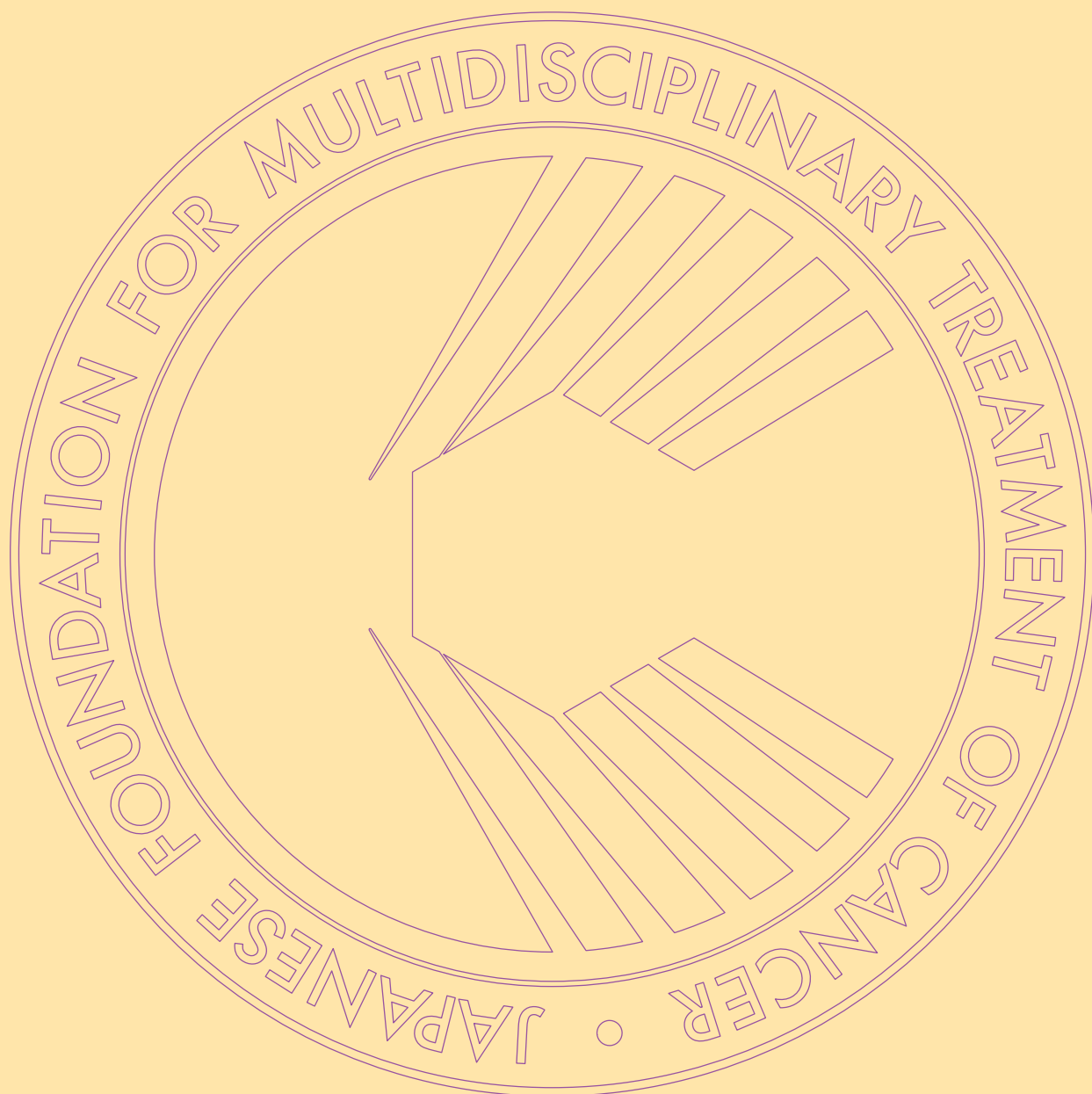


がん治療のあゆみ

2024/第44回一般研究助成



巻 頭 言

理事長 山 岸 久 一

公益財団法人がん集学的治療研究財団（以下財団）は、1980年（昭和55年）に設立され、2013年（平成25年）に内閣府から公益財団法人の認定を受け、来る2025年6月23日をもちまして創立45周年を迎える運びとなりました。

本研究助成は設立当初から継続して行っている事業であり、今まで研究事業526件に対しまして総額6億7,600万円の助成をしてまいりました。

助成対象は、臨床応用が可能となり得る「がんの集学的治療」に関する研究であり、一般研究選考委員会（現選考委員長 掛地吉弘 神戸大学大学院医学研究科 教授）において、公平・厳正に評価を行っております。選考委員会の先生方には、毎年度、公募一題一題について深い議論の上評価頂いており、敬意を表すとともに感謝申し上げる次第であります。

本日お届けしました「がん治療のあゆみ第44巻」は、2023年度受賞者の研究成果報告であります。応募件数56件（がん薬物療法部門48件、医療機器部門8件）の中から選抜された研究であります。がん薬物療法部門として1) 進行再発MSI-H大腸がん症例が免疫寛容を獲得するメカニズムの検討、2) 胃切除患者に対する運動と栄養療法の必要性の検討、3) 腋窩脂肪組織由来リンパ管内皮細胞の遺伝子発現プロファイルの検討、4) 食道癌に対する化学放射線療法の治療効果を評価する手段としてのctDNAの有用性の4演題、医療機器部門として長管骨に転移した腫瘍に対するRFAと髄内釘固定の併用の1演題が掲載されております。それぞれに非常に興味深い成果が得られていますので、ご高覧頂き、ご批判賜れば、幸甚に存じます。

昨年、当財団の運営を取り巻く環境は世界的経済不況、寄付の激減と相まって、これまでに経験のない環境となり、2024年度の研究募集が叶いませんでした。伝統ある本助成事業の維持発展に向けて更なる躍進に皆さまと力を合わせて邁進してまいりたいと考えております。本年も引き続きご指導、ご支援を賜りますよう心からお願い申し上げます。

結びに、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参加賜りましたことに心より感謝申し上げます。また、優れた研究を推進する受賞者の方々、関係された多くの方々に深謝申し上げます。

今後とも当財団へのご支援・ご指導を賜ります様、何卒宜しくお願い申し上げます。

2025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「がんの集学的治療」に関する研究を募集し、本年度は56件の非常に多数の応募をいただきました。

応募内容は、がん薬物療法部門48件、医療機器部門8件でした。

応募締め切りは毎年8月31日で、その56件全ての応募書類のコピーを事務局で集計し、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に相対的な評価を行って、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2023年10月26日に第48回一般研究選考委員会を開催いたしました。選考委員が上位から一題ずつ議論を充分に行って、そして厳正に評価を行いました。非常に甲乙つけ難いようなレベルの高い申請が集まりました。この選考委員会の議事録は、公平性及び透明性を考慮し、経緯や理由については記録して保存しております。その結果、5件の応募課題を助成対象候補として理事会に上申し、承認いただきました。

諸般の事情から2024年「一般研究発表会」は開催が見送りとなりましたが、この「がん治療のあゆみ第44巻」にて先生方の成果報告をご報告させていただきます。

助成金を受領された先生方をお願いします。

研究論文を発表される際に、どんどん論文を書いて仕上げていただきたいのですが、「がん集学的治療研究財団助成金」の補助を得たという旨を明記していただくようお願いします。先生方の業績に加わるとともに、財団からのこの助成金のがんの治療研究に役立ち、社会に貢献しているものと推察しております。本財団は公益法人ですので、acknowledgementにその旨をしっかりと付記していただくことが、重要な意味を持っております。

最後になりましたが、助成された5名の先生方、これを機に、より一層研究に邁進されますようご期待申し上げます。

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 山 岸 久 一

選考経過報告 一般研究選考委員会・選考委員長 掛 地 吉 弘

〔がん薬物療法部門〕

●産後乳腺内リンパ管を用いた癌との相互作用を標的とした新規治療法の開発 家 里 明日美 1
がん研究 NEXT-Ganken プログラム
がん細胞多様性解明プロジェクト

●多職種により構成される栄養・運動支持療法チームによる胃癌の短期的・長期的予後改善プログラムの開発と分子メカニズムの解明 井 田 智 8
熊本大学大学院生命科学研究部
消化器外科学

●食道癌に対する集学的治療における ctDNA による微小癌細胞検出と個別化治療戦略の開発 田 中 晃 司 13
大阪大学大学院
外科学講座 消化器外科学

●空間的シングルセル解析による MSI-H 進行大腸がん治療におけるパラダイムシフト 米 村 祐 輔 20
九州大学病院別府病院
外科

〔医療機器部門〕

●長管骨転移性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法と髄内釘固定の併用療法の有効性・安全性の探索 薛 宇 孝 26
国立病院機構九州がんセンター
整形外科

産後乳腺内リンパ管を用いた 癌との相互作用を標的とした新規治療法の開発

家里 明日美*

要旨 リンパ管の構成要素であるリンパ管内皮細胞（LEC）は、乳癌リンパ行性転移において極めて重要であるが、研究では商業的に入手可能な皮膚由来LEC株が多用され、必ずしも腫瘍微小環境を正確に反映していない。乳癌におけるLECの役割をより深く理解するために患者由来LECを解析することが必要である。

本研究では、乳癌患者の乳房から腋窩へ流入する部分の脂肪組織を用いてLECを直接単離培養する方法を開発した。磁気細胞分離を用いてCD45陽性細胞を除去し、FACSにてCD31陽性・Podoplanin陽性細胞を分離した。分離されたLECは、リンパ節転移やリンパ管侵襲の有無により異なる遺伝子発現パターンを示した。さらに乳癌および正常乳腺由来LECのsingle cell RNAseqでは、乳癌由来LECが正常乳腺由来LECと異なるクラスターを形成した。LECは乳癌サブタイプや個々の患者によらず、共通の特性をもつことが示唆された。

はじめに

リンパ行性転移は乳癌進展の主要な要因である^{1) 2)}。腫瘍進展の初期段階で、原発巣周辺のリンパ網は、リンパ管新生とリンパ管の拡大を含む動的な変化をきたし、癌細胞のリンパ管内への進展を促進する³⁾⁻⁵⁾。リンパ管の主要構成成分であるリンパ管内皮細胞（LEC）は、転移のための物理的な経路を構成するだけでなく、癌進展を促進する生物学的プロセスに積極的に寄与することが報告されている。これまでの研究では、LECが癌細胞とさまざまなメカニズムを通じて相互作用することが示されているが、これらの研究は市販されているヒト皮膚由来リンパ管内皮細胞（Human Dermal Lymphatic Endothelial Cells: HDLEC）やマウスモデルを使用しており⁶⁾⁻⁸⁾、乳癌患者の微小環境を完全に代表しているとは言えない。特に、患者由来リンパ管内皮細胞（PD-LEC）を使用してこれらのメカニズムを調査した研究はない。患者組織から特異的な細胞集団を分離する方法の欠如が、患者固有のLEC特性が癌進展にどのように影響するかを理解する上での大きな障壁となっている。

これらの課題に対処するため、本研究はヒトの乳房組織から直接LECを分離し、精製する方法を開発することを目的とした。磁気細胞分離を使用しCD45+分画を除去し、蛍光活性化細胞分類（FACS）を使用してCD31+/podoplanin（PDPN）+細胞を分離した。分離されたLECは、リンパ節転移とリンパ管侵襲の有無によって、異なる遺伝子発現パターンを示した。

方法・結果

1. 乳房組織からのLECの分離

乳腺組織からLECを分離して培養する方法を確立した（図1）。術中に得られる限られたサンプル量と、病理診断への影響を考慮し、腋窩またはリンパ節周囲の脂肪組織を使用した。これらの組織は通常廃棄される脂肪組織である。LECはCD31+/PDPN+/CD45-と定義した⁹⁾。CD45陽性細胞は磁気活性化細胞ソートを使用して除去され、その後FACSを用いてCD31陽性PDPN陽性細胞が分離された。20件のう

*がん研究会 NEXT-Ganken プログラム がん細胞多様性解明プロジェクト

ち、FACSは17件で成功し、8件で長期保存に十分なLECストックが得られた。ここで「十分」とは、少なくとも3本の細胞バイアル保存とした。十分なLECストックを持つ症例は、そうでない症例よりも有意に年齢が高かった ($p=0.035$)。また、十分なLECストックグループではリンパ節転移の発生率が高い傾向が認められた ($p=0.06$)。術前化学療法 (NAC)、エストロゲン受容体 (ER)、HER2、リンパ管侵襲 (Ly)、または組織処理後の細胞数に関しては、グループ間で有意差はなかった。これらの所見から、リンパ節周囲脂肪組織を使用すると、リンパ節転移に影響される生物学的特性を持つLECが得られる可能性があり、細胞分離の成功率や細胞の増殖能に影響を及ぼす可能性が示唆された。

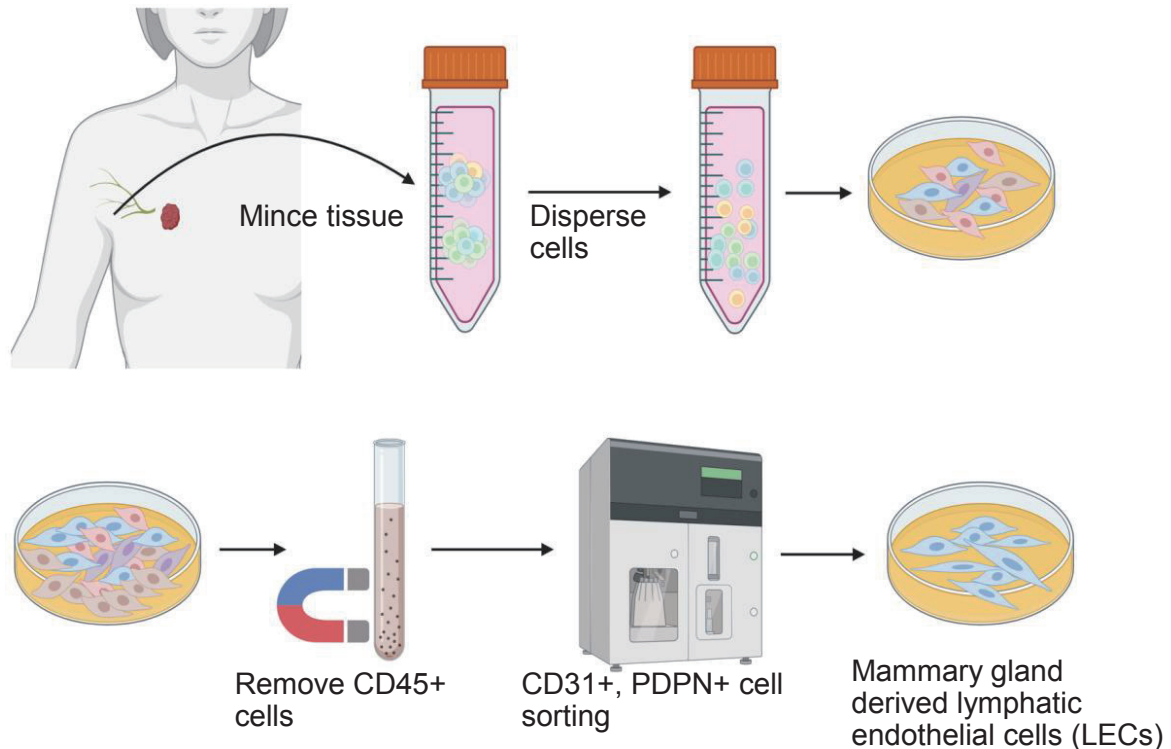


図1 乳癌患者の脂肪組織からLECを単離培養する手順
標本採取からLEC分離、培養までの手順

2. 乳腺LECのVEGF-C刺激による増殖能と管腔形成能

分離されたCD31+/PDPN+/CD45-細胞がLECの特性を示すかどうかを判断するために、VEGF-C刺激に対する増殖反応¹⁰⁾と管腔構造形成能^{11) 12)}を評価した。密な条件下では、患者由来の分離細胞 (IC) は丸石状の広がりを示す形態を示し、希薄な条件下では紡錘形の形態を示した。IC325, IC328, HDLECではVEGF-C刺激により有意に増殖が増加した (図2A)。これらの結果から、VEGF-C刺激はCD31+/PDPN+/CD45-細胞の増殖を促進することが示された。IC319, IC321, およびIC325は、BMEコーティングプレート上では、未コーティングプレートと比較して接合部の数、平均メッシュサイズ、および総セグメント長が有意に増加した (図2B)。これらの所見は、患者のICがLECの特性を持つことを示している。以後LEC特性を示すために、腋窩脂肪組織由来LEC (AA-LEC) 325, AA-LEC328の命名法を採用することとした。

A) VEGF-C 処理の有無における細胞増殖曲線。
B) BME コーティングの有無における管腔形成能。

AA-LEC 系統の分子特性と患者間の違いを明らかにするため RNAseq を実施した。主成分分析 (PCA) により、乳癌患者の LEC (AA-LEC321, AA-LEC325, AA-LEC328) と HDLEC は、乳癌細胞株 MCF7 および患者由来オルガノイドライン PDO209P とは異なるクラスターを形成した (図 3A)。HDLEC および AA-LEC では、MCF7 および PDO209P の癌細胞と比較して、LEC マーカー発現が高かった (図 3B)。一方、上皮細胞マーカーは、LEC では癌細胞よりも低かった (図 3B)。T 細胞、B 細胞、マクロファージ、線維芽細胞のマーカーは、すべての AA-LEC で低い発現を示した (図 3C)。これらの結果は、AA-LEC 系統が LEC の遺伝子発現特性をもつことを示している。PCA で、HDLEC は AA-LEC321 と密接に関連していたが、AA-LEC325 は AA-LEC328 とより密接に関連しており、類似の表現型特性が示された (図 3A)。上位 1000 の変動性の高い遺伝子の階層的クラスタリングは、HDLEC と AA-LEC321 が類似の遺伝子発現パターンを共有していることを示し、AA-LEC325 と AA-LEC328 は独自のグループを形成した (図 3D)。特に、AA-LEC321 はリンパ管侵襲・リンパ節転移がない症例から由来していたが、AA-LEC325 と AA-LEC328 はリンパ管侵襲・リンパ節転移のある症例から由来していた。これらの結果を総合すると、リンパ管侵襲の有無によって PD-LEC の分子特性が異なる可能性が示唆された。

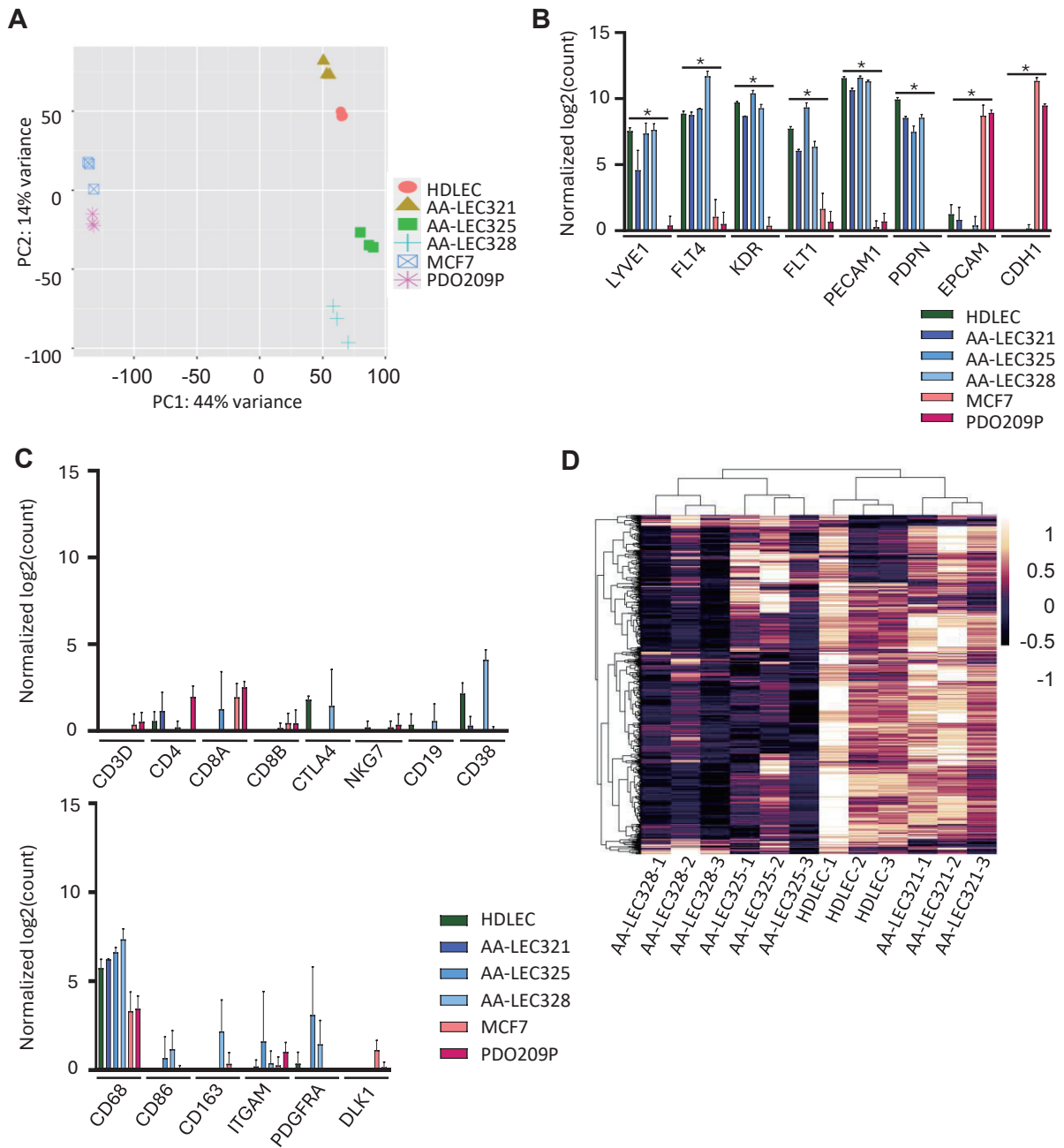


図3 LECおよび乳癌細胞のBulk RNAseq

A) 主成分分析。 B) LECマーカー、上皮細胞マーカーの発現。
C) T細胞、B細胞、マクロファージ、線維芽細胞マーカーの発現。
D) 最も変動の大きい1000遺伝子のヒートマップ（クラスタリング）。

4. リンパ管侵襲およびリンパ節転移状態に基づくLECの遺伝子発現

リンパ管侵襲・リンパ節転移がPD-LECの特性に影響を与える可能性が示唆されたため、サンプルサイズを拡大しBulk RNAseqを実施した。リンパ管侵襲・リンパ節転移の有無に基づいたトップ1000の変動性の高い遺伝子のヒートマップは、これらのリンパ特性に基づいて明確なクラスタリングを示した(図4A)。これらのグループを比較するボルケーノプロットでは、異なる発現パターンが見いだされた(図4B)。AA-LEC321グループとAA-LEC325 + AA-LEC328グループ、およびリンパ管侵襲・リンパ節転移の有無のグループ間で発現差のある遺伝子を抽出すると($|\log_2 \text{FC}| > 1$, adjusted $p < 0.1$) リンパ管侵襲・リンパ節転移が陽性の症例で発現が高い50遺伝子、発現が低い71遺伝子が同定された(図4C)。

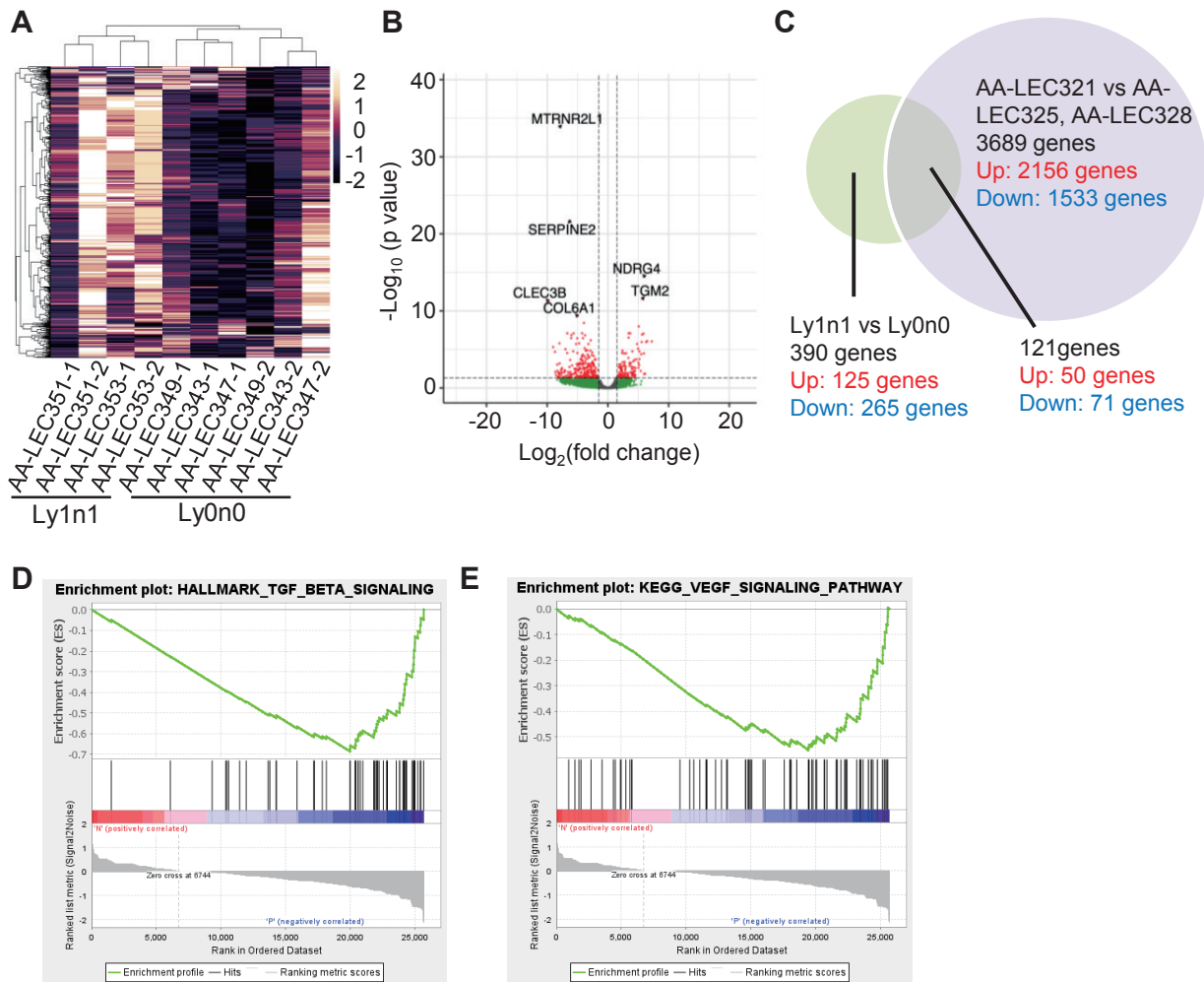


図4 リンパ管侵襲・リンパ節転移の有無によるLECのBulk RNAseq

- A) リンパ管侵襲・リンパ節転移が陽性 (AA-LEC351, AA-LEC353), 陰性 (AA-LEC343, AA-LEC347, AA-LEC349) 例における最も変動の大きい1000遺伝子のヒートマップ (クラスタリング)。
 B) リンパ管侵襲・リンパ節転移陽性群と陰性群の間で有意に発現差のある遺伝子を示すボルケーノプロット。
 C) グループ間で有意な発現差 ($|\log_2 \text{FC}| > 1$, 調整 $p < 0.1$) を示す遺伝子数。
 D, E) リンパ管侵襲・リンパ節転移の有無によるGSEAエンリッチメントプロット。

エンリッチメント分析 (GSEA) により, リンパ管侵襲・リンパ節転移のあるサンプル (AA-LEC351 および AA-LEC353) とないサンプル (AA-LEC343, AA-LEC347, および AA-LEC349) で異なる経路を特定した。特に, TGF- β シグナル伝達経路 (図 4D) および VEGF シグナル伝達経路 (図 4E) がリンパ管侵襲・リンパ節転移陽性例でエンリッチしていた。先行研究では, TGF- β 経路が腫瘍微小環境内での細胞外マトリックスのリモデリング¹³⁾に, VEGF 経路がリンパ管新生・リンパ管転移の促進¹⁴⁾に関与していることが示されている。本結果はこれらと矛盾せず, 乳癌 LEC 内でのリンパ管新生における TGF- β および VEGF 経路の関与の可能性を示唆した。

5. 乳癌と正常乳腺組織における LEC の比較分析

リンパ管侵襲・リンパ節転移の有無に応じて LEC の遺伝子発現パターンが異なることから, 癌細胞と相互作用した LEC はしていない LEC と異なる特性をもつという仮説を立てた。この仮説を検証するため, Pal ら¹⁵⁾の公開 scRNA-seq データを用いて, 乳癌由来 LEC を正常乳腺組織由来 LEC と比較した。ER+, HER2+, トリプルネガティブ乳癌 (TNBC), および正常乳腺組織データにおける内皮細胞クラスターを同定しその中から LEC マーカー遺伝子 (PROX1, CCL21, LYVE1, PDPN, SEMA3D) 発現をもとに

LECを同定した。ER+, TNBC, HER2+乳癌, 正常乳腺組織のすべてのLECを再クラスタリングすると、乳癌由来LECが正常乳腺組織由来LECとは別のクラスターを形成することがわかった(図5A, B)。乳癌のサブタイプに関係なく乳癌由来LECは単一クラスターにグループ化され、正常乳腺組織由来LECと区別された。これらの所見は、乳癌由来LECが正常乳腺組織由来LECとは異なる転写特性をもつ可能性を示しており、乳癌のサブタイプに関係なく、癌細胞やその他の腫瘍微小環境の成分との相互作用がLECの特性を変化させる可能性がある。

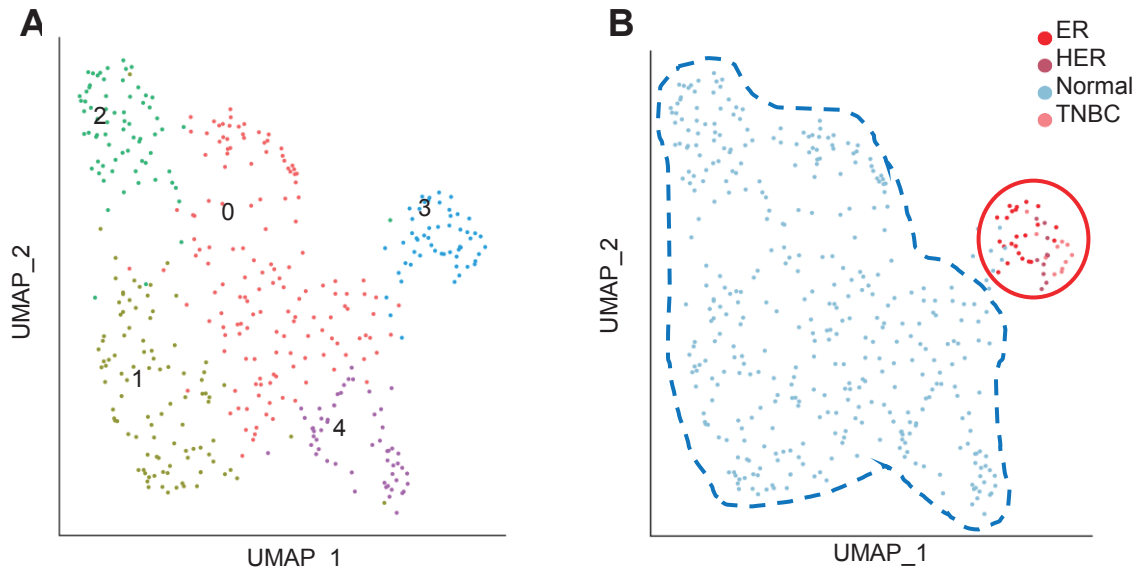


図5 乳癌および正常乳腺標本のscRNAseqから抽出されたLEC分析

- A) ER+, TNBC, HER2+腫瘍, 正常乳腺組織から得られたLECの再クラスタリングUMAP。
B) Aと同じUMAPで、乳癌サブタイプまたは正常乳腺組織ごとに色分け。

考 按

本研究は、腋窩脂肪組織に基づく効率的な方法を用いて、乳癌患者からPD-LECを分離した初の報告である。我々の単一細胞解析によると、LECは腫瘍組織内では希少であり、腫瘍組織からの直接的な分離は困難である。本方法では、通常廃棄される腋窩脂肪組織からLECを効率的に分離することが可能である。本研究での転写プロファイル分析によると、リンパ管侵襲陽性症例のLECはHDLECとは異なる特性を持っており、本研究の方法で分離されたPD-LECは腫瘍環境に関してより生理的に関連する洞察を提供する可能性がある。PD-LECの使用により、腫瘍微小環境内でのパラクリン相互作用や細胞間コミュニケーションの探索が可能となる。

またリンパ管侵襲の有無によりLECの遺伝子発現パターンが異なった。より大きなコホートでのさらなる検証が必要だが、リンパ転移と予後を予測する多遺伝子アッセイの開発など、診断用途に応用できる可能性がある。特に腫瘍関連LECおよびリンパ管侵襲陽性症例の腋窩組織由来LECはVEGF経路の活性化を示した。これらの経路活性化は診断マーカーとして機能し、メカニズムが明らかになれば、普遍的な治療戦略標的となる可能性がある。

お わ り に

PD-LECは乳癌環境をより正確に反映するLECである可能性が高く、研究における貴重な資源となることが期待される。またリンパ管侵襲の有無でLECに遺伝子発現の違いが認められ、診断法開発への応用の可能性が示唆された。

本研究の遂行にあたり多大なご支援を賜りました，がん集学的治療研究財団ならびに関係者の皆様に感謝申し上げます。また本研究成果を国際誌に投稿中であることをご報告申し上げます。

文 献

- 1) Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. **168**(4): 670-91, 2017.
- 2) Nathanson SD, Krag D, Kuerer HM, et al. Breast cancer metastasis through the lympho-vascular system. *Clin Exp Metastasis*. **35**(5-6): 443-54, 2018.
- 3) Garnier L, Gkoutidi AO, Hugues S. Tumor-Associated Lymphatic Vessel Features and Immunomodulatory Functions. *Front Immunol*. **10**: 720, 2019.
- 4) Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med*. **7**(2): 186-91, 2001.
- 5) Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med*. **7**(2): 192-8, 2001.
- 6) Lee BS, Jang JY, Seo C, et al. Crosstalk between head and neck cancer cells and lymphatic endothelial cells promotes tumor metastasis via CXCL5-CXCR2 signaling. *Faseb j*. **35**(1): e21181, 2021.
- 7) Zhou C, Wei W, Ma J, et al. Cancer-secreted exosomal miR-1468-5p promotes tumor immune escape via the immunosuppressive reprogramming of lymphatic vessels. *Mol Ther*. **29**(4): 1512-28, 2021.
- 8) Kim KS, Park JI, Oh N, et al. ELK3 expressed in lymphatic endothelial cells promotes breast cancer progression and metastasis through exosomal miRNAs. *Sci Rep*. **9**(1): 8418, 2019.
- 9) Nishino K, Yoshimatsu Y, Muramatsu T, et al. Isolation and characterisation of lymphatic endothelial cells from lung tissues affected by lymphangioleiomyomatosis. *Sci Rep*. **11**(1): 8406, 2021.
- 10) Mäkinen T, Veikkola T, Mustjoki S, et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3. *Embo j*. **20**(17): 4762-73, 2001.
- 11) Montesano R, Orci L, Vassalli P. In vitro rapid organization of endothelial cells into capillary-like networks is promoted by collagen matrices. *J Cell Biol*. **97**(5 Pt 1): 1648-52, 1983.
- 12) Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis*. **21**(3): 425-532, 2018.
- 13) Li S, Liu M, Do MH, et al. Cancer immunotherapy via targeted TGF- β signalling blockade in T(H) cells. *Nature*. **587**(7832): 121-5, 2020.
- 14) Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, et al. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med*. **201**(7): 1089-99, 2005.
- 15) Pal B, Chen Y, Vaillant F, et al. A single-cell RNA expression atlas of normal, preneoplastic and tumorigenic states in the human breast. *Embo j*. **40**(11): e107333, 2021.

多職種により構成される栄養・運動支持療法チームによる 胃癌の短期的・長期的予後改善プログラムの開発と 分子メカニズムの解明

井田 智*

要旨 胃癌患者の術後合併症発生や生活の質を含めた長期予後の悪化には、骨格筋量の減少や運動機能低下（サルコペニア）が影響するとされている。その対策としてレジスタンス運動と分岐鎖アミノ酸であるロイシンの投与が注目されている。しかし、確立された介入法はなく、エビデンスの構築を要す。

そこで我々は、胃切除翌日から術後3か月間の運動介入とアミノ酸投与の介入試験を行った。介入は安全に継続可能であり、介入なし群-5.1%：介入群-2.1%と骨格筋量の減少を抑制する可能性がある。

はじめに

胃癌治療は、定型的胃切除および術後病理所見に応じた補助化学療法が中心である。胃切除後に低栄養状態や高炎症状態が生ずると、術後骨格筋量の減少が生じ、生活の質（QOL）の低下や補助化学療法の開始・継続に影響を及ぼし、ひいては胃癌の長期予後が悪化する^{1) 2)}。したがって、骨格筋量の減少を抑制する周術期栄養管理が重要である。しかし、胃切除後の骨格筋量減少抑制を目的とした標準的な療法はなく、その確立は急務である。

1) 胃癌周術期体重および骨格筋量減少

胃切除後は、1年間で約10-20%の体重減少がみられるとされ、とくに胃全摘では顕著である³⁾。これは術後3ヵ月まで急激に低下するのが一般的であり、この時期には体脂肪よりも骨格筋量の減少が優位とされている。したがって、術後3ヵ月間の介入により、骨格筋量の減少を最小限に抑えることで術後経過全般の改善が期待できる。

2) 骨格筋量減少抑制への介入

胃癌に対する周術期栄養療法は、胃全摘後の体重減少を有意に抑制するとの報告⁴⁾や体重および除脂肪体重の減少抑制効果は示されなかった^{5) 6)}との報告もあり、その有用性は確立されていない。

レジスタンス運動は、低～中等度の強度では運動強度に依存してタンパク合成速度が増加する。また、分岐鎖アミノ酸であるロイシンが骨格筋内のmammalian target of rapamycin (mTOR) 経路を介した蛋白同化作用により、骨格筋量減少を抑制する。骨格筋量・下肢筋力・歩行速度が減少している高齢女性（75歳以上）に対して、レジスタンス運動とロイシンの摂取は、ともに骨格筋のタンパク合成速度を急激に増加させ筋量が増える（図1）とともに、歩行速度や筋力も増すと報告されている⁷⁾。

以上の知見より、胃癌に対する胃切除術後患者を対象に、骨格筋量減少を最小限に抑えるための新規運動・栄養介入療法を開発すること、またその効果を検証することを本研究の目的とした。

* 熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学

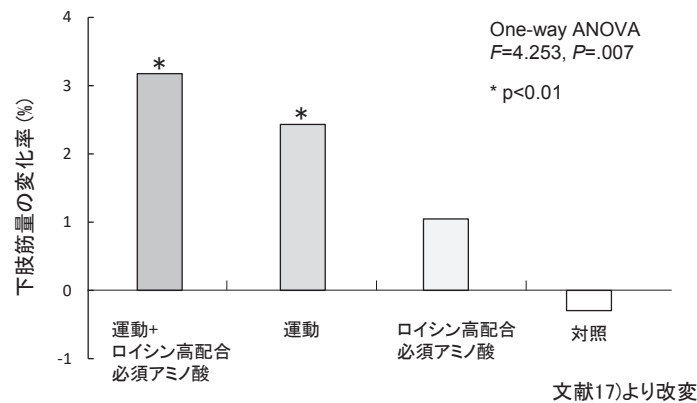


図1 レジスタンス運動とロイシン投与の下肢筋量における効果。

対象と方法

胃癌に対する胃切除後患者を対象とした。骨格筋量は、体組成計 (Inbody S10[®]: Tokyo, Japan) での測定およびZiostation2[®] (Tokyo, Japan) を用いてCT画像より腸腰筋体積 (Total of psoas major muscle volume: TPV) を算出した。

運動と栄養介入療法の内容を以下に示す。

- 運動療法：術後1日目から、行動目標に沿った運動リハビリを行う。体活動量計 (オムロン活動量計 Active style Pro[®] HJA-750C) を腰の位置に装着し、歩数および活動量を測定する。
- 栄養療法：術後2日目から術後90日間、ロイシン高配合必須アミノ酸ゼリーの経口摂取 (1日1パック：100g) を摂取する。

活動量は、身体活動の強度の基準であるMETsと、活動量の指標であるEx (METs×時) を評価尺度として用いる。安静時 (横になったり座って楽にしている状態) が1METsと規定されており、例えば通常の歩行は3.0METsとされている⁸⁾。

結 果

1) 胃切除後骨格筋量の変化

介入に先立ち、まず胃切除術後の骨格筋量の変化を後ろ向きに測定した。病理学的ステージI-IIIの胃癌患者539例の術前CT画像よりTPVを算出し、術前との経年的な変化を検討した。胃切除後1年で術前と比較し6%の骨格筋量の減少が生じるが、その後も減少を続け、術後3年目には9%の減少となり、胃切除術が長期にわたり影響していることが明らかとなった。さらに、同時期の食道癌、大腸癌の骨格筋量の推移と比較すると、胃癌が有意に減少していた (図2A)。

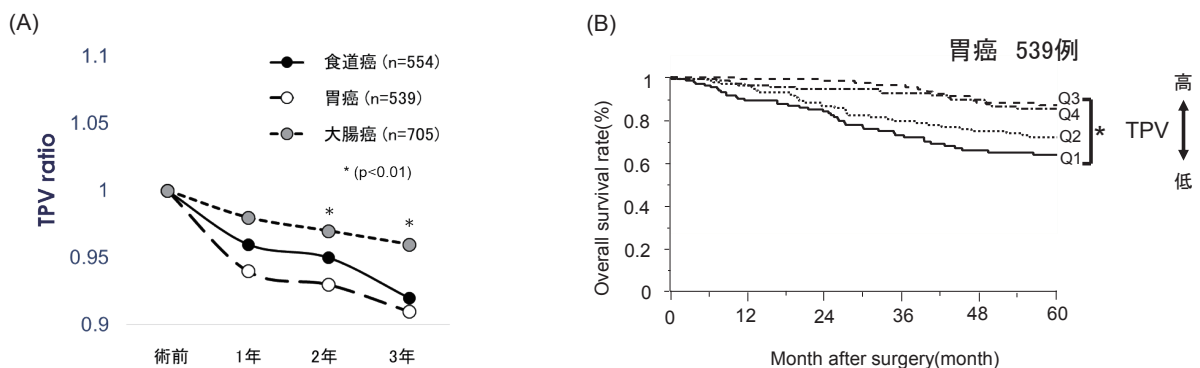


図2 (A) 術後の腸腰筋体積の推移, (B) 術前TPVと全生存率との関係

2) 術前骨格筋量減少と長期予後との関連

次に、1)で測定した胃癌患者539名のTPVを、高値から低値へ4群に分け全生存割合を検討した。TPVが低い群で有意に長期予後が悪化していた(図2B)。

3) 運動と栄養介入療法

胃切除後患者43名に対して上記の新規運動と栄養介入療法を行った。運動療法および栄養療法のコンプライアンスは、それぞれ中央値で81.3%と90.6%であり3か月間継続可能であった(図3)。また今回の介入に起因すると思われる有害事象は認めなかった。さらに、介入あり群(n=43)と同時期の通常の術後管理を行った群(介入なし群)(n=52)の骨格筋量の減少率の中央値(範囲)は、介入なし群では-5.1%(-18.8%~+5.2%)であったのに対し、介入群では-2.1%(-20.9%~+7.5%)であり、有意にその減少が抑制されていた(図4A)。

次に、活動強度と骨格筋量減少との関係を検討した。1.0METs~2.9METsまでの弱い活動では、活動時間と骨格筋量に相関を認めなかった($r=0.017$)が、3.0METs~8.9METsまでの中~強い活動では、活動時間と骨格筋量にごく弱いながら相関を認めた($r=0.16$)(図4B)。さらに詳細に活動量と骨格筋量の変化との関係を検討し今後の介入に活かしたい。

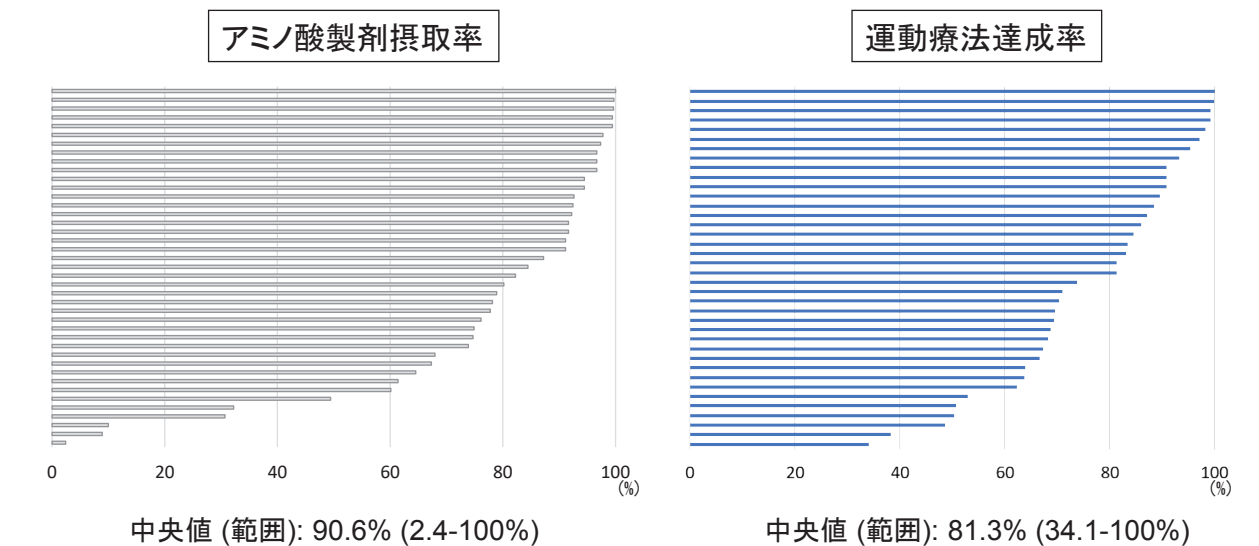


図3 新規運動と栄養療法のコンプライアンス

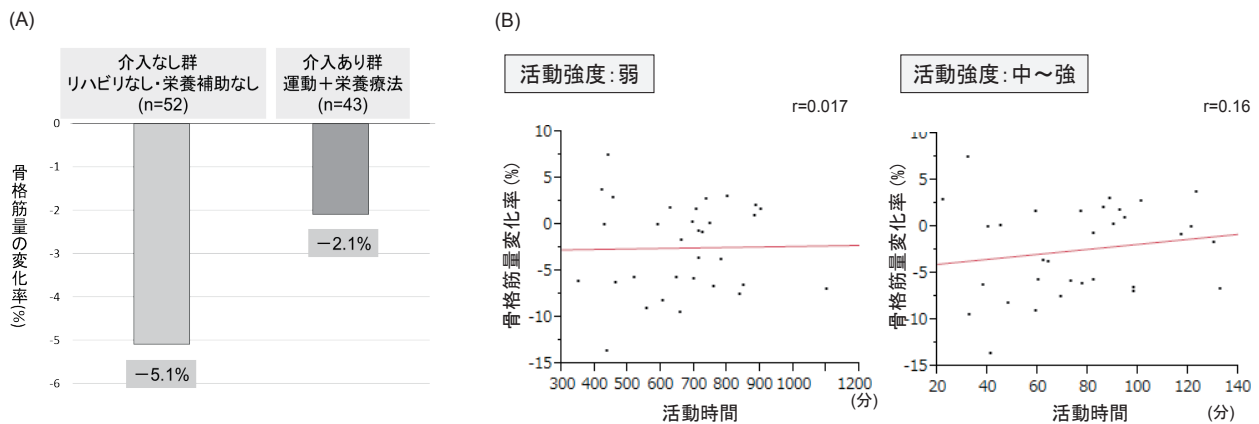


図4 新たな運動療法と栄養療法の結果 (A) 骨格筋量, (B) 活動強度と骨格筋量の変化

考 按

今回の研究において、胃切除翌日から術後3か月間の運動介入とアミノ酸投与が、骨格筋量の減少を抑制する可能性が示された。また、胃切除後は、術後3年間の長期に渡り骨格筋量が継続的に減少し、その減少幅は食道癌や大腸癌術後と比較しても最も顕著であった。したがって、運動と栄養介入が胃癌患者の短期・長期成績向上に寄与する可能性がある。

胃切除周術期に運動介入の意義はありそうだが、運動の種類や至適強度などは不明である。厚生労働省の健康づくりのための身体活動基準 2013によると、健康づくりのための身体活動基準は18歳から64歳までは「3METs以上の身体活動を1週間に23Ex行うこと」とされ、65歳以上では「強度を問わず、10Ex/週（1.4Ex/日）行うこと」とされている。本プログラムでは特別な運動器具は使用せず、歩行を基本とし、歩数に応じて軽いレジスタンス運動を課す内容とした。このプログラムであっても術後3ヶ月目の身体活動量の平均値は、65歳未満で6.0Ex/日、65歳以上で4.8Ex/日であり、介入法は妥当と考えられる（Data not shown）。

介入期間については、胃切除術前に運動と栄養介入を行った結果が報告されている。サルコペニアと診断された胃癌患者22名にレジスタンス運動とロイシンの代謝産物である β -hydroxy- β -methylbutyrate（HMB）の投与を行う介入研究では⁹⁾、握力は介入後有意に上昇し（ $p=0.022$ ）、歩行速度（ $p=0.064$ ）および筋肉量（ $p=0.060$ ）も上昇する傾向にあった。さらに3週間以上介入した患者は、除脂肪体重が有意に増加していた（3週以上変化率 $\Delta=2.5\pm2.5\%$ vs 3週未満変化率 $\Delta=-0.6\pm3.7\%$ ）。できるだけ長期間の介入が望ましいとされる。

本研究により、胃切除後の早期運動及びロイシンを用いた栄養介入は骨格筋量の減少抑制に寄与する可能性が示された。そこで、胃切除後の運動とロイシン投与の有効性を検証する多施設共同の第III相ランダム化比較試験を実施した（図5）。進捗遅延あり、ようやく登録終了し現在観察期間中である。したがって、運動と栄養療法の骨格筋量の減少抑制効果や血中サイトカインの両群間での比較などメカニズムの解析などは、今後実施する課題である。

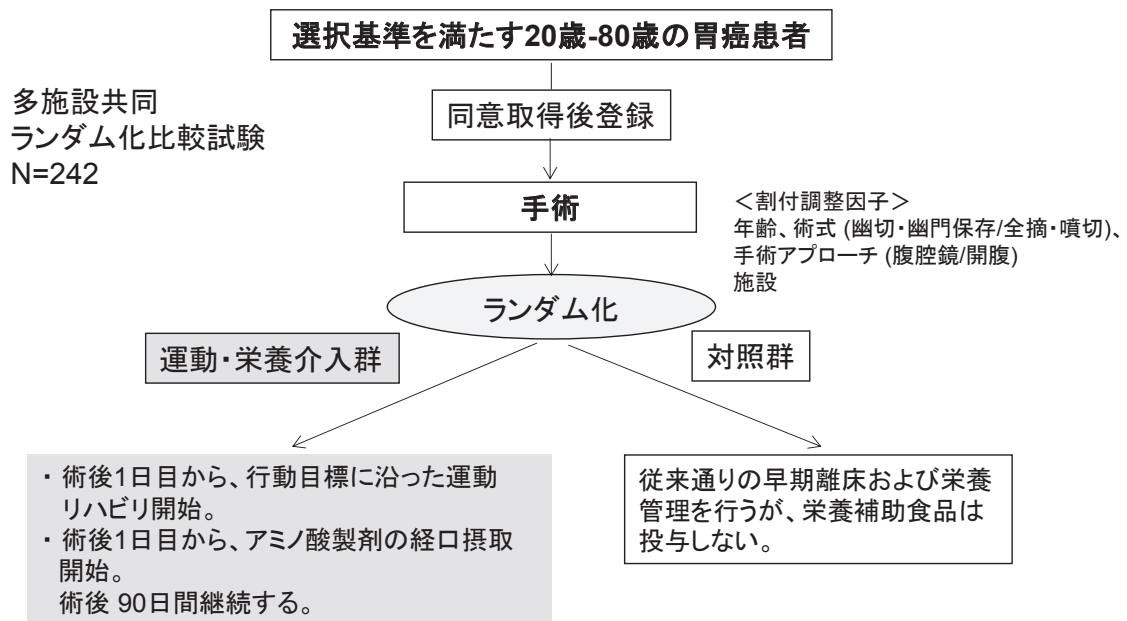


図5 ランダム化比較試験実施計画図

おわりに

胃切除患者に対する運動と栄養療法は、胃癌治療の支持療法として欠かせないものになると考える。今回実施したランダム化比較試験の結果が待たれるとともに、胃癌手術のみならず、骨格筋量減少が問題となる化学療法や放射線療法など様々な癌腫の抗癌治療に対し、本研究にて得られた知見が応用できる可能性がある。

参考文献

- 1) Aoyama T, Kawabe T, Fujikawa H, et al. Loss of Lean Body Mass as an Independent Risk Factor for Continuation of S-1 Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. **22**: 2560-6, 2015.
- 2) Aoyama T, Yoshikawa T, Shirai J, et al. Body weight loss after surgery is an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. **20**: 2000-6, 2013.
- 3) Abdiev S, Kodera Y, Fujiwara M, et al. Nutritional recovery after open and laparoscopic gastrectomies. *Gastric Cancer*. **14**: 144-9, 2011.
- 4) Imamura H, Nishikawa K, Kishi K, et al. Effects of an Oral Elemental Nutritional Supplement on Post-gastrectomy Body Weight Loss in Gastric Cancer Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* **23**: 2928-35, 2016.
- 5) Ida S, Hiki N, Cho H, et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. **104**: 377-83, 2017.
- 6) Aoyama T, Yoshikawa T, Ida S, et al. Effects of perioperative Eicosapentaenoic acid-enriched oral nutritional supplement on lean body mass after total gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Cancer*. **10**: 1070-6, 2019.
- 7) Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* **60**: 16-23, 2012.
- 8) Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Med Sci Sports Exerc*. **43**: 1575-81, 2011.
- 9) Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* **20**: 913-8, 2017.

食道癌に対する集学的治療における ctDNAによる微小癌細胞検出と個別化治療戦略の開発

田中 晃司*

要旨 本研究では、食道癌に対する化学放射線療法（DCF-RT）の治療効果を評価する手段として、血中循環腫瘍DNA（ctDNA）の有用性を検討した。従来の画像診断や腫瘍マーカーの限界を補うため、ctDNAの検出が治療効果の指標となる可能性を探った。

研究の結果、治療開始前の患者の血漿中におけるctDNAの検出率は高く、治療後には顕著な低下が見られた。一方で、ctDNAの検出率には症例ごとの差があり、腫瘍の遺伝的特性によって検出感度が左右されることが課題として浮上した。今後、より広範な遺伝子変異を対象としたパネルの開発や、検出感度の向上が求められる。本研究の結果は、サンプルサイズが比較的小さいことや長期的な追跡データが不足しているという限界があるものの、食道癌治療におけるctDNAの臨床応用の可能性を示唆しており、今後の多施設共同研究を通じて、その有用性をさらに検証する必要がある。

はじめに

食道癌は、がんによる死亡原因の第6位であり、世界で8番目に多いがんである。5年生存率は15%～25%であり¹⁾、消化器癌のなかで最も悪性度の高い癌の一つである。

根治切除が困難な食道癌に対しては、化学放射線療法（CRT）が標準治療とされている。CRTが奏功し、切除可能となった症例においては、外科的切除術により良好な成績がえられる可能性が報告されている^{2) 3)}。このように、食道癌の治療成績は、手術手技の向上や化学療法・放射線療法の進歩などにより向上しつつあり、食道癌に対する根治的な手術は、集学的治療の中でも重要な位置をしめている。しかし、手術関連死亡率や合併症発生率は未だに高く、食道切除術は侵襲の大きな手術であり、その適応は慎重に判断されるべきである。

食道癌に対する同時放射線療法の併用化学療法として最も広く用いられているレジメンは、シスプラチンおよび5-フルオロウラシル（CF-RT）である⁴⁾。しかし、このレジメンは局所制御、毒性、および生存率の点で満足いく結果を示しておらず^{5) 6)}、より有効な併用レジメンの開発が求められている。国内後ろ向きコホート研究においては、初回治療の放射線との併用化学療法レジメンとして、シスプラチン、5-FUに、ドセタキセルを加えた3剤を併用レジメンが報告されつつある⁷⁾⁻¹⁰⁾。いずれもサンプルサイズは少ないものの、奏功率30%～85%、完全奏功（CR）は27%～52%と良好な成績が報告されている。

当院でも、局所進行切除不能食道癌に対してDocetaxel, Cisplatin, 5-FU 併用化学放射線療法（DCF-RT）を導入し、奏効例に対する根治的切除術を実施してきた。その治療成績を後方視的に解析すると、組織学的奏功（Grade3）が54%で、かつ局所再発および播種再発を認めず、2年生存率は69%と良好な成績であることが分かった（*unpublished data*）。切除例の約半数はDCF-RTにより腫瘍は完全に消失しており、治療中もしくは治療後に完全奏効を診断できれば、過大侵襲となる食道切除術を回避できる可能性があるため、患者にとって非常に有益な情報を提供できる。また、切除を回避した症例を適切にモニタリングし、早期に再燃を確認することで、salvage手術が可能となれば根治が可能となりえるため、食道

*大阪大学大学院 外科学講座 消化器外科学

切除術を回避した症例でも、追加治療を行うことで、治療成績の向上が期待できる。

これらの課題解決のためには、治療により癌の消失が得られたと判断される症例において、画像検査では診断が困難な微小な癌細胞が遺残しているかどうかを判定する必要がある。現在使用されている腫瘍マーカー（SCC、CEA など）は感度が低く、微小癌細胞検出に有効であるとは言い難い。血液中には、細胞から遊離した DNA 断片が存在しており、腫瘍細胞から遊離した DNA も血液中を循環しており、腫瘍細胞由来血中循環遊離 DNA（circulating tumor DNA: ctDNA）と呼ばれている。ctDNA は腫瘍細胞に由来するため、腫瘍細胞固有の遺伝子変異配列を有している。そのため、個別化血液バイオマーカーとして近年注目されている。種々の癌腫で ctDNA を用いた再発診断の有用性に関する報告等が近年散見されつつある。当科からも、食道癌および胃癌の病勢把握に、ctDNA が有用であることを報告してきた^{11)–13)}。食道癌においては、ctDNA は外科的切除により減少すること（図 1a）、無再発症例は ctDNA の陰性化が維持されること（図 1b）、再発症例においては CT などの画像検査よりも早期に ctDNA が陽転化すること（図 1c）を報告してきた。

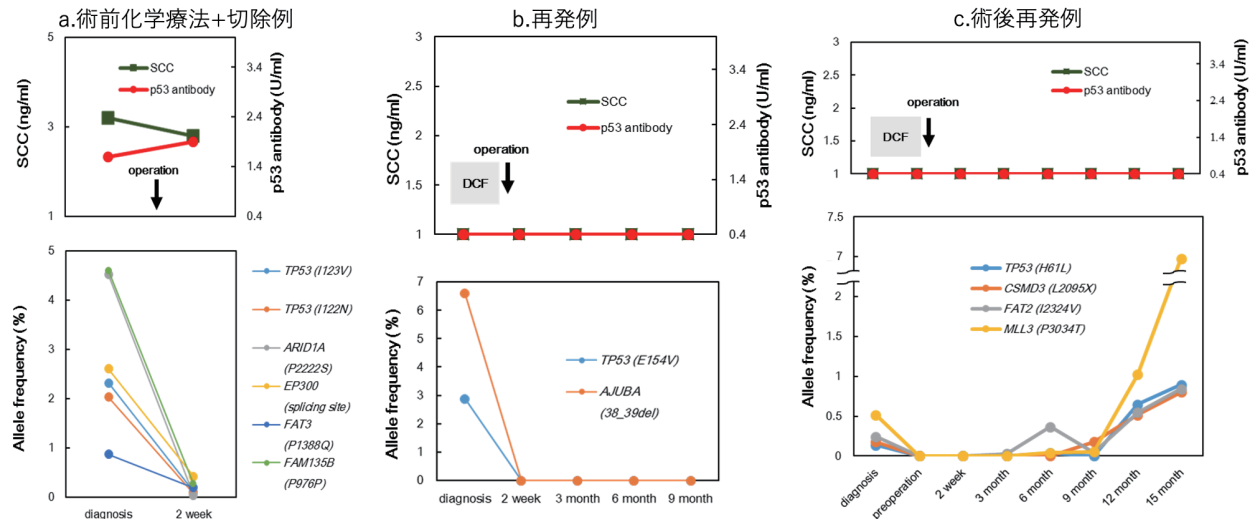


図1 食道癌治療、再発例による腫瘍量の変化と ctDNA との相関について検討
ctDNA 定量値は既知のバイオマーカーよりもより正確に腫瘍量との相関を示した。

しかしながら、ctDNA を用いた化学放射線療法 of CR 判定や術後補助療法の適応決定を、実臨床において前向きに検証した報告は少なく、いまだ臨床応用には至っていないのが現状である。

どのような配列の ctDNA を標的として検査を行うかを決定することが必要であるが、遺伝子変異部位は腫瘍によって様々であり、個々の症例で、適切な標的遺伝子変異設定の困難性が臨床応用における課題であった。

本研究では、これらの問題を解決し、実臨床での ctDNA による新たな治療効果判定法を確立することを目的とする。化学放射線療法をうける進行食道癌を対象に、ctDNA による治療効果判定法を確立し、その臨床的有用性を多施設共同研究にて評価する。

対象と方法

1. 対象

多機関共同非介入（前向き観察）研究「切除不能局所進行食道扁平上皮癌に対する Docetaxel, Cisplatin, 5-FU 併用化学放射線療法の前向き観察研究多施設前向き観察研究」に参加し、研究の同意が得られた症例。

遠隔臓器転移の無い、根治切除不能と判断される局所進行食道癌を対象に、臨床的判断で 3 剤併用化学

放射線療法（5-FU + CDDP + Docetaxel + RT（DCF-RT）を実施する予定の症例。

<適格基準>

- 20 歳以上
- 研究参加に関して文書による同意が得られた者

<除外基準>

- 活動性の重複癌症例（ただし、局所治療により十分治癒が望める表在癌を除く）
- 食道癌に対する前治療がある者。ただし、治癒切除の得られた内視鏡切除（pT1a, ly0, v0）および DCF-RT 前の導入化学療法症例は除く。
- 頸部および胸部に放射線の照射歴がある者
- その他、研究責任者・研究分担者が不適と認めた者

2. 治療方法

- 化学放射線療法（DCF-RT 療法）。
5FU（400mg/m² day1-5），docetaxel（35mg/m² day1），Cisplatin（40mg/m² day1）を推奨。
- 化学放射線療法にて完全奏効が得られなかった症例に対しては、切除可能と判断された場合は根治的切除を行う。切除不能と判断された場合や手術を希望されない場合の後治療は規定しない。
- 化学放射線療法にて完全奏効が得られ、かつ手術を希望されない場合は、経過観察を行う。

3. 評価項方法

ctDNA の検出には、OTS-Assay（Quantdetect, Inc.）を用いた¹⁴⁾。具体的には、以下の手順で ctDNA 測定を実施した¹⁵⁾。

(1) 組織および血液のサンプリング

治療前、化学放射線療法中、化学放射線療法後、術後に採血を行い、血漿の状態で-80℃で保管。腫瘍組織は生検もしくは切除時に採取し、検査までは-80℃で保管。

(2) 組織および血液からの DNA 抽出：DNA 抽出用キット①QIAamp[®] Circulating Nucleic Acid Kit（Qiagen, Hilden, Germany），を提供されているマニュアル通りに使用。

(3) 癌組織の遺伝子変異検出（OTS-Scan, OTS-Select）

シーケンスは IonPGM, Ion Torrent Genexus（Thermo Fisher Scientific）などを使用しアンプリコンシーケンシングを実施。シーケンスには、ESCC および頭頸部扁平上皮癌で頻繁に変異する 31 遺伝子の 617 エクソンをカバーする特定のパネルを使用¹⁴⁾。独自のアルゴリズムで追跡可能な遺伝子に優先順位をつけて最大 4 個まで選定。

(4) ctDNA の検出

dPCR 分析は、QuantStudio3D Digital PCR システム（Thermo Fisher Scientific）を使用。PCR 増幅後、チップは QuantStudio 3D Digital PCR Instrument で読み取られ、QuantStudio 3D Analysis Suite Cloud ソフトウェアで二次解析を実施。

dPCR 分析後、2 つ以上の陽性反応（ドット）がある場合は ctDNA 陽性サンプルと定義。1 つの陽性反応しかない場合、再テストで同じサンプルで複数の陽性反応が検出された場合、同じ変異 DNA の複数の陽性反応が同時期に収集されたサンプルで検出された場合、または別の変異 DNA の複数の陽性反応が同じサンプルで検出された場合、ctDNA 陽性と判定。VAF 値は、変異 / (変異 + 野生型) の割合として算出。ctDNA レベルは、時間の関数として VAF に基づいてプロットした。

結 果

1. 食道癌における ctDNA 検出の検証

食道扁平上皮癌の診断にて手術を受けた 20 症例において（表 1）、手術前の血漿をサンプリングし、手術時検体から ctDNA 探索の候補遺伝子変異を抽出し、OTS assay（OTS-scan, OTS-select, OTS-monitor）の Feasibility を評価した。

食道癌症例 20 例中 14 例（70%）で OTS-Select によって ctDNA 測定候補となる遺伝子変異が同定された（表 1）。

表 1 OTS-Scan&Select 結果（OTS-scan 対象症例と候補遺伝子変異）

症例	cT	cN	cM	cStage	pT	pN	pM	pStage	Gene	VAF
1	T3	N1	M0	III	pT3	pN3	pM0	III		
2	T1b	N0	M0	IA	pT1a	pN0	pM0	IA	TP53	c.711G>A 4.71
3	T3	N0	M0	IIA	pT3	pN0	pM0	IIA		
4	T4b	N0	M0	IIIC	pT3	pN1	pM0	III	TP53	c.578A>G 9.85
5	T3	N0	M0	IIA	pT2	pN1	pM0	IIB	FBXW7	c.1627A>G 3.72
6	T3	N2	M0	IIIA	pT2	pN1	pM0	IIB	TP53	c.742C>T 16.6
7	T2	N0	M0	IB	pT2	pN0	pM0	IB		
8	T2	N0	M0	II	pT1b	pN0	pM0	IA	TP53	c.328C>T 1.02
9	T3	N0	M0	IIA	pT1a	pN0	pM0	I	TP53	c.743G>A 1.47
10	T3	N1	M0	IIIA	pT3	pN3	pM1a	IV	TP53	c.646G>A 27.8
11	T3	N2	M0	IIIB	pT3	pN1	pM0	IIIA	TP53	c.734G>T 5.17
12	T3	N0	M0	II	pT3	pN1	pM0	IIIA	CIC	c.643C>T 1.12
13	T3	N2	M1	IV	pT3	pN1	pM0	IIIA		
14	T3	N1	M1	IVA	pT3	pN1	pM1	IVA	TP53	c.583A>T 5.78
15	T3	N1	M0	IIIA	pT3	pN1	pM0	IIIA	TP53	c.743G>A 68.54
16	T3	N0	M0	II	pT3	pN1	pM0	IIIA	TP53	c.329G>T 4.88
17	T1b	N1	M1a	IIIA	pT1b	pN0	pM0	IIIA	TP53	c.536A>G 1.99
18	T3b	N2	M0	IIIB	pT4	pN2	pM0	IVA	NFE2L2	c.235G>C 16.25
19	T3	N1	M1	IV	pT3	pN1	pM1	IV		
20	T2	N0	M0	II	pT2	pN0	pM0	II		

血漿中の ctDNA を dPCR で計測した結果を示す（表 2）。

表 2 OTS-Monitor 結果（ctDNA 検出状況）

症例	cfDNA 濃度 (ng/uL)	Target	VAF%
1			
2	0.653	TP53, c.711G>A, p.M237I	0.20
3			
4	0.489	TP53, c.578A>G, p.H193R	0.00
5	0.859	FBXW7, c.1627A>G, p.R543G	0.00
6	4.71	TP53, c.742C>T, p.R248W	0.00
7			
8	1.33	TP53, c.328C>T, p.R110C	0.05
9	1.34	TP53, c.743G>A, p.R248Q	0.00
10	1.76	TP53, c.646G>A, p.V216M	0.98
11	1.52	TP53, c.734G>T, p.G245V	0.24
12	0.745	CIC, c.643C>T, p.R215W	0.00
13			
14	9.67	TP53, c.583A>T, p.I195F	0.02
15	1.37	TP53, c.743G>A, p.R248Q	0.00
16	0.497	TP53, c.329G>T, p.R110L	0.26
17	0.234	TP53, c.536A>G, p.H179R	0.00
18	2.28	NFE2L2, c.235G>C, p.E79Q	0.00
19			
20			

ctDNA 測定を実施した 14 症例中 6 症例において ctDNA を検出することができた。

2. DCF-RT 症例における ctDNA 測定結果

<症例提示>

cT4b (Tr) で気管切開後 CRT 施行し著効がえられた (図 2)。

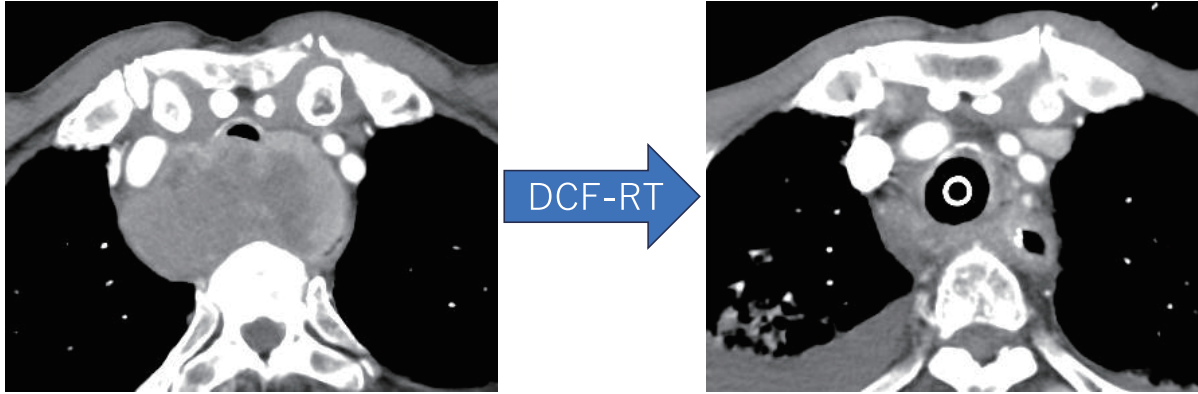


図 2 DCF-RT 前後の画像結果

OTS-Scan および Select により表 3 の変異が抽出され、TP53 c.659A>G が ctDNA 測定の候補として選択された。治療前後での ctDNA の推移を示す (図 3)。治療開始前には VAF が 46% であったが、CRT 終了後 3 週目には 1.6% まで著明な減少を認め、画像による効果判定と相関する結果が得られた。

表 3 OTS-Select 結果

Gene	CDS Change	AA Change	VAF (%)
TP53	c.659A>G	p.Y220C	36.00%
TP53	c.832C>T	p.P278S	7.36%
TP53	c.734G>A	p.G245D	3.02%
TP53	c.742C>T	p.R248W	2.56%

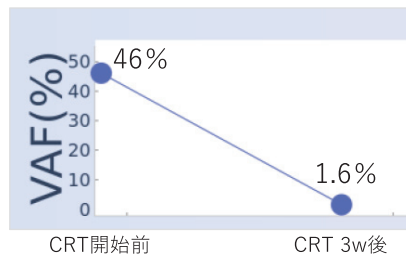


図 3 OTS-Monitor 結果

考 按

本研究では、食道癌に対する化学放射線療法 (DCF-RT) において、治療効果の評価および微小残存病変の検出手段として ctDNA の有用性を検討した。食道癌患者の術前の ctDNA 検出率は高く、治療後には顕著な低下を認めた、従来の画像診断や腫瘍マーカーの感度が限られているなかで、ctDNA はより高感度に腫瘍の消失や残存を評価できる可能性が示唆された。この結果は、Hofste ら (2022) の研究と一致しており、彼らの研究では化学放射線療法後の ctDNA 検出率が 10% に低下し、治療効果の指標として有望であることが示された¹⁶⁾。さらに、Azad ら (2020) は、局所食道癌に対する化学放射線療法後の微小残存病変検出における ctDNA の有用性を検討し、その結果、化学放射線療法後の ctDNA 陽性が腫瘍進行 (HR:18.7)、遠隔転移形成 (HR:32.1)、および疾患特異的生存期間の短縮 (HR:23.1) と有意に関連することを示した¹⁷⁾。本研究でも、治療前後での ctDNA の動態が治療効果と相関する結果が得られたことか

ら、ctDNA が治療後の残存病変の検出や再発リスク評価に寄与し得ることが示唆される。また、Morimoto ら (2023) は、食道扁平上皮癌患者において、ctDNA が病理学的治療効果の予測因子となる可能性を報告している¹⁸⁾。本研究では、治療効果の高かった症例では ctDNA レベルが大きく低下しており、これが長期予後と関連する可能性があることが示された。

一方で、ctDNA を用いた治療評価には課題も残る。まず、ctDNA の検出率は症例によって異なり、腫瘍のサイズや分子特性に依存する可能性がある。また、個別化された標的遺伝子変異の選定が必要であり、これが臨床応用の障壁となっている。今後、より広範囲の遺伝子変異をカバーするパネルの開発や、感度を向上させる手法の確立が求められる。

本研究の限界として、サンプルサイズが小さいこと、長期的な追跡データが不足していることが挙げられる。今後は、より大規模な多施設共同研究や長期的な追跡調査が必要であり、本研究を継続していく予定である。

お わ り に

本研究では、食道癌における化学放射線療法 (DCF-RT) の治療評価および微小残存病変の検出手段として、ctDNA の有用性を検討した。その結果、ctDNA レベルの変動が治療効果と相関し、治療前後の動態解析が有益な情報を提供する可能性が示された。しかしながら、個別化された標的遺伝子変異の選定や、症例ごとの ctDNA 検出率のばらつきなど、臨床応用に向けた課題が残る。今後、多施設共同研究を通じて、より大規模なデータを収集し、ctDNA を用いた治療効果判定法の標準化と臨床導入を目指す必要がある。

文 献

- 1) Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet* **381**(9864): 400-12, 2013.
- 2) Yokota T, Kato K, Hamamoto Y et al. Phase II study of chemoselection with docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy and subsequent conversion surgery for locally advanced unresectable oesophageal cancer. *Br J Cancer* **115**(11): 1328-34, 2016.
- 3) Yokota T, Kato K, Hamamoto Y et al. A 3-Year Overall Survival Update From a Phase 2 Study of Chemoselection With DCF and Subsequent Conversion Surgery for Locally Advanced Unresectable Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* **27**(2): 460-7, 2020.
- 4) Shinoda M, Ando N, Kato K et al. Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci* **106**(4): 407-12, 2015.
- 5) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* **281**(17): 1623-7, 1999.
- 6) Ishida K, Ando N, Yamamoto S et al. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol* **34**(10): 615-9, 2004.
- 7) Higuchi K, Komori S, Tanabe S et al. Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer: a phase 2 trial (KDOG 0501-P2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **89**(4): 872-9, 2014.
- 8) Miyazaki T, Sohda M, Tanaka N et al. Phase I/II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil

- combination chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **75**(3): 449–55, 2015.
- 9) Iwasaki K, Osaka Y, Tachibana S et al. Phase I Study of Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemoradiotherapy for Local or Metastatic Esophageal Cancer. *Anticancer Res* **36**(3): 987–94, 2016.
 - 10) Hashimoto M, Shirakawa Y, Maeda N et al. Induction chemoradiotherapy including docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for locally advanced esophageal cancer. *Esophagus* **17**(2): 127–34, 2020.
 - 11) Hagi T, Kurokawa Y, Takahashi T et al. Molecular Barcode Sequencing for Highly Sensitive Detection of Circulating Tumor DNA in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology* **98**(4): 222–9, 2020.
 - 12) Ueda M, Iguchi T, Masuda T et al. Somatic mutations in plasma cell-free DNA are diagnostic markers for esophageal squamous cell carcinoma recurrence. *Oncotarget* **7**(38): 62280–91, 2016.
 - 13) Hamakawa T, Kukita Y, Kurokawa Y et al. Monitoring gastric cancer progression with circulating tumour DNA. *Br J Cancer* **112**(2): 352–6, 2015.
 - 14) Iwaya T, Endo F, Takahashi F et al. Frequent Tumor Burden Monitoring of Esophageal Squamous Cell Carcinoma With Circulating Tumor DNA Using Individually Designed Digital Polymerase Chain Reaction. *Gastroenterology* **160**(1): 463–5 e464, 2021.
 - 15) Endo F, Iwaya T, Sasaki Y et al. Circulating-tumor DNA from Two Types of Blood Collection Tubes for Monitoring Tumor Burden Validated with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. *medRxiv* 2020: 2020.2008.2012.20173070.
 - 16) Hofste LSM, Geerlings MJ, von Rhein D et al. Circulating Tumor DNA-Based Disease Monitoring of Patients with Locally Advanced Esophageal Cancer. *Cancers (Basel)* **14**(18): 2022.
 - 17) Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P et al. Circulating Tumor DNA Analysis for Detection of Minimal Residual Disease After Chemoradiotherapy for Localized Esophageal Cancer. *Gastroenterology* **158**(3): 494–505 e496, 2020.
 - 18) Morimoto Y, Matsuda S, Kawakubo H et al. Tumor Burden Monitoring with Circulating Tumor DNA During Treatment in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* **30**(6): 3747–56, 2023.

空間的シングルセル解析による MSI-H 進行大腸がん治療におけるパラダイムシフト

米村 祐輔*

要旨 本研究は、MSI-H 大腸がんのゲノム進化と免疫寛容獲得機構を解明し新規治療戦略を提案するアプローチである。進行 MSI-H 大腸がんでは、抗原提示機構の破綻により免疫逃避が生じ、ICI 治療抵抗性を示すが、本研究において空間的トランスクリプトーム解析とシングルセル解析を用い、特異的な免疫抑制機構を明らかにした。特に、細胞 X および遺伝子 Y が免疫細胞の排除に関与することを示し、新たな治療標的としての可能性を示した。

はじめに

MSI-H 大腸がんは大腸がん全体の約 1 割を占める疾患である。外科的切除が可能な病期であれば予後良好であるが手術不応高度進行がんでは難治を呈する。また MSI-H 大腸がんは高い突然変異含有率 (TMB) のため腫瘍抗原性が高く免疫チェックポイント阻害剤の適応となることから、がん微小環境 (腫瘍免疫応答) を対象にした腫瘍制御法を勧奨する上では重要である。

われわれは大腸がんゲノム進化に注目しがん細胞を中心に進化機構を解明したが、ごく最近 MSI-H 大腸がんのゲノム進化を解析し、がん細胞の MHC-class I HLA 自身の突然変異による抗原提示機構の破綻がサブクローナルに生じており、がん進化の選択圧となっていることを示した。すなわち MSI-H 大腸がん難治性獲得への進化は腫瘍免疫応答と共に勧奨すべきであり、①抗原性を有するがん細胞に対して排除相、②平衡相を経て、やがて③ (抗原提示機構の破綻による) 逃避相を示し難治を呈することをシミュレーションで明確に示した。したがって免疫逃避相に至り難治を呈する MSI-H 大腸がんの治療に関しては従来の腫瘍抗原提示に期待する獲得免疫機構を介した治療法ではない全く新しいアプローチが求められる。

近年の技術革新により病理学的空間情報を保持したままのシングルセルレベル解析が可能となり、がん微小環境を高解像度に解明することが可能になった。われわれはごく最近、散発性進行大腸がんにおいてがん進展を補助するがん微小環境を解明し治療標的を同定した。同様に MSI-H 大腸がんにおいても空間的トランスクリプトーム解析を行い、特に抗原提示機構の破綻したがん微小環境における免疫寛容機構を解明する。

1) 大腸がん進化において進化の選択圧となるがん微小環境

われわれはこれまで『がんは如何なる進化様式で多様性を創出し進展するか』について論文を報告してきた。具体的には散発性大腸がんを対象に、大腸前がんおよび早期がん病変では散在した発がんのドライバーとなる突然変異 (SNV) が自然選択的な進化の選択圧となり悪性形質を獲得 (Saito T. *Nat Commun* 2018), 進行大腸がんではドライバー変異は 1 腫瘍全域に普遍的に存在し中立進化的で進化の選択圧にはならないが、やがてコピー数変異 (CNA) を有するクローンが選択圧となり断続的に進化していることを明らかにした (Uchi R. *PLoS Genet* 2016)。しかし大腸がんにおける多様性の創出には単にがんゲノム変異のみならず、がん幹細胞性とがん微小環境 (特に腫瘍免疫応答) が重要な役割を担うことを既にがん

* 九州大学病院別府病院 外科

進化シミュレーションで示した(図1)。すなわちがん幹細胞が存在しなければ非現実的な単一色(クローナル)ながん細胞が算出され、がん微小環境の存在により実際の癌に類似して多様性を生じることを示した(Uchi R. *PLoS Genet* 2016, *Ann Gastroenterol Surg* 2018, Niida A. *Peer J* 2020)。しかし、癌細胞は如何にがん微小環境からの影響により多様性を生じるのか? 病理組織所見のみでは不明であり実際の臨床検体における細胞群および発現遺伝子を含めた機構を解明する必要があった。

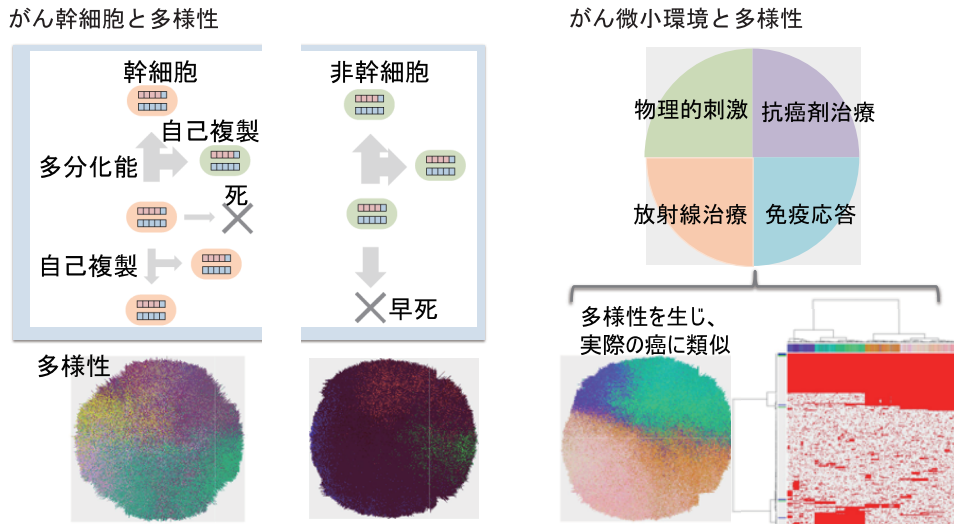


図1 がん進化の選択圧としての幹細胞と微小環境

2) 大腸がんにおけるがん微小環境

(1) 進行大腸がん; 近年、個々の細胞レベルの解像度で重要な細胞と共局在細胞の annotation, 情報交換因子を明らかにすることが可能になった。われわれは進行大腸がんを対象に VISIUM 解析を行い、Cell2Location 解析/NicheNet 解析で浸潤先進部がん細胞が HLA-G を分泌して SPP1+マクロファージを誘導することで大腸がんの進展に寄与することを明らかにした (Ozato Y. *Cell Rep* 2023) (図2)。

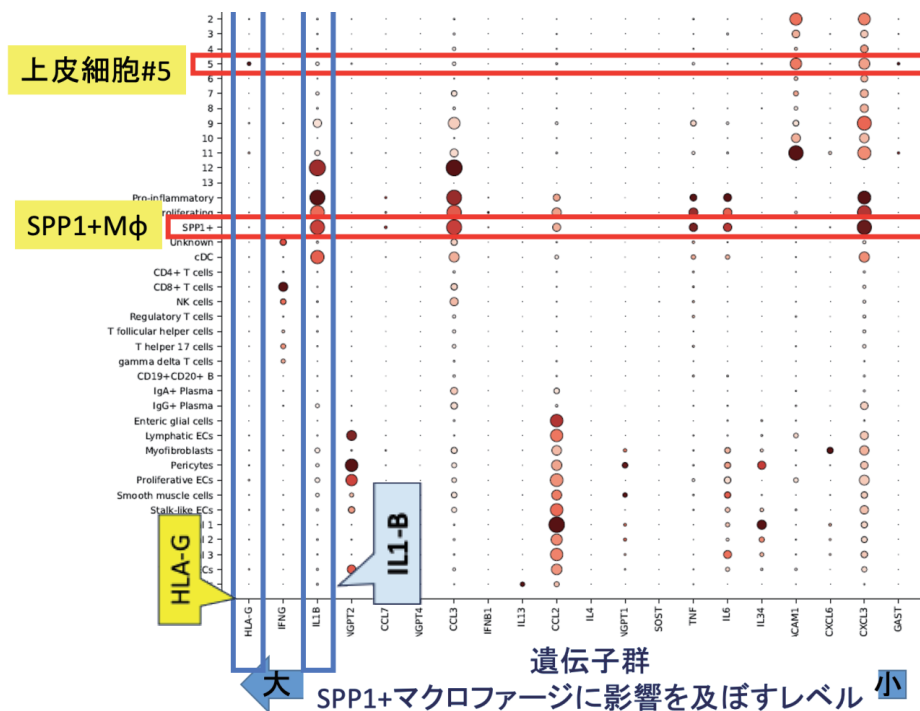


図2 SPP1 マクロファージに影響を与える HLA-G 同定

(2) 早期大腸がん；さらに、われわれは、早期および進行大腸癌のがん微小環境形成および免疫寛容機構を解明することを目的として、ST-seq および scRNA-seq データを深層学習の解析手法のひとつ DeepCOLOR を用いて統合解析した。解析の結果、Treg が腺腫および癌組織で免疫抑制的な役割を果たし、腫瘍進行に寄与することが示された。特に、Treg と腺腫上皮細胞が共局在する領域では、MDK を介した相互作用により免疫寛容と細胞増殖が誘導され、TME の形成が促進されていることが明らかとなった。また、MDK およびその受容体である SDC4 の高発現は予後不良と強く関連しており、CRC の診断および治療標的としての可能性を示唆している。これらの知見は、大腸がんにおける免疫寛容環境の形成メカニズムを理解し、新規治療戦略の開発に寄与するものである (Hashimoto M. et al. *eBioMed* 2024) (図 3)。

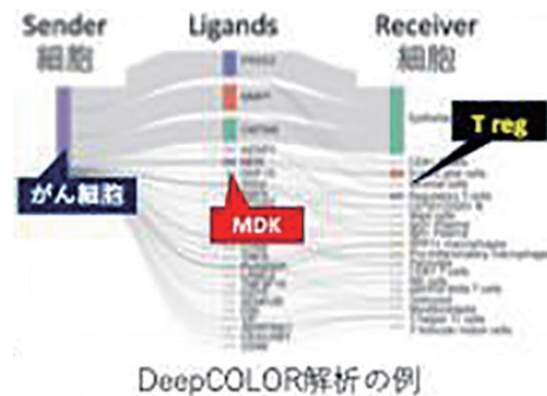


図 3 Treg を誘導する癌細胞由来の MDK 同定

3) MSI-H 大腸がんにおけるがん微小環境

進行結腸・直腸がんの多くは microsatellite stable (MSS) だが約 1 割は microsatellite instability high (MSI-H) であり、高い突然変異数 (TMB) を有することが知られている。このため MSI-H 大腸がんでは多くの腫瘍抗原 (NAG) が抗原提示細胞 (APC) より提示されることから免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の適応疾患であり予後良好である。しかし進行再発大腸がんにおいては MSS よりも MSI-H のほうが有意に予後不良である (図 4)。この様に臨床転帰が逆転する理由は『進行再発 MSI-H 大腸がん症例が免疫寛容を獲得するため』と考えられているが、その詳細は明らかではなかった。

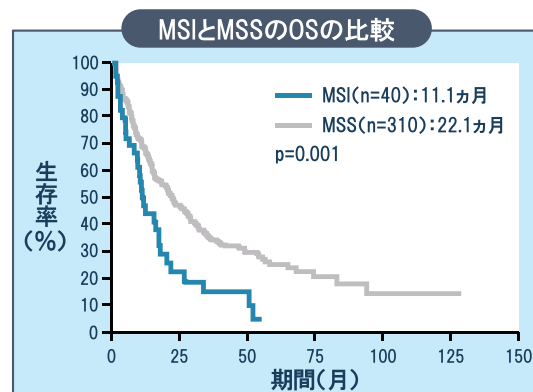


図 4 進行がんでは予後不良

(1) ゲノムレベルにおける免疫寛容獲得機構；われわれは進行再発 MSI-H 大腸がんにおける腫瘍内不均一性 (ITH) と免疫寛容を生むゲノム進化機構を解明した。すなわち TCGA 246 例の MSI-H 大腸がんの全エクソームシーケンス (WES) データを解析した結果、進行癌になるにつれて抗原提示機構 (APM; HLA, B2M など) にゲノム変異がサブクローナルに蓄積し抗原提示を失い免疫逃避することを示した

(図5) (Kobayashi Y. *Br J Cancer* 2023)。またわれわれはMSI-H大腸がんを対象にマルチサンプリングWESを行いゲノム進化解析を行った。その結果MSI-H腫瘍ではAPM（特にB2M）がサブクロナルに変異し選択的スイープを受けて抗原提示能を喪失し免疫逃避機構を獲得することを明らかにした。すなわち、MSI-H大腸がんにおいてたとえばB2Mが破綻したがん細胞と共局在する細胞と情報交換分子（治療標的分子）を同定することにより抗腫瘍免疫応答の賦活化をめざす。

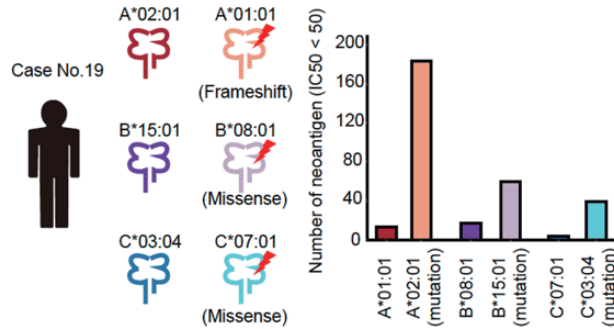


図5 MSI-H大腸がんB2M変異アリルにNAGが蓄積

(2) MSI-H大腸がん微小環境における免疫寛容獲得機構；われわれは、空間遺伝子発現解析とシングルセル遺伝子発現解析を用いたマルチモーダル解析を行い、MSI-H CRCにおけるTMEの網羅的な解析を行うとともに、ICI治療関連因子（特に抵抗性マーカー）の探索を行った。先行研究のMSI-H大腸癌6病変から、12症例をVisium（10x genomics社）でシーケンスを実施した。

1. Bulk RNAとscRNAの統合解析

全てのシングルセルクラスターの存在分布を、TCGAの全てのサンプルで相関解析した。その結果、濃縮クラスターの分布は、互いに強い正の相関を認めており、患者単位で似た挙動を示すことが示唆された（図6）。

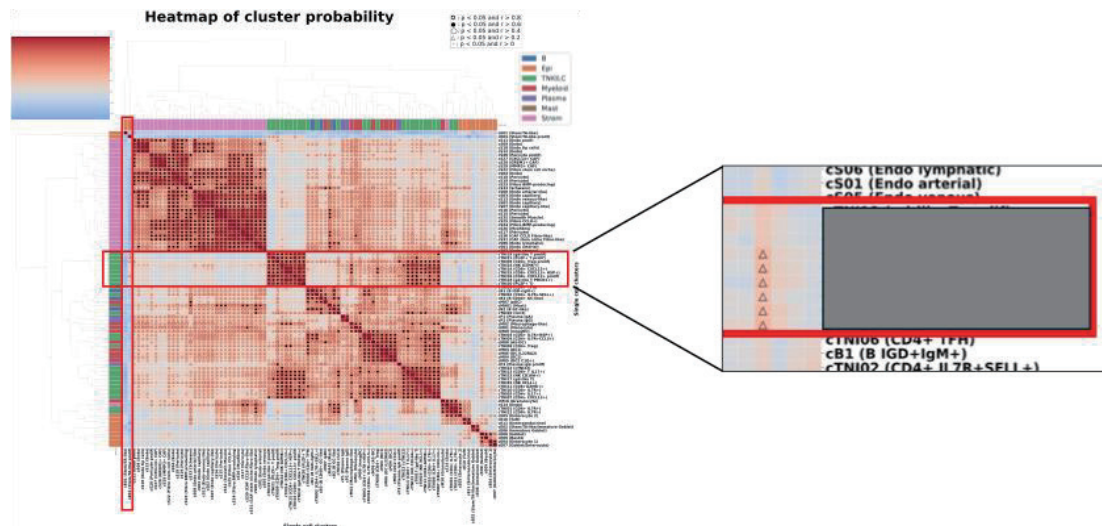


図6 bulk RNA vs scRNAで強い相関関係にある細胞群

2. 空間的scRNA vs scRNAの統合解析

空間的scRNA解析（Visium）においても同様の所見を認めた。特にこれらのクラスターは細胞傷害活性や疲弊マーカー、Tregやマクロファージが、免疫賦活時も疲弊時も存在しており、相反する両方の状態に置かれた細胞が共存していることを示唆する結果であった。また、この解析のなかでMSI-Hで賦活化して濃縮している細胞群と相互排他的にある細胞Xを同定した。

さらに細胞X特異的に発現する遺伝子として遺伝子Yを同定した。細胞Xの存在確率と共に各種免疫細胞群の存在を調べたところ、CD8T細胞、CD4、NK、Tgd細胞はじめ様々な細胞と相互排他的な関係性にあり（図7）、MSI-H大腸がんにおける免疫寛容獲得機構となんらかの関係性におかれてあることが示唆された。

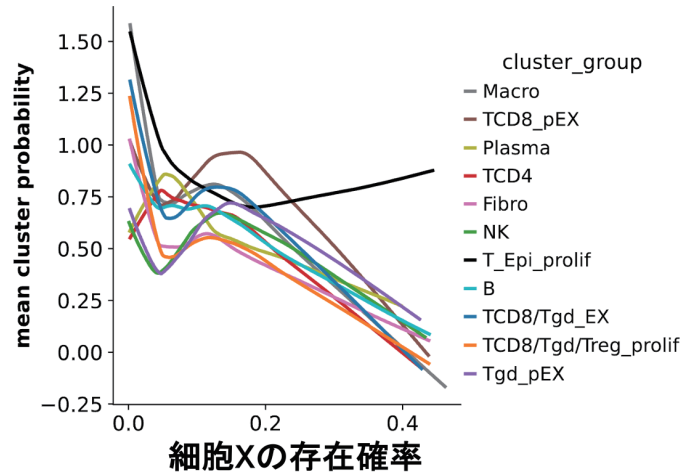


図7 細胞Xの存在は免疫細胞と相互排他的関係

また細胞Xに関してsingle cell RNAデータでDEGを解析して、特異的に発現する遺伝子群を探索した。その結果、遺伝子Yを同定した。遺伝子Yも同様に各種免疫細胞群の存在を調べたところ、相互排他的な関係性にあることを明らかにした（図8）。

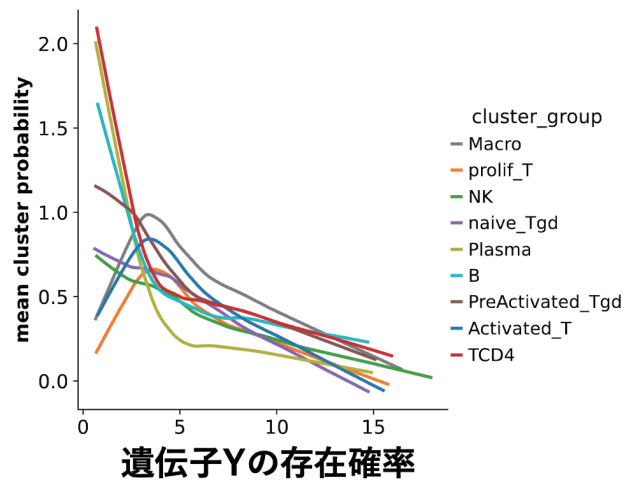


図8 遺伝子Yの存在は免疫細胞と相互排他的関係

3. 臨床情報を伴うシングルセルRNAデータセットでの検証

Yuqing ChenらはMSI-H/MSS CRCに対するICI前後のサンプルを含むデータセットを有しており（Yuqing Chen, et al. *Cancer Cell*. 2024）、今回われわれが同定した遺伝子について奏効情報と関連付けて解析した。その結果、遺伝子Yの高発現はICIによる腫瘍縮小と強い負の相関関係にあることを明らかにした。その相関のレベルはCD8T細胞関連遺伝子を凌駕していた。今後、治療標的およびバイオマーカーとしての意義が注目される。

4. 動物モデルでの検証

遺伝子Yの過剰発現株化細胞はマウス腫瘍増殖能に寄与しており、CD8T細胞の浸潤を抑制していた。KOでも実験を終え、仮説通りの結果をえておりin vivoでの検証を終えている。

おわりに

本助成を受けたことにより，本文(2)以下の成果，すなわち MSI-H大腸がんの治療に繋がる重要な端緒を得た。特に免疫寛容を獲得し予後不良として知られる進行再発 MSI-H大腸がん患者にとって福音となるよう，現在阻害剤の獲得に鋭意取り組んでいる。

長管骨転移性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法と髄内釘固定の併用療法の有効性・安全性の探索

薛 宇孝*

要旨 長管骨転移性腫瘍による骨折に対するラジオ波焼灼療法（RFA）と髄内釘固定の併用は、それぞれの欠点を補完することで疼痛緩和を達成しかつ局所根治性のある低侵襲治療となりうる。併用療法を施行した症例の検討では早期の疼痛緩和や術中出血量の低下に寄与しつつ低侵襲性と局所制御を両立させ、特に病的骨折前の切迫骨折の症例で短中期の安全性が認められた。転移性骨腫瘍モデルの焼灼の検討では骨内の焼灼範囲は軟部組織を焼灼した場合よりわずかに小さかった。また針先温度があがりにくい場合は腫瘍辺縁で温度が上昇している可能性があり、臨床症例の経過も踏まえて焼灼開始後4-5分の針先温度を確認することが重要と考えられた。JCOG参加施設へのアンケートからは併用療法による恩恵を期待できるものの現実的には主に複数部署が関連することで実施困難な施設が多い現状が浮かび上がり、有効性と安全性を実証しつつ実施体制を構築することが重要と思われた。

はじめに

大腿骨、上腕骨など長管骨の転移性骨腫瘍による病的骨折や切迫骨折に対しては、髄内釘固定手術が標準的な治療となる。髄内釘固定は複数の小さな切開からインプラントを挿入する低侵襲な手技であり、骨折部の安定化による除痛とともに早期の荷重を可能とするが、髄内釘挿入による腫瘍の播種や腫瘍が増大した場合のインプラント破綻が問題となる。そのため局所制御目的に緩和照射を併用したり、特に長期生存が見込まれる患者では腫瘍切除と腫瘍用人工関節置換を併用した侵襲の高い治療を選択したりすることもある¹⁾。

ラジオ波焼灼療法（以下RFA）は約450キロヘルツの高周波を針状の電極に流すことで周囲を球状に焼灼する腫瘍の局所療法であり、肝細胞癌などに使用されてきた。2022年9月より悪性骨腫瘍の治療にも保険適用が拡大された。RFAを転移性骨腫瘍に使用する利点としては、早期の除痛効果の他に、局所制御効果や、さらにその後に外科的治療を予定する場合には術中出血抑制効果が挙げられる。放射線治療と比較すると治療期間が数時間以内と短期間であること、放射線感受性が低くとも局所制御効果を発揮すること、治療回数に制限がないこと、などの優位性を有するがRFAと放射線治療を併用することも可能である。一方でRFAのリスクとしては熱傷や一時的な疼痛増悪などの早期合併症の他に焼灼後の骨壊死による病的骨折があり²⁾、特に大腿骨のような荷重長管骨では外科的治療を要する重篤な合併症である。

長管骨の転移性骨腫瘍に対するRFAと髄内釘固定の併用についてはこれまで報告が希少であり^{3) 4)}その優位性については確立されていない。しかしながら、RFAの短所である骨壊死による骨折を髄内釘固定でカバーし、髄内釘固定の短所である局所制御をRFAで補完するこの併用手技は理にかなった治療であり（図1）、低侵襲で早期にADLを獲得可能な手技をより生存期間が長い患者にも適用することが可能となる。本研究ではRFAと髄内釘固定の併用手技の有効性と安全性を検討した。

* 国立病院機構九州がんセンター 整形外科

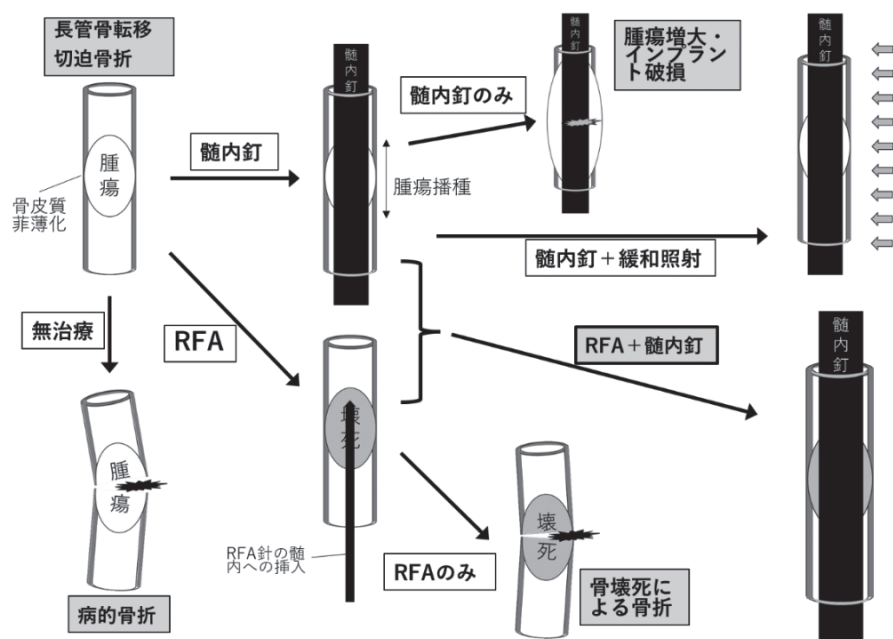


図1 ラジオ波焼灼療法と髄内釘固定の併用療法の概念図
それぞれの短所を補完する併用療法であり、低侵襲で安定性と局所制御を実現する。
RFA：radiofrequency ablation（ラジオ波焼灼療法）

検 討

1. RFA+髄内釘固定施行症例の検討

1) 対象と方法

当院で2023年7月から2024年7月に大腿骨の転移性骨腫瘍の切迫骨折あるいは病的骨折に対して、RFAと髄内釘を一次的あるいは二期的に施行した症例を対象として後方視的に有効性と安全性を検討した（院内IRB交付番号2022-37）。（表1）

表1

症例	原発巣	年齢	性別	部位	最大径	Mirels スコア	併用 手技	焼灼 時間	温度	初期 抵抗	術中 出血量	合併症
1	肺癌	70	F	転子部	3 cm	8	二期的	15' 7'	60℃ 75℃	78Ω 78Ω	20 ml	Ⅱ度熱傷
2	子宮頸癌	74	F	転子部	4.5 cm	10	二期的	NA 7'40" 9'47"	>60℃ >60℃ >60℃	53Ω 46Ω 52Ω	20 ml	—
3	肺癌	80	M	転子部	4 cm	10	一次的	5' 2'05" 4'	89℃ 63℃ 93℃	108Ω 255Ω 112Ω	50 ml	—
4	肺癌	70	F	転子下	6 cm	病的骨折	一次的	15' 15' 15'	81℃ 75℃ 100℃	117Ω 112Ω 120Ω	50 ml	骨癒合不全
5	腎癌	71	F	転子部 ～ 転子下	4+1.5 +1.5 cm	病的骨折	一次的	3'13" 2'44" 8' 5'	62℃ 64℃ 69℃ 87℃	181Ω 119Ω 88Ω 282Ω	100 ml	—

症例	照射歴	術後照射	その他 補助療法	術前 歩行機能	術後 1M	焼灼部経過	その他の 骨転移	観察期間	状態
1	+	-	-	歩行器	杖	僅かに増大	増加・増大	4M	DOD
2	-	+	一部搔爬	杖	杖	縮小	なし	8M	DOD
3	-	+	-	不可	杖	不変	増加	5M	AWD
4	-	+	-	不可	松葉杖	不変	なし	10M	NED
5	-	+	一部搔爬 セメント充填	不可	杖	不変	増大	5M	AWD

Cool-tip RFA システム E シリーズ（コヴィディエンジャパン）を用い日本IVR学会の作成したプロトコルに沿って焼灼を施行した。ニードルの種類は病変のサイズによって決定するが全例で先端露出部 3cmの針を用いた。直径 3cmの球状の焼灼範囲を想定して病変に合わせた回数の焼灼を施行した。

骨腫瘍に対する RFA 手技の導入について院内の臨床倫理委員会で承認を得た。また全ての症例は IVR 医師を含むカンサーボードで討議され、適応の検討を経た後に日本 IVR 学会の適正使用指針に沿って治療が行われた。

2) RFA 併用による早期の除痛効果

症例 1（図 2）：70 歳女性，肺癌。左大腿骨転子部の転移に対して緩和照射が施行されたが小転子は骨癒合せず照射後 5 カ月で疼痛が再燃し歩行困難となった。小転子部に CT ガイド下 RFA を施行し，荷重部を補強するため二期的に髄内釘固定を施行した。股関節は RFA 前：自動屈曲 80°（NRS 3）と可動域制限と疼痛を認めたが，RFA 翌日：自動屈曲 110°（NRS 0）と早期に改善を認めた。荷重時痛は残存したが髄内釘固定後に改善し，術後 1 週で杖歩行を獲得した。

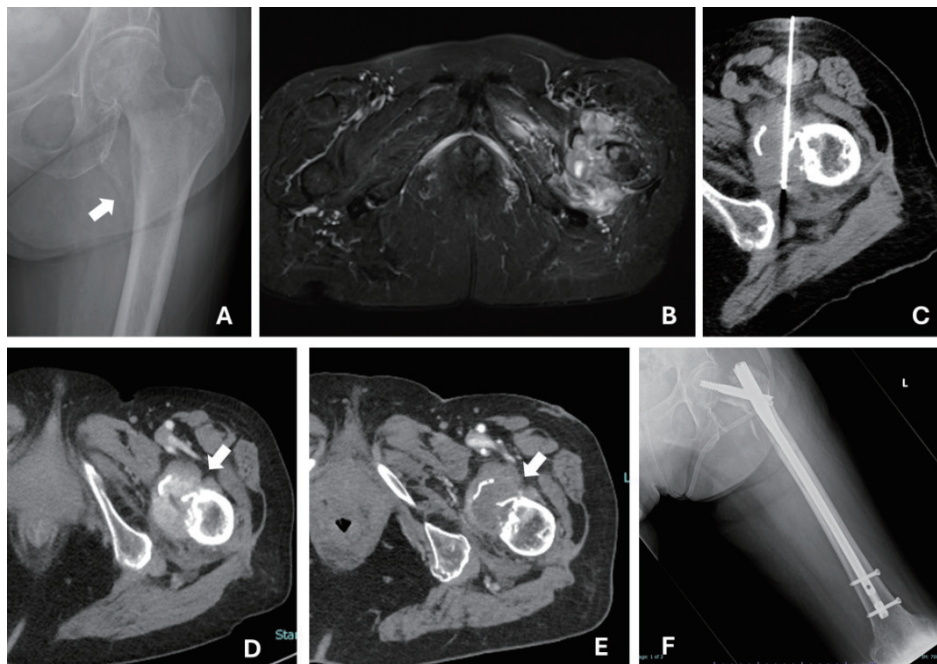


図 2 症例 1（RFA 併用による早期の除痛効果）

A：照射後の小転子部（矢印）骨癒合不全による疼痛，B：小転子から転子部にかけての骨転移，
C：CT ガイド下 RFA，D：RFA 直前の造影 CT，骨転移病変に造影効果を認める（矢印），
E：RFA 翌日の造影 CT，造影効果の消失を認める（矢印），F：髄内釘術後 3M，杖歩行可能

3) RFAによる局所制御効果

症例2 (図3) : 74歳女性, 子宮頸癌。右大腿骨の転子部の切迫骨折に対してCTガイド下RFAと髄内釘固定を二期的に施行した。術後に照射線照射を併用した。術後5カ月時点の造影CTでは軟部陰影は縮小している。

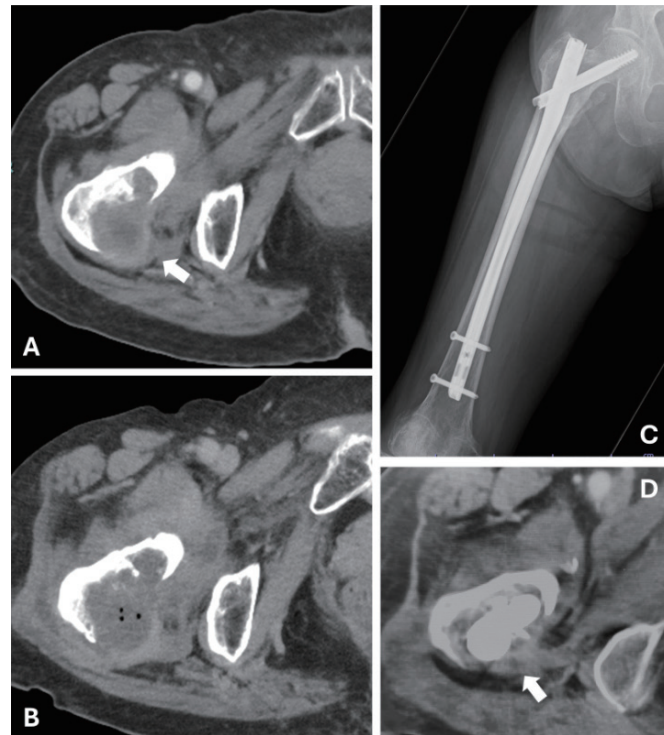


図3 症例2 (RFAによる局所制御効果)

A : 焼灼前造影CT, 転子部後方の皮質欠損と造影効果を認める (矢印), B : RFA翌日の造影CT, 造影効果の減弱と中心部のガス像, C : 髄内釘術後レントゲン, D : 術後5M時点の造影CT, 軟部陰影の縮小を認める (矢印)

4) RFA後の骨再生能の温存

症例3 (図4) : 80歳男性, 肺癌, 初診。左大腿骨の切迫骨折に対してRFAと髄内釘固定を一期的に施行した。RFA後の腫瘍組織を採取したが腫瘍細胞の変性を認めるものの核の崩壊は認めなかった。しかしながら術後に行われたPET検査では左大腿骨転子部には術後変化以外のFDG集積を認めず, 病変は活動性を失っているものと判断された。その一方で術後4か月後に撮影された骨シンチグラフィでは焼灼後の転子部にも周囲の骨皮質と同様の集積を認め, RFA後も骨再生能が保持されていることが示唆された。

5) RFA後の骨癒合遅延

症例4 (図5) : 70歳女性, 肺癌。右大腿骨の病的骨折に対してRFAと髄内釘固定を施行した。プロトコルどおりに電極周囲が熱凝固して自動的に機器が停止するロールオフを目標として焼灼したがロールオフが起らず81-100度まで温度が上昇し焼灼を中止した。髄内釘固定を予定どおり施行し, 術後照射を行った。歩行可能となっていたが術後6カ月で歩行時痛が出現, 骨癒合不全と髄内釘の折損を認めた。骨折部の切除と人工骨頭置換を行い再度歩行可能となっている。切除検体は偽関節の状態であり, 病理組織検査では骨皮質内の骨細胞の残存はおよそ60%程度に認めた。腫瘍細胞の残存は明らかでなかった。焼灼温度上昇に起因した合併症である部分的な骨壊死と骨癒合不全と考えられた。

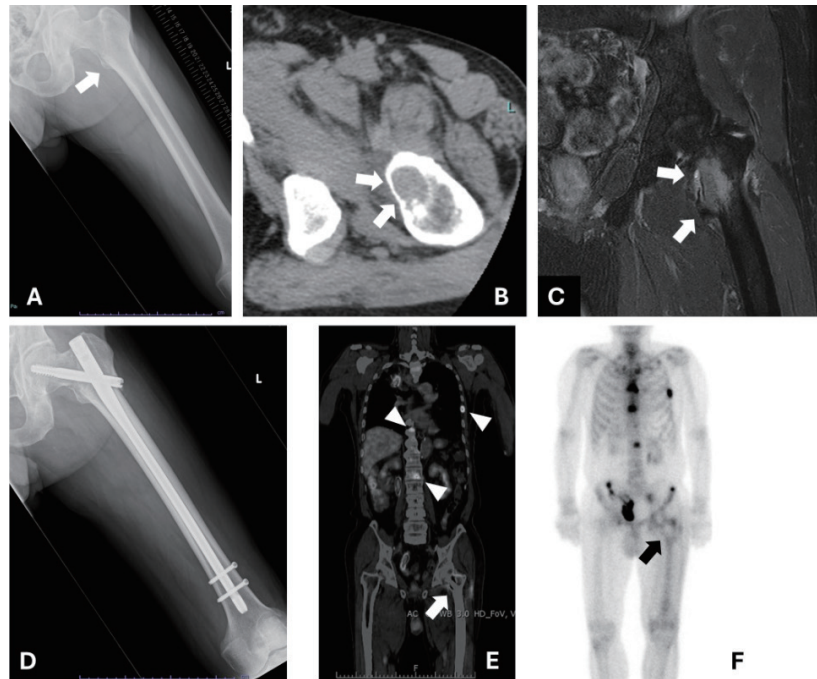


図4 症例3 (RFA後の骨再生能の温存)

A：治療前レントゲンにて転子部内側皮質の菲薄化を認める（矢印），B：治療前CT，溶骨性病変と骨皮質菲薄化（矢印），C：MRI脂肪抑制像，転子部内側の病変（矢印），D：治療後レントゲン，E：治療1か月後PET-CT，複数の骨転移病変に集積を認めるが（矢頭），RFA焼灼部に集積を認めない（矢印），F：治療4カ月後骨シンチグラフィ，周囲の骨皮質と同程度の集積を転子部内側にも認める（矢印）

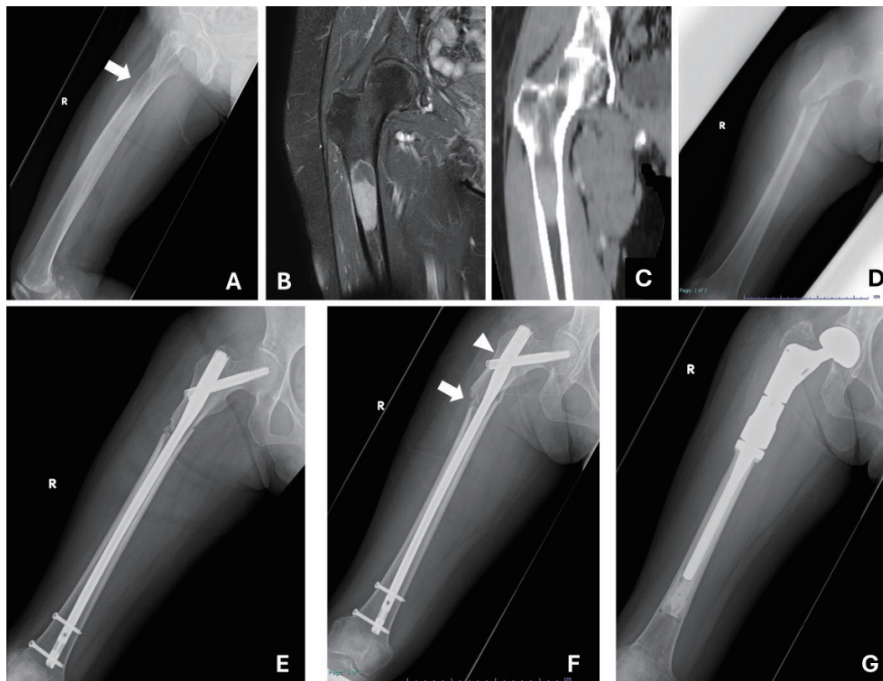


図5 症例4 (RFA後の骨癒合遅延)

A：転子下前方の骨皮質菲薄化（矢印），B：MRI脂肪抑制像，C：造影CT冠状断，D：治療介入前の病的骨折，E：治療後レントゲン，F：術後半年でネイルの折損（矢頭）と骨折部の癒合不全と転位（矢印）を認めた，G：切除と腫瘍用人工骨頭置換を要した

6) 熱 傷

症例2でRFA中に焼灼部から離れた両側大腿部内側の2度熱傷を生じた。大腿部皮膚の接触により対側の大腿部に貼った対極板と電極の間にショートカットを起こしたものと考えられた。対極板の温度

上昇を防ぐため対極板は大腿など筋量の多い部位に貼付することとなっているが、その後腹部など電流が直線的となるような部位に貼付することとし熱傷は生じていない。

7) 考 察

温度上昇による腫瘍制御は、切除した骨を再利用して再建する自家処理骨再建法として確立しているパストール法と類似点がある。パストール法は骨誘導能を維持しながら悪性腫瘍細胞を死滅させることを目的として骨を 60℃で 30 分、または 70℃で 15 分の加温を行い体内へ戻す。しかしながらパストール処理骨と同様に RFA 後の骨も骨癒合が遅延する傾向にあると推測され、病的骨折においては RFA に髄内釘固定を併用しても骨癒合不全の可能性はある。一方で骨皮質の連続性を保った切迫骨折においては短中期の安全性が認められた。大腿骨症例では骨再生能を維持するためになるべくパストール処理に近い状況を再現することが良いと考え、現在ではロールオフを目標とせず開始後 4 分で焼灼を止めて温度を確認し、60-70℃を 5 分維持することを目標としている。

本検討では骨癒合不全と熱傷を 1 例ずつ認めたが、その他に RFA に関連する合併症は認めなかった。一方で髄内釘手術時の術中出血は通常よりも少なく（当院の過去 3 年の RFA 非使用 16 例では平均 161ml）、過去の報告と合致する^{3) 4)}

除痛効果については髄内釘固定そのものが骨折部の安定化により除痛効果を有するため RFA 単独の効果を論じることは難しいが RFA 直後に評価できた症例 1 では著明な効果を示した。過去の後方視的検討でも髄内釘固定の補助療法として、RFA は放射線と比較しても除痛効果に勝る傾向にあったとされている⁴⁾。

腫瘍制御に関しては臨床経過からは有効であった。ただし RFA 直後の組織検査を施行した症例では変性をうけた細胞が残存していたが臨床的には腫瘍の再燃は無く、焼灼直後では組織学的な効果判定は困難と推測された。また術後照射を併用した症例が多く RFA 単独での有効性は評価困難であった。しかしながら RFA と照射を併用した場合もそれぞれの副作用を増強することはなかった。RFA と照射の併用療法については椎体の骨転移などで有用性の報告^{5) 6)}がいくつか存在するため、大腿骨など長管骨でも同様の効果が期待される。少なくとも、照射歴あるいは早期転院予定などで照射を躊躇する症例や X 線照射装置がない施設では RFA が有用な補助療法の選択肢となる。

2. ブタを用いた RFA 焼灼範囲についての検討

1) 方 法

ブタ大腿骨・脛骨および食用豚モモ肉を用いて、RFA 焼灼範囲と温度の検討を行った。Cool-tip RFA システム E シリーズの露出部 3cm のニードルを用いて悪性骨腫瘍のプロトコールに準じて焼灼を施行した。各モデルでは電流がなるべく直線化するように対極板から針先まで 5cm 以上を確保した。

2) 筋肉、骨内の焼灼範囲の検討（図 6）

筋肉のみを焼灼した場合、初期抵抗値は平均 67 Ωであり、開始後 5 分で針先温度は平均 67℃、焼灼範囲は平均 3.4 × 2.5cm であった。針先方向の断面では真円ではなく紡錘形であり、針先端をわずかに越えて焼灼範囲が伸びていた。肉眼的な焼灼範囲の外は約 40℃までの上昇にとどまっていた。

筋肉を介して骨を焼灼した場合の初期抵抗値は平均 852 Ωと非常に高く規定の 30w 未満の出力から開始されたが、開始後 5 分で針先温度は平均 83℃に上昇した。焼灼範囲は平均 3.1 × 2.4cm であった。骨梁の密な骨幹端の方が脂肪の多い骨幹部よりもやや抵抗値が高く、骨組織＞脂肪＞筋肉の順に抵抗が高いものと考えられた。抵抗が高い骨でも筋と同じ時間でほぼ同様の焼灼範囲が得られたが、針先端部より先は焼灼されにくく、針垂直方向へも焼灼範囲が狭くなった。

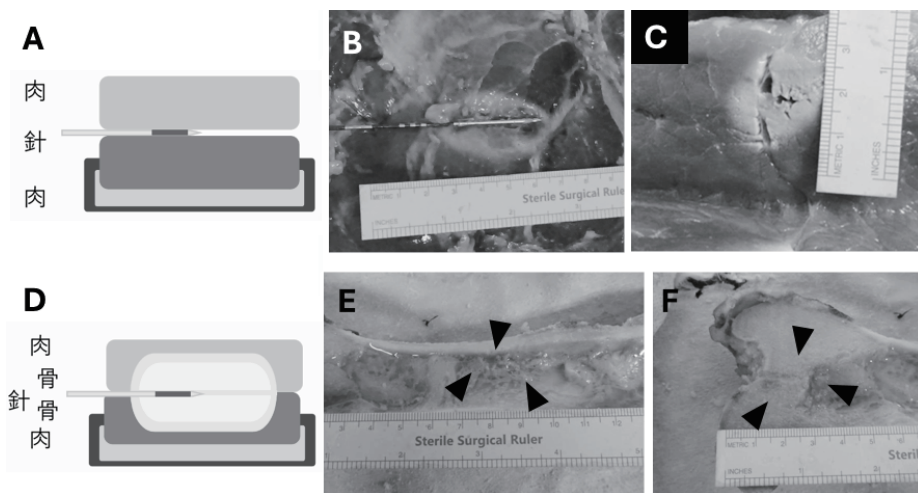


図6 筋内、骨内の焼灼範囲の検討

A：筋焼灼モデル模式図，B：焼灼後水平方向の断面，焼灼範囲は紡錘形で先端部をやや超える，C：焼灼後垂直方向の断面，D：骨焼灼モデル模式図，E：骨幹部焼灼範囲（矢頭），F：骨幹部焼灼範囲（矢頭）

3) 骨内腫瘍を模した骨内充填筋肉の焼灼範囲（図7）

半割した骨の骨髄を除去し筋肉を充填後に結束して転移性骨腫瘍モデルとした。筋肉内に針先を進め焼灼した。初期抵抗値は平均 314 Ω ，早期に骨表面からの発熱が見られ開始後4分で骨表面 55.9℃，針先温度 56.7℃と温度上昇の範囲が拡散し断面を中心に骨の焼灼が認められた。断面からの漏電を疑ったが，断面を絶縁する，半割せず径1cmに穿孔して筋肉を挿入する，いずれのモデルにおいても同様の結果であった。

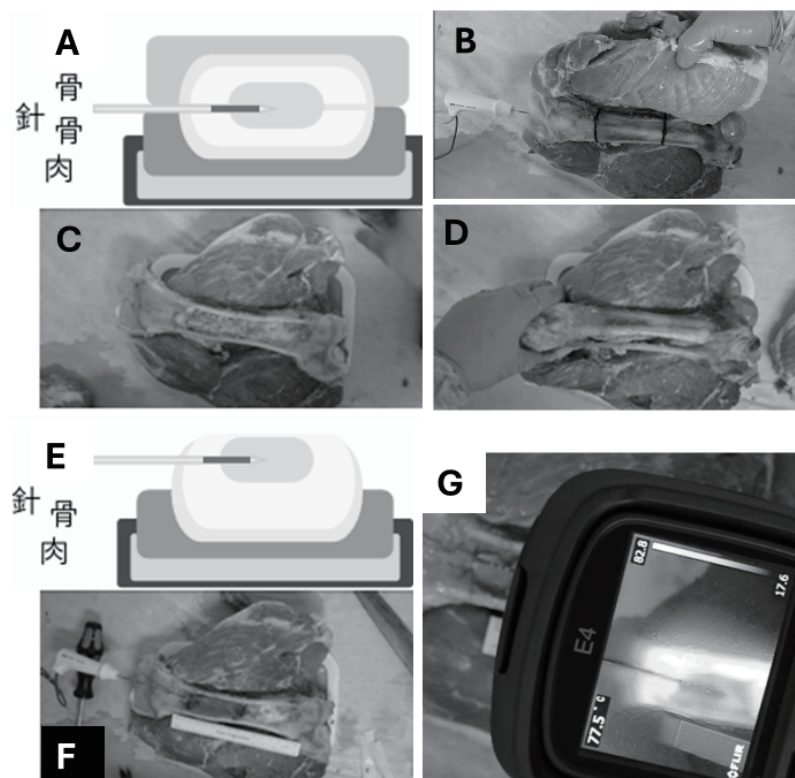


図7 骨内充填筋肉の焼灼範囲の検討

A：充填モデル模式図，B：焼灼後，骨表面も温度上昇を認めた，C：断面，D：断面付近の骨に焼灼が見られた，E：半割した充填モデル，F：辺縁優位に筋の焼灼を認める，G：焼灼中サーモグラフィ写真では辺縁優位に温度上昇が認められる

半割した状態でサーモグラフィで確認しながら焼灼を行った。露出部が空气中に露出しているためか初期抵抗値はやや高く 394.4 Ω であった。筋と骨との間で温度上昇が観察され、開始 4 分で辺縁 72℃、針先は 42.6℃ と逆転現象が見られた。

4) 考 察

骨組織の焼灼においては軟部組織と同様にほぼ予想通りの焼灼範囲が得られた。骨内に充填した筋を焼灼した場合には筋の辺縁で温度上昇がみられ、これは臨床上期待する効果ではない。原因として筋組織の抵抗が骨より格段に低いために筋が電極化したような現象が推察される。臨床で施行した RFA 後の造影 CT を確認する限りではむしろ辺縁に造影効果を残して焼灼されており臨床上この現象が生じているとは考えづらい。実際の腫瘍と骨皮質の間に抵抗値の大きな隔たりがない可能性、血流の影響など今回のモデルが実際の骨転移を反映していない理由が複数考えられるが、針先温度が上昇しにくい場合にはこの現象が起こっている可能性を考慮して焼灼を中止することが必要かもしれない。

3. 骨腫瘍に対する RFA の現状および併用手技の普及に関する調査

1) アンケート調査

日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) 骨軟部グループ参加施設および協力施設を対象としてアンケート調査を実施した。調査期間は 2024 年 3 月から 2 カ月間で 42 施設中 40 施設から回答が得られた (回答率 95.2%)

a. 骨腫瘍に対する RFA の現状

保険適用拡大が行われた 2022 年 9 月からアンケート回答までの間に骨腫瘍 108 例に RFA が行われたが多くの類骨骨腫に対して行われ、転移性骨腫瘍はうち 27 例であった。保険適用に対応した RFA 機器を保有している施設が 26 施設、購入予定が 5 施設であり今後症例数の増加が予想された。転移性骨腫瘍 27 例中 14 例で疼痛緩和ではなく腫瘍制御を主な目的として施行されており、RFA に腫瘍制御が期待されている現状も明らかとなった。

b. 長管骨転移の髄内釘固定の補助療法の現状

長管骨 (大腿骨、脛骨、上腕骨) に発生した 6cm 以内の溶骨性病変について 1 年間の手術症例を調査した。腫瘍切除を伴わない髄内釘固定は 118 例に施行された。術中補助療法が施行されたのは 5 例のみであった。周術期補助療法として放射線治療が切迫骨折の 65.2% (45/69 例)、病的骨折の 44.9% (22/49 例) で施行された。過去に照射歴がある場合の照射は切迫骨折で 0% (0/7 例)、病的骨折の 40% (2/5 例) であり、特に照射歴のある切迫骨折で放射線治療以外の補助療法が求められている可能性が推測された。

c. RFA + 髄内釘固定の併用手技の実施可能性

長管骨切迫骨折の髄内病変を想定した場合、RFA を手術室で透視下に行うことで侵襲やコストを最小化できるが、これが可能と回答した施設は半数の 20 施設にとどまった。実施困難な理由は、手術室以外で CT ガイド下に RFA を施行する慣習や希望がある (13 施設)、関係部門の協力が得られない (6 施設)、回答なし (3 施設) であった (複数回答可)。

2) 多施設共同研究案について

複数回の JCOG 班会議で介入研究案を模索した。最終的に①髄内釘固定の適応と考えられる大腿骨転移の切迫骨折症例における髄内釘固定の補助療法として、標準治療群：放射線治療単独、試験治療群：RFA 単独とする案。②髄内釘と切除、いずれも適応となりうる大腿骨転移の切迫骨折において、標準治療群：切除 + 腫瘍用人工関節、試験治療群：RFA + 髄内釘固定とする案、の 2 案について討論を重

ねたが、いずれのデザインにおいても併用手技を実行可能な施設に限られていること、組み入れ・除外の基準を確立するのが困難であることが主な障壁となりランダム化比較試験は施行しないこととなった。現在、参加施設を限定して有効性・安全性を確認する多施設共同観察研究を計画中である。

考 察

長管骨転移に対するRFA + 髄内釘固定は低侵襲で局所制御を得つつ機能を再獲得する有用な方法であると考えられた。長期予後が見込まれる症例では切除と腫瘍用人工関節置換による再建を行うことが多いが、これに代わる低侵襲な治療選択肢となる可能性がある。

この併用手技は概ね安全と考えられたが周囲の正常骨皮質の過剰な温度上昇は術後のインプラント破損のリスクであり注意が必要である。骨へのRFAは肝臓と異なりエコーで焼灼をモニタリングすることができない。またRFAは電極を冷却しながら焼灼するため焼灼中の針先温度を確認することができず、温度の確認のためには0.5～1分ほど焼灼を停止する必要がある。有効性と安全性確保のためには60-70度を一定時間維持することが重要と考えられ、温度確認のタイミングを模索していく必要がある。

現時点では、完全な骨折をきたしていない切迫骨折、術中出血が予想される富血性腫瘍、放射線治療無効例あるいは低感受性腫瘍、がRFA + 髄内釘固定の特に良い適応であり、効果と安全性の担保のために焼灼開始後4-5分で針先温度を確認することを推奨する。

お わ り に

長管骨転移性腫瘍に対するRFAと髄内釘固定の併用は有力な治療選択肢となりうる。施設によっては実施に至る調整が難しいという現状があり、有効性と安全性を実証しつつ体制を構築することが重要と思われた。

文 献

- 1) Factors associated with the decision of operative procedure for proximal femoral bone metastasis: Questionnaire survey to institutions participating the Bone and Soft Tissue Tumor Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.
Araki N, Chuman H, Matsunobu T, Tanaka K, Katagiri H, Kunisada T, Hiruma T, Hiraga H, Morioka H, Hatano H, Asanuma K, Nishida Y, Hiraoka K, Okamoto T, Abe S, Watanuki M, Morii T, Sugiura H, Yoshida Y, Ohno T, Outani H, Yokoyama K, Shimose S, Fukuda H, Iwamoto Y.
J Orthop Sci. 2017 Sep;22(5):938-945. doi: 10.1016/j.jos.2017.05.012. Epub 2017 Jun 17.
- 2) Complications Following Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation of Bone Tumors: A 10-year Dual-Center Experience.
Cazzato RL, Palussière J, Auloge P, Rousseau C, Koch G, Dalili D, Buy X, Garnon J, De Marini P, Gangi A.
Radiology. 2020 Jul;296(1):227-235. doi: 10.1148/radiol.2020191905. Epub 2020 Apr 28.
- 3) Bone radiofrequency ablation combined with prophylactic internal fixation for metastatic bone tumor of the femur from hepatocellular carcinoma.
Ogura K, Miyake R, Shiina S, Shinoda Y, Okuma T, Kobayashi H, Goto T, Nakamura K, Kawano H.
Int J Clin Oncol. 2012 Aug;17(4):417-21. doi: 10.1007/s10147-011-0319-y. Epub 2011 Sep 15.
- 4) Preoperative radiofrequency ablation in painful osteolytic long bone metastases.
Di Francesco A, Flamini S, Zugaro L, Zoccali C.
Acta Orthop Belg. 2012 Aug;78(4):523-30.

- 5) A feasibility study of percutaneous Radiofrequency Ablation followed by Radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases.
Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, Bonfili P, Marampon F, Di Nicola L, Conchiglia A, Ventura L, Franzese P, Gallucci M, Masciocchi C, Tombolini V.
Eur Radiol. 2011 Sep;21(9):2004-10. doi: 10.1007/s00330-011-2133-3. Epub 2011 May 1.
- 6) Radiofrequency Ablation and Radiation Therapy Improve Local Control in Spinal Metastases Compared to Radiofrequency Ablation Alone.
Prezzano KM, Prasad D, Hermann GM, Belal AN, Alberico RA.
Am J Hosp Palliat Care. 2019 May;36(5):417-422. doi: 10.1177/1049909118819460. Epub 2018 Dec

研究経過報告書執筆要項

- (1) 研究記録集出版のため、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、図表は Microsoft PowerPoint, Excel）
引用文献	10位

- (2) 標準形式（Microsoft Word, CSV, テキスト）または PDF 形式（文字の取り出しが可能な形式）で保存し、電子メール（soumu@jfm.or.jp）に添付、または、メモリーカード等の外部メディアに記録してご提出ください。

- (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, cm², 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。本文中の引用個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): 109-14, 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, 309-28, 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**: 97-9, 1976.
イタリック

- (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)	東 市郎 (北海道大学免疫科学研究所)
(1 卷)	天木 一太 (日本大学医学部)	太田 和雄 (愛知県がんセンター)
	加藤 哲郎 (秋田大学医学部)	須賀 昭二 (国立名古屋病院)
	関口 守正 (東京大学医科学研究所)	高見沢裕吉 (千葉大学医学部)
	寺尾 榮夫 (東京都立駒込病院)	西 満正 (鹿児島大学医学部)
	野本亀久雄 (九州大学医学部)	棟久 龍夫 (長崎大学医学部)
	母里 知之 (東海大学医学部)	森 武貞 (大阪大学医学部)
	吉田 修 (京都大学医学部)	涌井 昭 (東北大学抗酸菌病研究所)
1982	浅野長一郎 (九州大学理学部)	井村 裕夫 (京都大学医学部)
(2 卷)	海老名卓三郎 (東北大学医学部)	古賀 成昌 (鳥取大学医学部)
	小山 博記 (大阪府立成人病センター)	志田 圭三 (群馬大学医学部)
	友田 豊 (名古屋大学医学部)	中西 昌美 (北海道大学医学部)
	新島 端夫 (東京大学医学部)	馬場 恒男 (九州大学生体防御医学研究所)
	藤本 孟男 (愛知医科大学)	細川真澄男 (北海道大学医学部)
	松澤 大樹 (東北大学抗酸菌病研究所)	松田 忠義 (東京都立駒込病院)
	三好 勇夫 (高知医科大学)	
1983	池田 恵一 (九州大学医学部)	石引 久弥 (慶應義塾大学医学部)
(3 卷)	木村 郁郎 (岡山大学医学部)	桑野 信彦 (大分医科大学)
	菅原 克彦 (山梨医科大学)	高久 史磨 (東京大学医学部)
	橋 武彦 (東北大学抗酸菌病研究所)	螺良 英郎 (徳島大学医学部)
	西平 哲郎 (東北大学医学部)	野村 雍夫 (国立病院九州がんセンター)
	藤原 大美 (大阪大学医学部)	前田 浩 (熊本大学医学部)
	三橋 重信 (久留米大学医学部)	谷内 昭 (札幌医科大学)
	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)	小野寺時夫 (東京都立駒込病院)
(4 卷)	折田 薫三 (岡山大学医学部)	藏本 淳 (広島大学原爆放射能医学研究所)
	小磯 謙吉 (筑波大学臨床医学系)	杉町 圭藏 (九州大学医学部)
	関根 暉彬 (国立がんセンター研究所)	高月 清 (熊本大学医学部)
	塚田 裕 (北海道大学医学部)	鶴尾 隆 (癌研・癌化学療法センター)
	原 泰寛 (国立病院九州がんセンター)	福西 亮 (愛媛大学医学部)
	前山 巖 (鳥取大学医学部)	水落 次男 (東京大学医科学研究所)
	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)	北村 幸彦 (大阪大学医学部附属癌研究施設)
(5 卷)	小玉 正智 (滋賀医科大学)	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巻）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巻）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癌研究施設）
- 1987 市橋 秀仁（藤田学園保健衛生大学医学部）
（7巻）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巻）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巻）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）
小黑 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巻）	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）	斉藤 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巻）	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巻）	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巻）	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（財慶應がんセンター）
	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巻）栗原 稔（昭和大学附属豊洲病院）
 藺田 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巻）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巻）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巻）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巻）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)	手島 昭樹 (大阪大学医学部)
(17巻)	中川原 章 (千葉県がんセンター)	野田 哲生 (癌研・癌研究所)
	堀井 明 (東北大学大学院医学系研究科)	松山 裕 (東京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)	烏野 隆博 (大阪府立成人病センター)
(18巻)	高後 裕 (旭川医科大学)	佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)
	巽 典之 (大阪市立大学医学部)	中島 秀彰 (国立病院九州がんセンター)
	名川 弘一 (東京大学医学部)	登 勉 (三重大学医学部)
	萩原 正敏 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)	畠 清彦 (自治医科大学)
	不破 信和 (愛知県がんセンター)	前谷 俊三 (天理よろず相談所医学研究所)
	村井 勝 (慶應義塾大学医学部)	安元 公正 (産業医科大学医学部)
	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)	大上 研二 (東海大学医学部)
(19巻)	大瀧 慈 (広島大学原爆放射能医学研究所)	加賀谷有行 (広島大学医学部)
	河上 裕 (慶應義塾大学医学部先端医科学研究所)	真貝 洋一 (京都大学ウイルス研究所)
	高山 哲治 (札幌医科大学)	田中 淳司 (北海道大学医学部)
	土田 正則 (新潟大学医学部)	野田 政樹 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
	万代 昌紀 (京都大学医学部)	向田 直史 (金沢大学がん研究所)
	森脇 久隆 (岐阜大学医学部)	吉貴 達寛 (滋賀医科大学)
	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)	奥野 清隆 (近畿大学医学部)
(20巻)	河野 文夫 (国立熊本病院)	神奈木真理 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科)
	久保 敦司 (慶應義塾大学医学部)	小西 文雄 (自治医科大学大宮医療センター)
	佐藤 博 (金沢大学がん研究所)	田中 紘一 (京都大学大学院)
	中野 修治 (九州大学大学院)	樋野 興夫 (癌研・癌研究所)
	福本 学 (東北大学加齢医学研究所)	松村 明 (筑波大学臨床医学系)
	山口 佳之 (広島大学原爆放射能医学研究所)	吉川 秀樹 (大阪大学大学院)
	吉田 知之 (東京医科大学)	
2001	秋山 太 (癌研・癌研究所)	東 俊文 (慶應義塾大学医学部)
(21巻)	片野 光男 (九州大学大学院)	小林 国彦 (埼玉県立がんセンター)
	澤津橋基広 (佐賀医科大学)	高橋 宗春 (東京大学医学部附属病院)
	田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)	玉木 長良 (北海道大学大学院)
	辻 晃仁 (高知県立中央病院)	中島 格 (久留米大学医学部)
	野島 博 (大阪大学微生物病研究所)	松崎 彰信 (九州大学医療技術短期大学部)
	村垣 善浩 (東京女子医科大学脳神経センター)	山本 博幸 (札幌医科大学)
	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)	遠藤 善裕 (滋賀医科大学)

2002	鎌野 俊紀 (順天堂大学医学部)	小泉和三郎 (北里大学東病院)
(22巻)	黄 政龍 (香川医科大学)	高橋 慶一 (東京都立駒込病院)
	高橋 豊 (金沢大学がん研究所)	戸田 正博 (慶應義塾大学医学部)
	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)	小野寺雅史 (筑波大学臨床医学系)
(23巻)	神田 善伸 (東京大学医学部)	弦間 昭彦 (日本医科大学)
	河野 浩二 (山梨大学医学部)	杉山 徹 (岩手医科大学医学部)
	檜原 啓之 (大阪府立成人病センター)	平井 康夫 (癌研・癌研究所)
	堀口 裕 (慶應義塾大学医学部)	
2004	魚住 公治 (鹿児島大学病院)	河野 嘉文 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
(24巻)	清宮 啓之 (癌研・癌化学療法センター)	高山 浩一 (九州大学病院)
	田中 文啓 (京都大学医学部)	中島 淳 (慶應義塾大学医学部)
	古谷 和久 (愛知県がんセンター)	星 宣次 (山形県立中央病院)
	森 正樹 (九州大学生体防御医学研究所)	山本 昇 (国立がんセンター中央病院)
2005	熊谷 昌明 (国立成育医療センター)	甲能 直幸 (杏林大学医学部)
(25巻)	國土 典宏 (東京大学医学部附属病院)	土屋 弘行 (金沢大学大学院)
	並木 幹夫 (金沢大学医学部附属病院)	萩原 弘一 (埼玉医科大学)
	長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院)	羽生 大記 (大阪市立大学大学院)
	林 慎一 (東北大学医学部)	日野 雅之 (大阪市立大学大学院)
2006	泉本 修一 (大阪大学大学院)	井上 啓史 (高知大学医学部)
(26巻)	太田 三徳 (近畿中央胸部疾患センター)	大東 弘明 (大阪府立成人病センター)
	小林 浩 (奈良県立医科大学)	佐治 重衡 (東京都立駒込病院)
	澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター)	竹内 聡 (神戸医療センター)
	福岡 和也 (兵庫医科大学)	藤井 正人 (東京医療センター)
2007	磯本 一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)	上野 清伸 (大阪府立成人病センター)
(27巻)	馬屋原健司 (癌研・有明病院)	椎名秀一朗 (東京大学医学部附属病院)
	篠浦 伸禎 (東京都立駒込病院)	新地 洋之 (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院)
	高見 昭良 (金沢大学医学部附属病院)	細野 亜古 (国立がんセンター中央病院)
2008	掛地 吉弘 (九州大学大学院)	粕谷 英樹 (名古屋大学医学部)
(28巻)	新地 洋之 (鹿児島大学大学院)	竹島 信宏 (癌研・有明病院)
	松村 保広 (国立がんセンター東病院)	元雄 良治 (金沢医科大学)
	吉崎 智一 (金沢大学大学院)	渡邊 昌彦 (北里大学医学部)
2009	出水みいる (九州大学病院)	高野 晋吾 (筑波大学大学院)
(29巻)	塚田 敬義 (岐阜大学大学院)	中森 正二 (大阪医療センター)
	長谷川 潔 (東京大学大学院)	服部 豊 (慶應義塾大学薬学部)
	本田 五郎 (東京都立駒込病院)	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巻)	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巻)	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巻)	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巻)	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巻)	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 (大阪府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巻)	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巻)	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)
2017	秋田 裕史 (大阪国際がんセンター)	泉 浩二 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)
(37巻)	神田 光郎 (名古屋大学医学部附属病院)	野見 武男 (奈良県立医科大学)
	馬場 祥史 (熊本大学大学院生命科学研究部)	

2018 池上 徹 (九州大学病院)
(38巻) 立石 健祐 (横浜市立大学大学院医学研究科)
畠 達夫 (東北大学大学院医学系研究科)
2019 北郷 実 (慶應義塾大学医学部)
(39巻) 杉町 圭史 (九州がんセンター)
田辺 真彦 (東京大学医学部附属病院)
2020 岩槻 政晃 (熊本大学大学院)
(40巻) 高森 信吉 (九州がんセンター)
森根 裕二 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
2021 〔がん薬物療法部門〕 今井 克憲 (熊本大学大学院)
〔がん薬物療法部門〕 (41巻) 富樫 庸介 (岡山大学学術研究院医歯薬学域)
〔がん薬物療法部門〕 吉見 昭秀 (国立がん研究センター 研究所)
2022 〔がん薬物療法部門〕 熊谷 尚悟 (国立がん研究センター 先端医療開発センター)
〔がん薬物療法部門〕 (42巻) 林 洋光 (熊本大学病院)
〔がん薬物療法部門〕 山本 美穂 (東海大学医学部)
〔がん薬物療法部門〕 2023 稲葉 秀文 (日赤和歌山医療センター)
〔がん薬物療法部門〕 (43巻) 木下 郁彦 (九州大学病院)
〔医療機器部門〕 武藤 淳 (藤田医科大学医学部)

後藤太一郎 (山梨県立中央病院)
谷口 浩二 (慶応義塾大学医学部)
増田 隆明 (九州大学病院別府病院)
佐藤 和秀 (名古屋大学高等研究院・名古屋大学大学院医学系研究科)
高野 重紹 (千葉大学大学院医学研究院)
宮本 裕士 (熊本大学病院)
庄司 文裕 (九州医療センター)
廣野 誠子 (和歌山県立医科大学)
〔がん薬物療法部門〕 北沢 将人 (信州大学医学部附属病院)
〔がん薬物療法部門〕 間野 洋平 (九州がんセンター)
〔医療機器部門〕 豊川 剛二 (福岡病院)
〔がん薬物療法部門〕 高見 浩数 (東京大学医学部附属病院)
〔がん薬物療法部門〕 春木孝一郎 (東京慈恵会医科大学)
〔医療機器部門〕 橋本 浩平 (がん研究会有明病院)
〔がん薬物療法部門〕 嬉野 博志 (広島大学原爆放射線医科学研究所)
〔がん薬物療法部門〕 美馬 浩介 (熊本大学病院)
〔医療機器部門〕 良元 俊昭 (徳島大学)

がん治療のあゆみ 第44巻

2025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
山 岸 久 一

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1-38-4
朝日生命江東ビル3階
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、著作権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。