヶ月: 78 vs. 54% p=0.02, 4ヶ月: 95 vs. 70% p=0.03), ダウンステージングにより切除可能となった割合は, DEBIRI 群35%, FOLFOX+ベバシズマブ群16%と, 有意に DEBIRI 群で多く認められた (p=0.05)。以上の背景から, 上記の臨床試験を立案した。現在症例集積中であり, 早期に9例の登録と行いたいと考えている。本研究により安全性が検証されれば, 第Ⅱ相試験を施行していく予定としている。本研究の安全性, 有効性が証明されれば大腸癌肝転移治療において新たな治療オプションになりゆく可能性もあると思われる。

### おわりに

今回, 両葉多発大腸癌肝転移に対する新規治療として, FOLFOX 療法併用イリノテカン溶出性ビーズを用いた肝動脈塞栓療法 (DEB-TACE) の第Ⅰ相試験を計画し登録を開始している。現在, 本治療法は安全性を検証すべく継続中である。今後, さらなるデータの蓄積を重ねていく所存である。

### 謝 辞

本臨床研究にご理解頂き, ご支援頂いたがん集学的治療研究財団の皆様にご感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) Hokuto D, Nomi T, Yamato I, et al: The prognosis of liver resection for patients with four or more colorectal liver metastases has not improved in the era of modern chemotherapy. *J Surg Oncol* **114** (8) : 959-65, 2016.
- 2) Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and mo-

- lecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* **20**; **24**(9) : 1395–403, 2006.
- 3) Martin RC 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* **15**; **121**(20) : 3649–58, 2015.
  - 4) Martin RC, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* **18**(1) : 192–8, 2011 Jan.
  - 5) Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* **32**(4) : 1387–95, 2012.
  - 6) Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, et al. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead®, drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* **31**(12) : 4581–7, 2011.
  - 7) Czejka M, Kiss A, Koessner C, et al. Metabolic activation of irinotecan during intra-arterial chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* **31**(10) : 3573–8, 2011.
  - 8) Eichler K, Zangos S, Mack MG, et al. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int J Oncol* **41**(4) : 1213–20, 2012.
  - 9) Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J Surg* **40**(5) : 1178–90, 2016.

## 上部消化管癌における microbiome の網羅的解析： 新規バイオマーカー開発を目指して

馬場 祥史\*, 澤山 浩\*, 日吉 幸晴\*, 石本 崇胤\*,  
岩槻 政晃\*, 宮本 裕士\*, 吉田 直矢\*, 馬場 秀夫\*

**要旨** Fusobacterium は主に口腔内に生息する microbiome の一種で、歯周病の原因菌である。近年、Fusobacterium が大腸癌組織で正常組織に比べ多く生息し、大腸癌の発癌・浸潤へ関与することが報告された。今回、食道癌325症例の Fusobacterium nucleatum の DNA 量を定量リアルタイム PCR 法にて測定し、食道癌生検サンプルを用いた Agilent Miro Array による KEGG pathway 解析を行った。食道癌部では、非癌部よりも有意に Fusobacterium nucleatum の発現量が高値であった。Fusobacterium nucleatum 陽性群は、陰性群に比べて有意に癌特異的生存期間が短く、全生存率に関しても同様の結果が得られた。Microarray データの KEGG pathway 解析では Cytokine-cytokine receptor interaction が最上位の term として挙げられ、Fusobacterium nucleatum 陽性症例では CXCL8 と CCL20 などのケモカインが高発現していた。Fusobacterium nucleatum 陽性例は有意に予後不良であり、Fusobacterium nucleatum が食道癌の進展・浸潤に関与していると考えられる。その悪性度に寄与するメカニズムとして、Fusobacterium nucleatum 感染による cytokine シグナルの活性化が示唆された。

### はじめに

手術、化学療法、放射線療法、化学放射線療法などを含む集学的治療の発達にも関わらず、食道癌の予後は未だに不良である<sup>1)2)</sup>。そのため、基礎研究及び臨床研究により、分子標的療法に代表される革新的な治療法の開発が模索されている。癌における microbiome は癌治療・癌化学予防の target として非常に有望である。さらに、患者予後と関連する microbiome を同定することは、リスクに応じた治療方針決定に役立ち、また、その変化を標的とした治療法が開発された際には、対象患者選別のマーカーとして用いられることが期待される。本邦の食道癌の90%以上が扁平上皮癌であるのに対し、欧米では腺癌が70%以上を占めており、本邦と欧米では組織学的バックグラウンドが大きく異なる。そのため、食道扁平上皮癌に関する基礎研究・臨床研究は、日本が中心となってリードしていく必要がある。

microbiome とは人体に生存する微生物群とその遺伝子および代謝活性の総称である<sup>3)</sup>。人体においては、13兆のヒト細胞が130兆の細菌細胞と共存しており、また、2万のヒト遺伝子が、500万~800万の細菌遺伝子、いわゆる microbiome と共存している。microbiome は、近年、肥満、炎症性腸疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患など様々な疾患との関連が報告され、注目を集めている先端性の高い分野である。多くの環境因子、遺伝的因子、エピジェネティックな因子によって調節・変更され、その人の特有な細菌状態が形成される。microbiome の多様性は、体の部位、個人間、年齢、食事などによっても変化し、また時間的にも変化する。個人間の細菌構成の多様性は驚くほど大きい、それが宿主に同じような作用を及ぼす(表現型模写)ということも分かっている。つまり、microbiome は後天的に変化させるものであり、疾患治療のターゲットとしてもきわめて有望である。

Fusobacterium nucleatum (嫌気性のグラム陰性菌) は主に口腔内に生息する腸内細菌の一つである。一般的には歯周病の原因菌として知られているが、近年、Fusobacterium nucleatum が大腸癌の発育や進展に関与していることが報告されている。大腸癌臨床検体を用いた研究では、大腸癌症例の52%で Fusobacterium 属が検出され、マイクロサテライト不安定性 (MSI) などの分子異常に関連していると報告されている。また、①大腸癌組織中の Fusobacterium nucleatum DNA 量が多い症例は腫瘍中 T 細胞数が少



ないこと<sup>4)</sup>、②大腸癌組織中の *Fusobacterium nucleatum* DNA 量が多い症例は予後不良であること<sup>5)</sup>、③大腸癌組織中の *Fusobacterium nucleatum* DNA 量が盲腸から S 状結腸にかけて linearly に減少すること<sup>6)</sup>、などが明らかになっている。さらには、近年、*Fusobacterium nucleatum* が大腸癌細胞の Toll 様受容体 (TLR4) とマイクロ RNA (miRNA-18a と miRNA-4802) を調節し、オートファジーを促進することによって、抗がん剤 (オキサリプラチンあるいは 5-フルオロウラシル) によるアポトーシス (細胞死) を阻害することが報告されている<sup>7)</sup>。

しかし、*Fusobacterium nucleatum* が他の消化器癌の組織内に存在するのか、どのように癌に影響を与えるのか不明な部分が多い。本研究の目的は、①消化器癌における *Fusobacterium nucleatum* の存在を解析すること、②食道癌における *Fusobacterium nucleatum* と予後との関係を明らかにすることである。

## 方 法

I. 食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、肝細胞癌の各20例のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックの癌部および非癌部組織より DNA を抽出した。DNA 抽出には、QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA) を使用した。次に、リアルタイム PCR 法を用いてそれぞれの組織内の *Fusobacterium nucleatum* の DNA 量を測定した。Reference としては human gene *SLCO2A1* を使用し、各プライマーは下記のとおりである。

*F. nucleatum* forward primer, 5'-TGGTGTTCATTCTTCCAAAAATATCA-3';

*F. nucleatum* reverse primer, 5'-AGATCAAGAAGGACAAGTTGCTGAA-3';

*F. nucleatum* FAM probe, 5'-ACTTTAACTCTACCATGTTCA-3';

*SLCO2A1* forward primer, 5'-ATCCCCAAAGCACCTGGTTT-3';

*SLCO2A1* reverse primer, 5'-AGAGGCCAAGATAGTCCTGGTAA-3';

*SLCO2A1* VIC probe, 5'-CCATCCATGTCCTCATCTC-3

II. 2005年4月から2013年6月までに熊本大学医学部附属病院にて外科的切除が施行された食道癌325例を対象として癌組織内の *Fusobacterium nucleatum* の DNA を測定し、臨床病理学的因子との関連を検証した。300例 (92%) が扁平上皮癌、12例 (3.7%) が腺癌、13例 (4.0%) が他の組織型であった。117例に対して術前化学療法が施行されており、73例が化学療法 (シスプラチン, 5-FU 併用 セタキセル), 44例が化学放射線療法であった。

III. マイクロアレイデータの Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway 解析を行い、食道癌の *Fusobacterium nucleatum* 陽性症例における変動遺伝子を同定した。食道癌10例の生検サンプルから RNeasy Mini Kit (Qiagen) を用いて Total RNA を抽出した。マイクロアレイ解析は、SurePrint G3 Human GE Microarray 8x60K Ver. 2.0 (Agilent Technologies) を用いて施行した。

## 成 績

I. 食道、胃および大腸癌組織における *Fusobacterium nucleatum* の検出率はそれぞれ20% (4/20例), 10% (2/20例), 45% (9/20例) であった。非癌部では、食道癌と大腸癌からは *Fusobacterium nucleatum* がそれぞれ5% (1例), 40% (8例) 検出されたが、胃癌の非癌部からは検出されなかった。肝臓癌および膵臓癌では癌部・非癌部のいずれからも *Fusobacterium nucleatum* は1例も検出されなかった (表1)。

食道癌において、高率に *Fusobacterium nucleatum* が検出されたため、食道癌に関して重点的に検討を進めることとした。食道癌の癌組織の中で、*Fusobacterium nucleatum* の DNA は腫瘍の深部よりも主に表層部において検出された。60例の食道癌症例において、癌部での *Fusobacterium nucleatum* の発現は非癌部と比較して有意に高かった ( $P = 0.021$ ; 図1)。

表1 消化器癌における *Fusobacterium nucleatum* 発現率

癌種	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
	癌部	非癌部
食道癌	20% (4/20)	5% (1/20)
胃癌	10% (2/20)	0%
大腸癌	45% (9/20)	40% (8/20)
肝細胞癌	0%	0%
膵癌	0%	0%

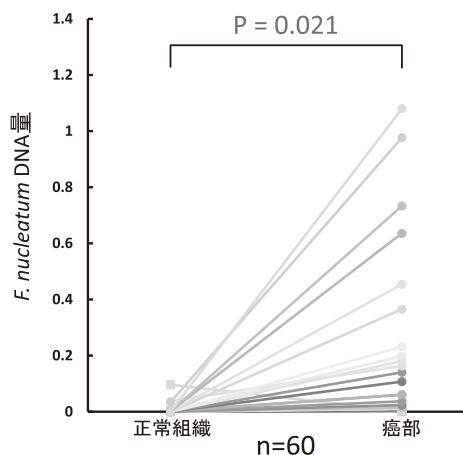


図1 *Fusobacterium nucleatum* は食道癌組織で高発現している

II. 食道癌325例中74例 (23%) で *Fusobacterium nucleatum* の DNA が検出された。癌部における *Fusobacterium nucleatum* 発現量は  $0.30 \times 10^{-3} - 2819 \times 10^{-3}$  (中央値  $23.1 \times 10^{-3}$ ) であった。  
*Fusobacterium nucleatum* 発現はステージ (p = 0.016), T 因子 (P < 0.01), N 因子 (P = 0.039) と関連を認めたが, 性別, 年齢, performance status, 喫煙歴, 飲酒歴, 組織型, 腫瘍の局在, 術前治療の有無との関連は認めなかった (表2)。

表2 *Fusobacterium nucleatum* 発現と臨床病理学的因子

臨床病理学的因子	全症例 N	腫瘍内 <i>F. nucleatum</i>		P 値
		陰性	陽性	
症例数	325	251	74	
年齢	65.9 ± 9.2	65.6 ± 9.5	66.7 ± 8.0	0.52
性別				1.0
男性	287	221	66	
女性	38	30	8	
喫煙歴				0.86
あり	271	210	61	
なし	54	41	13	
飲酒歴				0.72
あり	274	210	64	
なし	51	41	10	
併存症				0.48
あり	223	175	48	
なし	102	76	26	
腫瘍部位				0.16
頸部-胸部上部食道	54	46	8	
胸部中部-腹部食道	271	205	66	
組織型				0.64
扁平上皮癌	300	230	70	
腺癌	12	10	2	
その他	13	11	2	
進行度				0.016
I	155	131	24	
II	42	32	10	
III	118	82	36	
IV	10	6	4	
術前治療				0.053
あり	117	83	34	
なし	208	168	40	

Fusobacterium nucleatum 陽性群は、陰性群に比べて癌特異的生存期間が有意に不良であった (log rank  $P = 0.039$ , 単変量ハザード比 2.01; 95%信頼区間 1.22–3.23,  $P = 0.0068$ ; 図2)。多変量解析においても、Fusobacterium nucleatum が独立した予後因子でありことが確認された (多変量ハザード比 1.78; 95%信頼区間 1.06–2.94,  $P = 0.031$ )。また、Fusobacterium nucleatum が予後に与える影響は、他の臨床病理学的因子の影響を受けないことが確認された (all  $p$  for interaction  $> 0.09$ )。

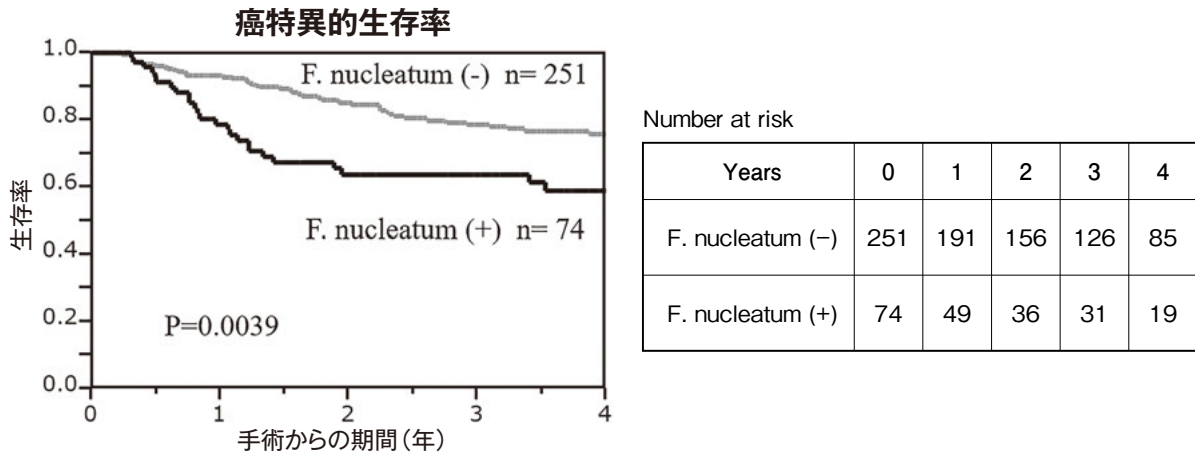


図2 Fusobacterium nucleatum 陽性症例は予後不良である

Ⅲ. KEGG pathway 解析では、“cytokine–cytokine receptor interaction.” に含まれる遺伝子群が Fusobacterium nucleatum 陽性患者で最も変動していた (false discovery rate  $< 0.001$ , fold enrichment  $> 1.95$ ; 図3)。その中でもケモカインの一つである CCL20 の発現量が増加していた (表3)。そこで、私達は、Fusobacterium nucleatum がケモカイン CCL20 の活性化を介して食道癌の悪性度獲得に寄与するという仮説をたて、CCL20 の免疫染色を行い検証することとした。免疫染色は、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを用いて行い、抗体は rabbit monoclonal antibody CCL20 (ab9829; Abcam, Cambridge, UK) を使用した。Fusobacterium nucleatum 陽性群で有意に CCL20 発現量が有意に増加していることが確認され (図4)、Fusobacterium nucleatum が CCL の発現に影響を及ぼしていることが示唆された。

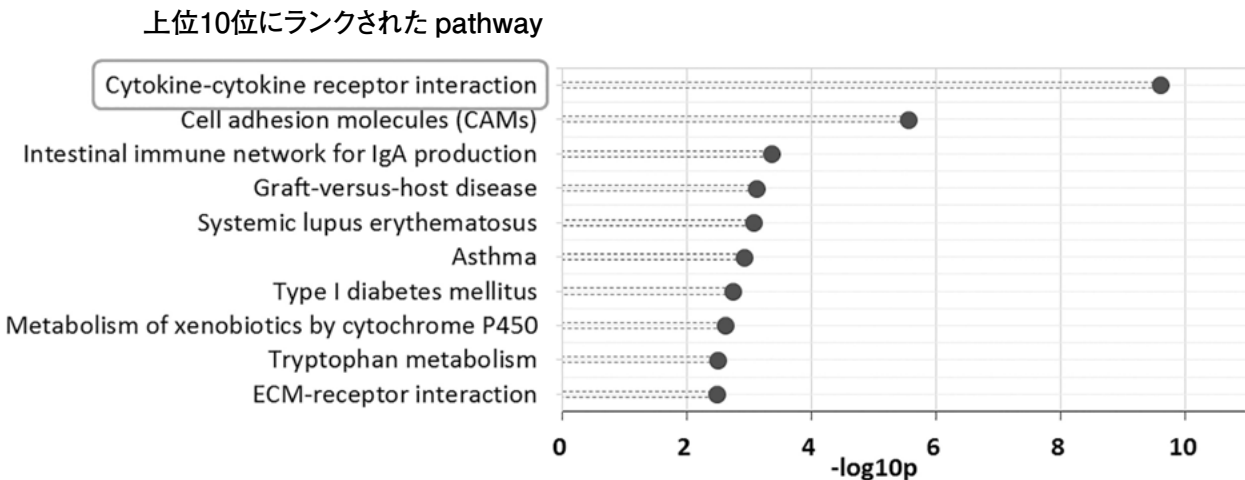
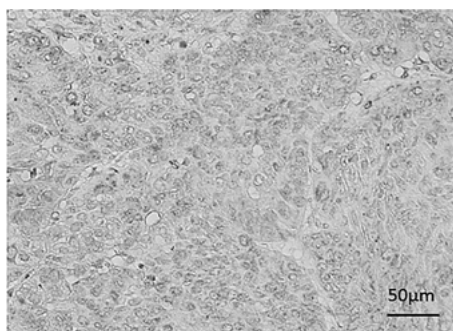


図3 Fusobacterium nucleatum 陽性例で変動した KEGG pathway

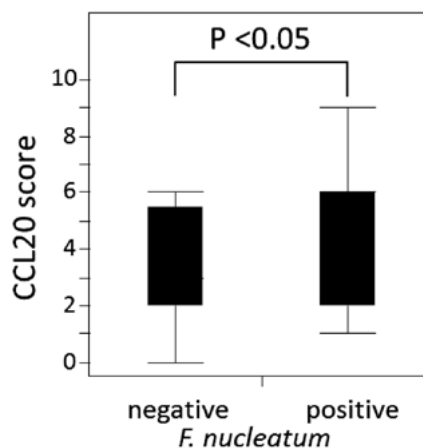
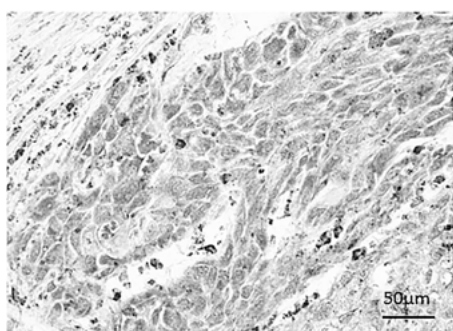
表3 ケモカインの中でも特に CCL20 が最も変動していた

*Fold Change	Locus linK ID	Gene symbol	Gene name
12.8	6364	CCL20	chemokine (C-C motif) ligand 20
12.6	5473	PPBP (CXCL7)	pro-platelet basic protein (chemokine (C-X-C motif) ligand 7)
8.8	3576	CXCL8 (IL-8)	chemokine (C-X-C motif) ligand 8
8.4	10344	CCL26	chemokine (C-C motif) ligand 26
4.1	57007	ACKR3	atypical chemokine receptor 3
3.7	2921	CXCL3	chemokine (C-X-C motif) ligand 3
2.7	1237	CCR8	chemokine (C-C motif) receptor 8
2.3	51192	CKLF	chemokine-like factor
2.2	2920	CXCL2	chemokine (C-X-C motif) ligand 2
2.2	2919	CXCL1	chemokine (C-X-C motif) ligand 1
2.1	6352	CCL5	chemokine (C-C motif) ligand 5

CCL20 陰性



CCL20 陽性



CCL20 score : Area(0~4)×Intensity(0~3)

図4 食道癌における CCL20発現と Fusobacterium nucleatum の関係

考 按

これまで、様々な癌腫において、Fusobacterium nucleatum と予後との関連が検討されているが、統一した結論は導かれていない。美馬らは、1000例以上の大腸癌を解析し、Fusobacterium nucleatum DNA レベルが高い症例では有意に予後不良であることを報告している<sup>5)</sup>。一方では、Fusobacterium nucleatum と大腸癌の予後は関連しないという報告も散見される。これら結果の相違は、Fusobacterium nucleatum 検出法の違いや、解析対象の違いによるものかもしれない。私達は、美馬らと同様の手法で Fusobacterium nucleatum レベルを検出し、Fusobacterium nucleatum 陽性食道癌症例は有意に予後不良であることを明らかにした。Fusobacterium nucleatum が食道癌における予後予測バイオマーカーとして有用である可能性があり、今後、他のコホートを用いた検証が必要である。

Fusobacterium nucleatum が癌の進展に影響を及ぼすメカニズムについては、様々なデータ示されている。Fusobacterium nucleatum が、自らの表面に存在する FadA (Fusobacterium adhesin A) を介して腫瘍細胞の E-cadherin に結合し、直接的に  $\beta$ -catenin 系を活性化することで腸管腫瘍形成を促進することが報告されている<sup>8)</sup>。また、大腸癌組織中の Fusobacterium nucleatum の存在量と T 細胞 (CD3 陽性細胞) 数に負の関連があり、宿主免疫の抑制を介して大腸癌の進展に関与していることも明らかにされている<sup>4)</sup>。今回のマイクロアレイ解析では、Fusobacterium nucleatum 陽性食道癌組織では、炎症性サイトカインに関連する一連の遺伝子群が最も変動していることが明らかになった。サイトカインの中でも特に CCL20 や CXCL7 といったケモカインの遺伝子の量が増加しており、これらが癌の悪性度獲得に寄与している可能性が示唆される。

## おわりに

今回の研究によって、口腔内常在菌である Fusobacterium nucleatum がケモカインを介して、食道癌の発育・進展に関与している可能性が示唆されました。腸内細菌叢はプロバイオティクス (Probiotics; 人体に有益な腸内細菌叢ならびにこれらを含む食品・製品) やプレバイオティクス (Prebiotics; 腸内細菌叢のバランスを改善する作用がある物質) により後天的に変化させることができる。今後の研究において、食道癌進展における Fusobacterium nucleatum の役割がより詳細に解明されれば、がん治療の新たな創薬に繋がる可能性があると考えている。

本研究成果は、「Clinical Cancer Research」に掲載された<sup>9)</sup>。

## 文 献

- 1) Baba Y, Yoshida N, Shigaki H, et al. Prognostic Impact of Postoperative Complications in 502 Patients With Surgically Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Single-institution Study. *Ann Surg* **264**: 305–11, 2016.
- 2) Baba Y, Watanabe M, Yoshida N, et al. Radiofrequency ablation for pulmonary metastases from gastrointestinal cancers. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **20**: 99–105, 2014.
- 3) Baba Y, Iwatsuki Y, Yoshida N, et al. Review of the gut microbiome and esophageal Cancer: Pathogenesis and potential clinical implications. *Annals of Gastroenterological Surgery* **7**: 2017.
- 4) Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, et al. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* **1**: 653–61, 2015.
- 5) Mima K, Nishihara R, Qian ZR, et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* **65**: 1973–80, 2016.
- 6) Mima K, Cao Y, Chan AT, et al. Fusobacterium nucleatum in Colorectal Carcinoma Tissue According to Tumor Location. *Clin Transl Gastroenterol* **7**: e200, 2016.
- 7) Yu T, Guo F, Yu Y, et al. Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell* **170**: 548–63 e16, 2017.
- 8) Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* **14**: 195–206, 2013.
- 9) Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, et al. Human microbiome Fusobacterium nucleatum in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis. *Clin Cancer Res*: 2016.

## 研究経過報告書執筆要項

- (1) 下記の基準で論文（日本文）を作成して下さい。

要 旨	400字 × 1枚
本 文	400字 × 10枚
写真・図表	10枚以内（写真はモノクロ）
引用文献	10位

- (2) 原稿はパソコンをご使用の上、専門用語以外は当用漢字、現代かなづかい（平がな）を用い、平易明瞭に句読点は正確にお書き下さい。1枚に40字×40行とし、行間をできるだけあけてプリントアウトして下さい。また、CD-ROM、DVD-ROM等にデータを保存したものを、使用機種、ソフト名を明記の上、一緒にお送り下さい。
- (3) 薬品の商品名（欧文）は大文字、学名、一般名は小文字で記載下さい。
- (4) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位でm, cm, mm, cm<sup>2</sup>, ml, l, dl, kg, g, mgなどとして下さい。
- (5) 写真は手札型以上の大きさと鮮明であること、文字や矢印を記号する場合はトレーシングペーパーをかけた上に明記して下さい。
- (6) 原稿は原則として返却いたしません。写真、図などで返却を要するものにはその旨明記して下さい。
- (7) 文献は本文中に引用されたもののみをあげて下さい。本文中の引用箇所には肩番号を付して下さい。
- (8) 文献の書き方は次のように統一して下さい。

引用文献、著者名は3人まで記し、それ以上は「他」「et al」として下さい。

外国文献の記載形式はIndex Medicus所載に準じて下さい。

雑誌の場合→引用番号) 著者名：論文題名、雑誌名、巻数、頁数（西暦年号）

単行本の場合→引用番号) 著者名：論文題名、書名（編者名）、版、頁、発行所名、発行地、（西暦年号）

- 例 1) 田口鐵男, 古江 尚, 塚越 茂, 他：胃癌の化学療法. 癌と化学療法 **7** (12) : 109-114, 1980.
- 2) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋：肝細胞癌の早期診断法. ウィルス肝炎から肝細胞癌へ（服部 信編）, 第2版, 309-328, 癌と化学療法社, 東京, 1982.
- 3) Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, et al: Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by Actinomycetes. *J. Antibiotics* **29**:97-99, 1976.

- (9) 文頭は、はじめにではじまり、おわりにで結ぶ。
- (10) 論文は要旨－はじめに－（対象－方法－成績）－考按－おわりに－文献－表－図の説明－図の順に原稿を構成して下さい。図および表には文中に出る順番に番号を付して下さい。
- (11) 項目は次のような記号を用います。
- I. …… 1. …… 1) ……a
- (12) 原稿には表紙を付し、表題、著者名、所属、機関名、原稿枚数、図表点数を明記して下さい。

## 一般研究助成者一覧(発刊年度)

- 1981 浅野長一郎 (九州大学理学部)  
(1卷) 天木 一太 (日本大学医学部)  
加藤 哲郎 (秋田大学医学部)  
関口 守正 (東京大学医科学研究所)  
寺尾 榮夫 (東京都立駒込病院)  
野本亀久雄 (九州大学医学部)  
母里 知之 (東海大学医学部)  
吉田 修 (京都大学医学部)
- 1982 浅野長一郎 (九州大学理学部)  
(2卷) 海老名卓三郎 (東北大学医学部)  
小山 博記 (大阪府立成人病センター)  
友田 豊 (名古屋大学医学部)  
新島 端夫 (東京大学医学部)  
藤本 孟男 (愛知医科大学)  
松澤 大樹 (東北大学抗酸菌病研究所)  
三好 勇夫 (高知医科大学)
- 1983 池田 恵一 (九州大学医学部)  
(3卷) 木村 郁郎 (岡山大学医学部)  
菅原 克彦 (山梨医科大学)  
橘 武彦 (東北大学抗酸菌病研究所)  
西平 哲郎 (東北大学医学部)  
藤原 大美 (大阪大学医学部)  
三橋 重信 (久留米大学医学部)  
山本三毅夫 (九州大学生体防御医学研究所)
- 1984 大西 克尚 (九州大学医学部)  
(4卷) 折田 薫三 (岡山大学医学部)  
小磯 謙吉 (筑波大学臨床医学系)  
関根 暉彬 (国立がんセンター研究所)  
塚田 裕 (北海道大学医学部)  
原 泰寛 (国立病院九州がんセンター)  
前山 巖 (鳥取大学医学部)  
山田 一正 (名古屋大学医学部)
- 1985 犬山 征夫 (慶應義塾大学医学部)  
(5卷) 小玉 正智 (滋賀医科大学)
- 東 市郎 (北海道大学免疫科学研究所)  
太田 和雄 (愛知県がんセンター)  
須賀 昭二 (国立名古屋病院)  
高見沢裕吉 (千葉大学医学部)  
西 満正 (鹿児島大学医学部)  
棟久 龍夫 (長崎大学医学部)  
森 武貞 (大阪大学医学部)  
涌井 昭 (東北大学抗酸菌病研究所)  
井村 裕夫 (京都大学医学部)  
古賀 成昌 (鳥取大学医学部)  
志田 圭三 (群馬大学医学部)  
中西 昌美 (北海道大学医学部)  
馬場 恒男 (九州大学生体防御医学研究所)  
細川真澄男 (北海道大学医学部)  
松田 忠義 (東京都立駒込病院)
- 石引 久弥 (慶應義塾大学医学部)  
桑野 信彦 (大分医科大学)  
高久 史磨 (東京大学医学部)  
螺良 英郎 (徳島大学医学部)  
野村 雍夫 (国立病院九州がんセンター)  
前田 浩 (熊本大学医学部)  
谷内 昭 (札幌医科大学)
- 小野寺時夫 (東京都立駒込病院)  
藏本 淳 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
杉町 圭蔵 (九州大学医学部)  
高月 清 (熊本大学医学部)  
鶴尾 隆 (癌研・癌化学療法センター)  
福西 亮 (愛媛大学医学部)  
水落 次男 (東京大学医科学研究所)
- 北村 幸彦 (大阪大学医学部附属癌研究施設)  
小林 利次 (産業医科大学)

- 1985 佐々木琢磨 (国立がんセンター)  
 (5卷) 田中 正夫 (国立名古屋病院血液病センター)  
 中村 徹 (福井医科大学)  
 原 耕平 (長崎大学医学部)  
 藤田 昌英 (大阪大学微生物病研究所)  
 松谷 雅生 (東京都立駒込病院)  
 吉田 孝人 (浜松医科大学)
- 1986 内野 治人 (京都大学医学部)  
 (6卷) 岡部 哲郎 (東京大学医学部)  
 狩野 恭一 (東京大学医科学研究所)  
 久保田哲朗 (慶應義塾大学医学部)  
 坂井 保信 (東京都立駒込病院)  
 曾根 三郎 (徳島大学医学部)  
 田中 敬正 (関西医科大学)  
 橋本 省三 (慶應義塾大学医学部)  
 浜岡 利之 (大阪大学医学部附属腫瘍研究施設)
- 1987 市橋 秀仁 (藤田学園保健衛生大学医学部)  
 (7卷) 奥村 康 (順天堂大学医学部)  
 勝沼 信彦 (徳島大学酵素科学研究センター)  
 金沢 浩二 (新潟大学医学部)  
 佐藤 周子 (愛知県がんセンター)  
 高本 滋 (東京都立駒込病院)  
 中村 仁信 (大阪大学微生物病研究所)  
 松本 圭史 (大阪大学医学部)  
 山口 豊 (千葉大学医学部肺癌研究施設)
- 1988 秋山 伸一 (鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設)  
 (8卷) 阿部 達生 (京都府立医科大学)  
 上田 政和 (慶應義塾大学医学部)  
 小川 恭弘 (高知医科大学)  
 神奈木玲児 (京都大学医学部)  
 今 充 (弘前大学医学部)  
 笹月 健彦 (九州大学生体防御医学研究所)  
 徳永 徹 (国立予防衛生研究所)  
 馬場 正三 (浜松医科大学)
- 1989 阿曾 佳郎 (東京大学医学部)  
 (9卷) 今井 浩三 (札幌医科大学)
- 仙道富士郎 (山形大学医学部)  
 鳥巢 要道 (九州大学医学部)  
 新本 稔 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
 原田 実根 (金沢大学医学部)  
 穂積 本男 (埼玉県立がんセンター研究所)  
 御厨 修一 (国立病院医療センター)
- 大野 竜三 (名古屋大学医学部)  
 片野 建之 (癌研・癌化学療法センター)  
 木村 元喜 (九州大学生体防御医学研究所)  
 熊本 悦明 (札幌医科大学)  
 珠玖 洋 (長崎大学医学部)  
 田中 信男 (東京大学応用微生物研究所)  
 西田 輝夫 (近畿大学医学部)  
 羽生富士夫 (東京女子医科大学消化器病センター)  
 前田 迪郎 (鳥取大学医学部)  
 大森 弘之 (岡山大学医学部)  
 小黒 昌夫 (千葉県がんセンター)  
 加藤 四郎 (大阪大学微生物病研究所)  
 坂本 純一 (愛知県がんセンター)  
 鈴木 磨郎 (東北大学抗酸菌病研究所)  
 峠 哲哉 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
 正岡 徹 (大阪府立成人病センター)  
 宮崎 保 (北海道大学医学部)  
 吉田 奎介 (新潟大学医学部)  
 浅野 茂隆 (東京大学医科学研究所)  
 今岡 真義 (大阪府立成人病センター)  
 江藤 澄哉 (産業医科大学)  
 鎌田 七男 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
 小山 研二 (秋田大学医学部)  
 斎藤 正男 (東京大学医学部)  
 谷川 允彦 (福井医科大学)  
 富永 健 (東京都立駒込病院)  
 平野 正美 (藤田学園保健衛生大学医学部)  
 石川 哮 (熊本大学医学部)  
 岩永 剛 (大阪府立成人病センター)



- 1989 上田 龍三 (愛知県がんセンター研究所) 太田 康幸 (愛媛大学医学部)  
 (9卷) 岡田 秀親 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所) 小川 道雄 (大阪大学医学部)  
 掛川 暉夫 (久留米大学医学部) 加藤 知行 (愛知県がんセンター)  
 金子 明博 (国立がんセンター病院) 齊藤 博 (埼玉医科大学総合医療センター)  
 澤木 修二 (横浜市立大学医学部) 高上 洋一 (徳島大学医学部)  
 中村 治 (東京都立駒込病院) 藤本 重義 (高知医科大学)  
 町田喜久雄 (埼玉医科大学総合医療センター) 松野 正紀 (東北大学医学部)
- 1990 荒井 保明 (愛知県がんセンター) 宮本 幸男 (群馬大学医学部)  
 (10卷) 入野 昭三 (香川医科大学) 遠藤 光夫 (東京医科歯科大学医学部附属病院)  
 小倉 剛 (徳島大学医学部) 菅 典道 (京都大学医学部附属病院)  
 木谷 照夫 (大阪大学微生物病研究所) 池田 昌弘 (順天堂大学医学部)  
 島津 久明 (鹿児島大学医学部) 田中 隆一 (新潟大学脳研究所)  
 土橋 一慶 (帝京大学医学部) 中島 泉 (名古屋大学医学部)  
 新津洋司郎 (札幌医科大学) 西村 泰治 (九州大学生体防御医学研究所)  
 垣生 園子 (東海大学医学部) 原 信之 (国立病院九州がんセンター)  
 藤本 孟男 (愛知医科大学) 前原 喜彦 (九州大学医学部)  
 水谷 修紀 (国立小児医療研究センター)
- 1991 秋吉 毅 (九州大学生体防御医学研究所) 安藤 俊夫 (愛知県がんセンター研究所)  
 (11卷) 小川 秋實 (信州大学医学部) 小熊 信夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
 小越 章平 (高知医科大学) 加藤 洋 (癌研・癌研究所)  
 木村幸三郎 (東京医科大学) 河野 公俊 (大分医科大学)  
 佐治 重豊 (岐阜大学医学部) 鈴木 徹 (山口大学医学部)  
 田中 良明 (東京都立駒込病院) 平井 久丸 (東京大学医学部)  
 藤永 蕙 (札幌医科大学附属がん研究所) 真崎 規江 (大阪府立成人病センター)  
 麦島 秀雄 (日本大学医学部) 山内 晶司 (名古屋大学医学部)  
 山口 俊晴 (京都府立医科大学) 由良 二郎 (名古屋市立大学医学部)
- 1992 赤沢 修吾 (埼玉県立がんセンター) 秋根 康之 (国立がんセンター中央病院)  
 (12卷) 貝原 信明 (鳥取大学医学部) 兼松 隆之 (長崎大学医学部)  
 河村 栄二 (北里研究所病院) 菊池 潔 (財慶がんセンター)  
 木本 安彦 (大阪大学微生物病研究所附属病院) 葛巻 暹 (北海道大学医学部附属癌研究施設)  
 琴浦 良彦 (京都大学医学部) 斎藤 貴生 (大分医科大学)  
 澤武 紀雄 (金沢大学がん研究所) 設楽 信行 (東京都立駒込病院)  
 柴田 昭 (新潟大学医学部) 土井 修 (大阪府立成人病センター)  
 奈良 信雄 (東京医科歯科大学医学部) 西村 孝司 (東海大学医学部)  
 山下 純宏 (金沢大学医学部) 吉開 泰信 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
- 1993 阿部 力哉 (福島県立医科大学) 大熨 泰亮 (岡山大学医学部)

- 1993 片山 憲特 (聖マリアンナ医科大学)  
(13卷) 栗原 稔 (昭和大学附属豊洲病院)  
藪田 精昭 (京都府立医科大学)  
武市 紀年 (北海道大学医学部附属癌研究施設)  
土田 嘉昭 (東京大学医学部)  
富田 幹夫 (埼玉県立がんセンター研究所)  
濱田 洋文 (癌研・癌化学療法センター)  
平岡 真寛 (京都大学医学部)  
吉田 松年 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
- 1994 相羽 恵介 (癌研・癌化学療法センター)  
(14卷) 今村 正之 (京都大学医学部)  
折笠 精一 (東北大学医学部)  
小柳 知彦 (北海道大学医学部)  
清木 元治 (金沢大学がん研究所)  
直江 知樹 (名古屋大学医学部附属病院)  
浜口 道成 (名古屋大学医学部)  
藤本 修一 (千葉県がんセンター)  
山崎 俊樹 (島根医科大学)
- 1995 岡本 尚 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所)  
(15卷) 佐藤忠比古 (国立郡山病院)  
嶋田 紘 (横浜市立大学医学部)  
田中 公夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
花井 彩 (大阪府立成人病センター)  
磨伊 正義 (金沢大学がん研究所)  
森 茂郎 (東京大学医科学研究所)  
和氣 徳夫 (九州大学生体防御医学研究所)
- 1996 有井 滋樹 (京都大学医学研究科)  
(16卷) 伊東 恭悟 (久留米大学医学部)  
小澤 敬也 (自治医科大学血液医学研究部門)  
佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)  
杉本 芳一 (癌研・癌化学療法センター)  
多羅尾和郎 (神奈川県立がんセンター)  
三角 順一 (大分医科大学医学部)  
山脇 成人 (広島大学医学部)
- 1997 西條 長宏 (国立がんセンター研究所)  
(17卷) 瀬戸 加大 (愛知県がんセンター研究所)
- 北島 政樹 (慶應義塾大学医学部)  
小池 克郎 (癌研・癌研究所)  
高見 博 (帝京大学医学部)  
谷村 弘 (和歌山県立医科大学)  
戸井 雅和 (東京都立駒込病院)  
中村 恭一 (東京医科歯科大学医学部)  
平岡 諦 (大阪府立成人病センター)  
堀 勝義 (東北大学加齢医学研究所)
- 池田 恢 (国立がんセンター中央病院)  
岡田 全司 (九州大学生体防御医学研究所)  
菊地 浩吉 (札幌医科大学医学部)  
杉本 徹 (宮崎医科大学)  
田中 憲一 (新潟大学医学部)  
新田 泰三 (順天堂大学医学部)  
松崎 靖司 (筑波大学臨床医学系)  
柳澤 昭夫 (癌研・癌研究所)  
吉田 操 (東京都立駒込病院)  
後藤 重則 (帝京大学生物工学研究センター)  
佐藤 宏 (帝京大学医学部)  
田崎 寛 (慶應義塾大学医学部)  
中村 剛 (長崎大学医療技術短期大学部)  
藤田 潤 (京都大学大学院医学研究科)  
間野 博行 (自治医科大学医学部)  
柳川 堯 (九州大学大学院数理学研究科)
- 石川 治 (大阪府立成人病センター)  
大川 治夫 (筑波大学臨床医学系)  
酒井 正彦 (関西電力病院)  
執印 太郎 (高知医科大学)  
谷 憲三朗 (東京大学医科学研究所)  
松村 保広 (国立がんセンター中央病院)  
宮崎 澄雄 (佐賀医科大学医学部)  
吉村 昭彦 (久留米大学生命科学研究所)  
神保 孝一 (札幌医科大学)  
田中 雅夫 (九州大学医学部)

- 1997 丹後 俊郎 (国立公衆衛生院疫学部)  
(17卷) 中川原 章 (千葉県がんセンター)  
堀井 明 (東北大学大学院医学系研究科)
- 1998 小山 博史 (国立がんセンター中央病院)  
(18卷) 高後 裕 (旭川医科大学)  
巽 典之 (大阪市立大学医学部)  
名川 弘一 (東京大学医学部)  
萩原 正敏 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)  
不破 信和 (愛知県がんセンター)  
村井 勝 (慶應義塾大学医学部)  
矢守 隆夫 (癌研・癌化学療法センター)
- 1999 井上 俊彦 (大阪大学大学院)  
(19卷) 大瀧 慈 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
河上 裕 (慶應義塾大学医学部先端医学研究所)  
高山 哲治 (札幌医科大学)  
土田 正則 (新潟大学医学部)  
万代 昌紀 (京都大学医学部)  
森脇 久隆 (岐阜大学医学部)  
渡邊 武 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2000 井上 正樹 (金沢大学医学部)  
(20卷) 河野 文夫 (国立熊本病院)  
久保 敦司 (慶應義塾大学医学部)  
佐藤 博 (金沢大学がん研究所)  
中野 修治 (九州大学大学院)  
福本 学 (東北大学加齢医学研究所)  
山口 佳之 (広島大学原爆放射能医学研究所)  
吉田 知之 (東京医科大学)
- 2001 秋山 太 (癌研・癌研究所)  
(21卷) 片野 光男 (九州大学大学院)  
澤津橋基広 (佐賀医科大学)  
田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)  
辻 晃仁 (高知県立中央病院)  
野島 博 (大阪大学微生物病研究所)  
村垣 善浩 (東京女子医科大学脳神経センター)  
若杉 尋 (国立がんセンター研究所)
- 2002 秋田 弘俊 (北海道大学大学院)
- 手島 昭樹 (大阪大学医学部)  
野田 哲生 (癌研・癌研究所)  
松山 裕 (東京大学大学院医学系研究科)  
烏野 隆博 (大阪府立成人病センター)  
佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)  
中島 秀彰 (国立病院九州がんセンター)  
登 勉 (三重大学医学部)  
畠 清彦 (自治医科大学)  
前谷 俊三 (天理よろず相談所医学研究所)  
安元 公正 (産業医科大学医学部)
- 大上 研二 (東海大学医学部)  
加賀谷有行 (広島大学医学部)  
真貝 洋一 (京都大学ウイルス研究所)  
田中 淳司 (北海道大学医学部)  
野田 政樹 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)  
向田 直史 (金沢大学がん研究所)  
吉貴 達寛 (滋賀医科大学)
- 奥野 清隆 (近畿大学医学部)  
神奈木真理 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科)  
小西 文雄 (自治医科大学大宮医療センター)  
田中 紘一 (京都大学大学院)  
樋野 興夫 (癌研・癌研究所)  
松村 明 (筑波大学臨床医学系)  
吉川 秀樹 (大阪大学大学院)
- 東 俊文 (慶應義塾大学医学部)  
小林 国彦 (埼玉県立がんセンター)  
高橋 宗春 (東京大学医学部附属病院)  
玉木 長良 (北海道大学大学院)  
中島 格 (久留米大学医学部)  
松崎 彰信 (九州大学医療技術短期大学部)  
山本 博幸 (札幌医科大学)
- 遠藤 善裕 (滋賀医科大学)

- 2002 鎌野 俊紀 (順天堂大学医学部)  
(22卷) 黄 政龍 (香川医科大学)  
高橋 豊 (金沢大学がん研究所)  
平塚 正弘 (大阪府立成人病センター)
- 2003 上本 伸二 (三重大学医学部)  
(23卷) 神田 善伸 (東京大学医学部)  
河野 浩二 (山梨大学医学部)  
檜原 啓之 (大阪府立成人病センター)  
堀口 裕 (慶應義塾大学医学部)
- 2004 魚住 公治 (鹿児島大学病院)  
(24卷) 清宮 啓之 (癌研・癌化学療法センター)  
田中 文啓 (京都大学医学部)  
古谷 和久 (愛知県がんセンター)  
森 正樹 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2005 熊谷 昌明 (国立成育医療センター)  
(25卷) 國土 典宏 (東京大学医学部附属病院)  
並木 幹夫 (金沢大学医学部附属病院)  
長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院)  
林 慎一 (東北大学医学部)
- 2006 泉本 修一 (大阪大学大学院)  
(26卷) 太田 三徳 (近畿中央胸部疾患センター)  
小林 浩 (奈良県立医科大学)  
澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター)  
福岡 和也 (兵庫医科大学)
- 2007 磯本 一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)  
(27卷) 馬屋原健司 (癌研・有明病院)  
篠浦 伸禎 (東京都立駒込病院)  
高見 昭良 (金沢大学医学部附属病院)
- 2008 掛地 吉弘 (九州大学大学院)  
(28卷) 新地 洋之 (鹿児島大学大学院)  
松村 保広 (国立がんセンター東病院)  
吉崎 智一 (金沢大学大学院)
- 2009 出水みいる (九州大学病院)  
(29卷) 塚田 敬義 (岐阜大学大学院)  
長谷川 潔 (東京大学大学院)  
本田 五郎 (東京都立駒込病院)
- 小泉和三郎 (北里大学東病院)  
高橋 慶一 (東京都立駒込病院)  
戸田 正博 (慶應義塾大学医学部)
- 小野寺雅史 (筑波大学臨床医学系)  
弦間 昭彦 (日本医科大学)  
杉山 徹 (岩手医科大学医学部)  
平井 康夫 (癌研・癌研究所)
- 河野 嘉文 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)  
高山 浩一 (九州大学病院)  
中島 淳 (慶應義塾大学医学部)  
星 宣次 (山形県立中央病院)  
山本 昇 (国立がんセンター中央病院)
- 甲能 直幸 (杏林大学医学部)  
土屋 弘行 (金沢大学大学院)  
萩原 弘一 (埼玉医科大学)  
羽生 大記 (大阪市立大学大学院)  
日野 雅之 (大阪市立大学大学院)
- 井上 啓史 (高知大学医学部)  
大東 弘明 (大阪府立成人病センター)  
佐治 重衡 (東京都立駒込病院)  
竹内 聡 (神戸医療センター)  
藤井 正人 (東京医療センター)
- 上野 清伸 (大阪府立成人病センター)  
椎名秀一朗 (東京大学医学部附属病院)  
新地 洋之 (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院)  
細野 亜古 (国立がんセンター中央病院)
- 粕谷 英樹 (名古屋大学医学部)  
竹島 信宏 (癌研・有明病院)  
元雄 良治 (金沢医科大学)  
渡邊 昌彦 (北里大学医学部)  
高野 晋吾 (筑波大学大学院)
- 中森 正二 (大阪医療センター)  
服部 豊 (慶應義塾大学薬学部)  
宮田 博志 (大阪大学大学院)

- 2010 東 治人 (大阪医科大学) 石川 剛 (京都府立医科大学)  
(30卷) 庄 雅之 (奈良県立医科大学) 楯 真一 (千葉大学大学院)  
谷 眞至 (和歌山県立医科大学) 津田 浩史 (慶應義塾大学医学部)  
藤原 義之 (大阪大学大学院) 山口 和也 (岐阜大学医学部)
- 2011 江口 英利 (大阪大学大学院医学系研究科) 菊地 栄次 (慶應義塾大学医学部)  
(31卷) 堤 莊一 (群馬大学大学院医学系研究科) 藤谷 和正 (国立病院機構大阪医療センター)  
本告 正明 (大阪府立成人病センター) 宮田 康好 (長崎大学病院)  
宮田 義浩 (広島大学原爆放射線医科学研究所) 元井 冬彦 (東北大学病院)  
山下 継史 (北里大学医学部)
- 2012 浦本 秀隆 (産業医科大学) 葛西 和博 (岩手医科大学医学部)  
(32卷) 小西 毅 (がん研究会有明病院) 佐藤 康史 (札幌医科大学)  
澤木 正孝 (愛知県がんセンター中央病院) 高橋 秀典 (大阪府立成人病センター)  
谷岡 真樹 (兵庫県立がんセンター) 本間 尚子 (東京都健康長寿医療センター研究所)  
松木 絵里 (慶應義塾大学病院) 村上 英樹 (金沢大学整形外科)
- 2013 井上 啓史 (高知大学教育研究部) 沖 英次 (九州大学病院)  
(33卷) 河合 憲康 (名古屋市立大学大学院医学研究科) 北郷 実 (慶應義塾大学医学部)  
黒川 幸典 (大阪大学大学院医学系研究科) 笹田 哲朗 (久留米大学医学部)  
島崎 猛夫 (金沢医科大学総合医学研究所) 種村 匡弘 (呉医療センター・中国がんセンター)  
野尻 俊輔 (名古屋市立大学病院) 丸橋 繁 (大阪府立成人病センター)
- 2014 木下 学 (大阪府立成人病センター) 小坂 威雄 (慶應義塾大学医学部)  
(34卷) 小西 毅 (がん研究会有明病院) 末原 義之 (順天堂大学医学部)  
高橋 信 (東北大学加齢医学研究所) 谷内 恵介 (高知大学医学部附属病院)  
富田 直人 (横浜市立大学大学院医学研究科) 中前 博久 (大阪市立大学大学院医学研究科)  
南谷 泰仁 (東京大学医学部附属病院) 長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院)
- 2015 石山 博條 (北里大学医学部) 板野 理 (慶應義塾大学医学部)  
(35卷) 里井 壯平 (関西医科大学) 白石 治 (近畿大学医学部)  
高張 大亮 (がん研究会有明病院) 内藤 立暁 (静岡県立静岡がんセンター)  
西田 純幸 (大阪大学医学部附属病院) 林 洋光 (熊本大学大学院生命科学研究部)  
水島 恒和 (大阪大学大学院医学系研究科)
- 2016 伊佐山浩通 (東京大学大学院医学系研究科) 小沼 貴晶 (東京大学医科学研究所附属病院)  
(36卷) 佐伯 浩司 (九州大学大学院) 杉村啓二郎 (大阪府立成人病センター)  
瀧口 修司 (大阪大学医学系研究科) 藤阪 保仁 (大阪医科大学附属病院)  
前田 亮 (藤田保健衛生大学) 若槻 尊 (がん研究会有明病院)

がん治療のあゆみ 第37巻

平成30年 3月25日 印刷  
平成30年 3月31日 発行

非 売 品

発行人 公益財団法人  
がん集学的治療研究財団  
前 原 喜 彦

お問い合わせは下記にお願いいたします。  
〒136-0071 東京都江東区亀戸1-28-6  
タニビル3F  
電話 (03)5627-7593

印刷所 (株)糸川印刷

本書の内容の一部あるいは全部を無断で、複写機器等いかなる方法によっても複写・複製することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出版者の権利の侵害になりますので、予め小社の許諾を求めて下さい。