進歩を遂げる放射線治療

三 橋 紀 夫

要旨：高齢化社会を迎えたことや放射線治療や化学療法が進歩したことで、がん治療に「切らずに治す」というパラダイムシフトが起こっている。そこで、今世紀に入って急速な進歩を遂げている放射線治療について、物理学の進歩がもたらした治療機器の進歩と、生物学の進歩がもたらした放射線増感の両面について概説する。今後、さらに放射線治療が進歩するためには、放射線物理学の進歩に伴って発展してきた新しい放射線治療技術のさらなる充実に加えて、機能画像診断学や放射線分子生物学の進歩が必須と考えられる。

キーワード：強度変調放射線治療、画像支援放射線治療、放射線増感、分子標的薬

Summary Progress in radiation therapy:

Norio Mitsuhashi. Department of Radiation Oncology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Recently, as Japanese society has aged and radiation therapy technologies have progressed, people are demanding less invasive cancer treatment without deterioration of QOL. Therefore, cancer treatment is witnessing a paradigm shift toward cure without surgery. Radiation therapy has rapidly developed not only by the progress in radiation machine technologies but also the accumulation of knowledge about radiation molecular biology.

This paper discusses the advances in radiation physics and radiation biology.

Key words: intensity-modulated radiation therapy (IMRT), image-guided radiotherapy (IGRT), radiosensitization, molecular targeted drug

[Received Feb. 23, 2010, Accepted Mar. 23, 2010]

はじめに

高齢化社会を迎えたことや放射線治療や化学療法が進歩したことで、がん治療に「切らずに治す」というパラダイムシフトが起こっている。そこで、今世紀に入って急速な進歩を遂げている放射線治療について、物理学の進歩がもたらした治

療機器の進歩と、生物学の進歩がもたらした放射線増感の両面から概説する。

放射線治療機器の進歩

今世紀に入り放射線治療機器や周辺機器の進歩は目覚しく、治療成績の向上に大きく寄与している。小線源治療の進歩にも目覚しいものがあるが、紙面の制限もあり本稿では外部照射技術の進歩についてののみ紹介する。

表 1 最新の放射線治療法

高精度放射線治療
三次元的治療計画, 逆方向 (帰納的) 治療計画
定位放射線照射 (Stereotactic Irradiation: STI)
1) 定位手術的照射 (Stereotactic Radiosurgery: SRS)
2) 定位放射線治療 (Stereotactic Radiotherapy: SRT)
強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT)
画像誘導放射線治療 (Image-guided radiation therapy: IGRT)
小線源治療 (Brachytherapy)
粒子線治療 (Particle-beam radiation therapy)
陽子線治療 (Proton therapy), 炭素線治療 (Carbon-ion therapy)
硼素中性子捕捉療法 (Boron-neutron capture therapy)
放射性同位元素標識抗体療法 (Radioisotope labeled monoclonal therapy)

1) 定位放射線照射 (Stereotactic irradiation: STI)

高精度放射線治療には STI と強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT) とがある¹⁾。STI はピンポイントで小病巣を照射する方法で、手術のように 1 回で照射を終了とする定位手術的照射法 (Stereotactic radiosurgery: SRS) と、従来の放射線治療と同様に分割して照射を行う定位放射線治療 (Stereotactic radiotherapy: SRT) とがある (表 1)。SRS は 201 個のコバルト線源がヘルメット状に配列したガンマナイフを用いて行われることが多いが、外部照射装置であるライナックを用いて行うことも可能である。1 回線量が大きければ大きいほど腫瘍に対する効果は高いので、正常組織を避けての照射が可能であれば 1 回に大線量照射を行って治療が終了となる照射法に越したことはない。しかし、的はずしが許されないために金属フレームを頭蓋骨に固定して 1 mm 以下の精度を保つ必要があるため、患者への侵襲性を伴っている。一方、SRT では分割して照射を行うため、正常組織への障害は少ない。また、SRS に求められるほどの精度を必要としないことから、シェルやボディフレームを用いた固定で済むために患者への侵襲は少ない。現在、SRT の最も良い適応となっているのは T₁ 肺癌であり、JCOG の放射線治療

グループで臨床試験が行われている。これまでに治療を行った症例では 90% の局所制御率が得られており、切除成績と比較しても遜色がない。SRT は照射歴を有する上咽頭癌の局所再発や重複腫瘍に適応がある。図 1 には唾液腺癌の術後照射後に発生した上咽頭癌に対して定位放射線治療を施行し、有害事象を起こすことなく長期制御が可能であった症例を提示している。また、根治的放射線治療後に再発を来した上咽頭癌 6 例に SRT を施行し、腺様嚢胞癌 1 例を除く 5 例で重篤な有害事象なく局所制御が得られている²⁾。

2) 強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT)

これまでの放射線治療は照射野内をいかに均等に照射するかに努力が払われてきたが、この考えでは照射野に含まれる正常組織には腫瘍と同じ線量が照射されてしまう。したがって、頭頸部癌の放射線治療では唾液腺障害による口内乾燥症の発症を避けることが出来なかった。また、脊髄などを避けることができない症例では根治線量を投与することを断念せざるをえなかった。しかし、IMRT の開発によってこうした問題が解決しつつある。IMRT を可能にしたのは自由に照射野をトリミングできる多分割絞り装置 (multi-leaf collimator) と、逆方向 (帰納的) 治療計画 (Inverse treatment planning) ソフトの開発である

症例: 68歳 女性

定位放射線治療の線量分布

治療開始前

治療5年後

図 1 照射歴のある上咽頭癌症例に対する定位放射線治療
唾液腺癌の術後照射の既往のある女性に発生した上咽頭癌で、定位放射線
治療を施行し、有害事象を起こすことなく無病生存している。

図 2 強度変調放射線治療の原理

多分割絞り装置で自由に照射野を変化させて多方向から積み木のように照
射を行うことで、照射野内を不均等に照射することが可能となった。

(図2)^{2,3)}。これまでの線量分布計算は、ある線量を照射したら腫瘍にどのくらい照射されるかという計算を行っていたが、逆方向(帰納的)治療計画では肉眼的標的体積、予防的標的体積、ならびにリスクを持った正常組織への許容線量などを細かく規定した上で、コンピュータが無数の放射線

治療計画案の中から取捨選択を繰り返し、与えられた条件に近い線量分布を選び出してくる。その選び出された治療計画案が最も理想に近いものであるかどうかを医師が判断し、さらにファントムを用いた検証作業を行った後に治療が開始されるため、頭頸部癌では治療開始までに10日から2

図 3 上咽頭癌に対する強度変調照射法の線量分布
リスク臓器である眼球，視神経，唾液腺ならびに脊髄を避けて照射することができる。

週間を要する（図 3）。

3) 新規放射線治療機

サイバーナイフはロボットと放射線治療機を組み合わせた高精度放射線治療専用機である。ロボットは自動車の組立てに使用されているものと同じで 6 つの関節を持ち約 100 点 (Node) を順に移動して照射を行い，各 Node から最大 12 方向にビームが設定可能となっている。ライナックは直径 5 ～ 60 mm の 12 種のビームを有し，通常は 50 ～ 300 本程度のビームを用いて治療を行っている。適応は体幹部腫瘍まで拡大されたが，治療時間が 30 ～ 60 分と長いのが欠点である。

トモセラピーは IMRT 専用機で，小型の直線加速器が，患者の周りを回転して，ベッドがスライドしながらヘリカル CT の原理で CT 撮影と治療を行うものである²⁾。

4) 画像誘導放射線治療 (Image-guided radiation therapy: IGRT)

STI や IMRT は高精度に線量を腫瘍に集中させることを可能にしたが，精度が高くなったことで，脳や頭頸部など生理的な動きのない臓器に発生した腫瘍に対しては十分に威力を発揮するものの，嚥下，呼吸，心拍，腸蠕動など臓器の生理的動きにより病巣位置が変動する腫瘍の治療では精度を保つことが困難である。これまでは，体動や

呼吸性移動に対応するために，シェルやボディフレイムの使用によって治療精度を 2 mm 以下とする努力がなされてきたが，最近では治療中のターゲットの位置を画像として捉えながら照射を行う治療法である IGRT が開発されている^{2, 4)}。呼吸や心拍による腫瘍の位置の変化を考慮し，腫瘍がある一定の位置にあるときのみ放射線が出力されるように制御を施した呼吸同期システムや心電同期システム，さらには腫瘍辺縁に小さな金属マーカーを留置して，そのマーカーが一定の位置に来たときにのみ照射を自動的に行う動体追跡装置を備えた治療装置も開発されている。

5) 粒子線治療 (Particle-beam radiation therapy)

陽子線は一定の体内深度で鋭い線量ピーク (Bragg peak) を有し，Bragg peak を少しずつ重ね合わせることでターゲットの幅に合わせて均一な幅をもつ Spread out Bragg peak (SOBP) を作ることができるため，腫瘍病巣に照射線量を集中させ，ピークより深部の周囲正常臓器の照射線量を低減することが可能である。しかし，生物学的効果は現在汎用されている高エネルギー X 線とほぼ同等である。炭素イオン線は，粒子線の特徴である線量集中性の良さに加えて，細胞に対する生物学的効果が陽子線や高エネルギー X 線と比べて優れているとされている。

ギー X 線に比べて3倍ぐらい高いとされ、従来の放射線治療に抵抗性を示す腫瘍に対しても十分な効果が期待されている。これまでのところ、有害事象の発現はきわめて低く、頭頸部腫瘍では、腺癌や非上皮性腫瘍で有効性が高いとされている。また、粒子線治療では人体患部に照射された部分が自己放射化されることから、放出される陽電子を治療後30分以内であればリアルタイムにPETで画像化することが可能である。

放射線生物学の進歩

これまで放射線による細胞障害のターゲットはDNAと考えられて、いかにがん細胞にDNA損傷を効率的に与えるかに努力がなされてきた。そこで、古典的な放射線増感の標的は、放射線損傷の修復や回復の障害、再酸素化、細胞周期の再分布などであった。しかし、放射線分子生物学の進歩によって、シグナル伝達介在分子、カイネース／フォスファターゼ、DNA修復酵素、転写機構、アポトーシス経路、蛋白の安定化／分解といったDNA以外の標的が放射線増感の候補として挙がってきた。

1) 低酸素細胞増感剤による放射線増感

低酸素細胞は酸素下の細胞に比してX線などの低LET放射線では3倍放射線抵抗性であることが明らかとなっていることから、低酸素細胞に効果の高い抗がん剤との併用はより大きな併用効果が期待できる。マイトマイシンC、アドリアマイシン、5-チオ-D-グルコースなどは低酸素細胞で効果が高いとされている⁵⁾。また、ミソナダゾールやメトロイミダゾールのように低酸素細胞を特異的に増感する低酸素細胞増感剤も開発され臨床試験が行われてきたが、十分量の薬剤が低酸素領域に到達できないことや有害事象が軽減できないことなどから期待したほどの成果を挙げることは出来ていない。そこで、これまでの低酸素細胞増感剤とは異なる作用機序を有する低酸素細胞増感剤の開発が試みられている⁶⁾。放射線還元型プロドラッグは、放射線に還元作用があることを利用したもので、2-オキソアルキル基のような低酸素条件下で除去される保護基を導入して不活性化したプロドラッグを予め合成しておき、これが低酸素細胞に到達した時点で放射線照射を行い、

プロドラッグを還元し活性化させようとするものである⁷⁾。低酸素細胞指向性マクロファージ結合低酸素細胞増感剤は低酸素細胞指向性のマクロファージを薬剤のキャリアーとして利用することで、低酸素細胞に増感剤を選択的に取り込ませて抗腫瘍性の向上を期待するものである。p53阻害型低酸素細胞増感剤は低酸素細胞増感剤にp53を一過性に阻害する機能を付加することで低酸素腫瘍細胞の放射線感受性を高め、一方腫瘍周辺正常組織ではp53を阻害して正常細胞の細胞死を抑制しようとするものである。

2) 抗がん剤による放射線増感

多くの抗がん剤は放射線との相互作用で放射線の効果を増強させると考えられるが、相乗的な効果を期待するためには放射線と異なった作用機序を有する必要がある。相乗効果が期待できる機序はいくつか考えられるが、その1つは細胞周期の感受性が放射線とは異なる薬剤の併用がある。表2は多くの抗がん剤の細胞周期による感受性の差を示した。各細胞周期の細胞の放射線感受性は一定ではなく、G₂M移行期の細胞の感受性が最も高く、次いでG₁後期も高感受性を示す。一方、S後期では最も感受性が低く、G₁期が次いで低い。そこで、放射線感受性の低いG₁初期、S期後半で感受性の高い抗がん剤であれば相乗効果が期待できる^{5,6)}。

最近、肝臓で5FUが分解されるのを阻害するためにS-1に配合されているCDHP（ギメラシル）に放射線増感があることが明らかとなり研究が進んでいる（図4）⁸⁾。増感の機序はまだ解明されていないが、1) DNA二重鎖切断の修復経路の1つである相同組換え修復の障害、2) HIF-1活性化の抑制による血管内皮細胞の放射線誘発アポトーシスの亢進、3) DNA修復遺伝子POLO、血管新生関連遺伝子bFGFとTP、DNAトポイソメラーゼTOP2A、ヌクレオシドトランスポーター遺伝子ENT1との関連などが考えられている。

3) 分子標的薬剤による放射線増感

放射線照射によってもアポトーシスが誘導されることが明らかとなり、放射線誘発アポトーシスの経路が明らかとなった。その経路にはp53が中心的な役割を果たす経路、IRF-1を介する経路、

表 2 抗がん剤の細胞周期による感受性の差異

細胞周期依存性

M 期に感受性の高いもの

ビンカルカロイド (VCR, VBL, VDS, VNR)

G₁-S 期に感受性が高いもの

MMC, L-ASP

S 期に感受性が高いもの

代謝拮抗剤 (MTX, 5-FU, FT, S-1, Ara-C, GEM,

BH-AC, 6-MP, HU)

G₂ 期に感受性が高いもの

抗がん性抗生物質 (BLM)

G₂-M 期に感受性が高いもの

タキサン系 (PTX, DOC)

細胞周期非依存性

アルキル化剤 (CPM, IFM, BUS)

白金製剤 (CDDP, CBDCA)

図 4 LC-11 株に対する CDHP (ギメラシル) と X 線との併用効果

2 Gy の照射にギメラシルを併用することで、5 Gy を 2 回照射したのとはほぼ同等の増殖抑制効果が認められている。

(文献 8) で発表スライドを著者の許可を得て掲載)

さらにスフィンゴミエリンを構成する細胞膜の脂質の一つであるセラミドを起点とする経路があることが明らかとなっている。また、放射線誘発アポトーシスと放射線感受性との関連も明らかとなっており、放射線感受性の高い腫瘍ほど放射線誘発アポトーシスの頻度が高い^{9,10)}。しかし、ここで注意しておかなければならないことは、アポトーシス研究が盛んに行われた結果、放射線による細胞死は全てアポトーシスによるとの誤解を生じている点である。白血病細胞のように放射線によってほぼ 100% の細胞がアポトーシスを起こす

ものもあるが、固形腫瘍でただか 20% 程度の細胞がアポトーシスを起こすに過ぎず、放射線による細胞死の主体はあくまでも壊死である^{9,10)}。

腫瘍細胞は、細胞死のシグナルの活性化をなす術もなく手を拱いて見過ごしているのではなく、上皮細胞増殖因子受容体 (Epidermoid growth factor receptor: EGFR) とその下流のシグナル伝達経路である“生存シグナル伝達経路”を活性化させて、細胞を増殖させたりアポトーシスを抑制したりすることによって細胞死のシグナルの活性化に対抗する術をもっている。EGFR が強発現されている細胞ほど放射線抵抗性であること、さらに EGFR を起点とする生存シグナルが放射線によって活性化され、放射線抵抗性を誘導することも明らかとなっている (図 5)^{11,12)}。そこで、EGFR の阻害剤である Cetuximab やイレッサが放射線増感の候補として期待されるようになった。すでに、米国では頭頸部癌を対象として臨床試験が行われ Cetuximab を放射線治療に併用することで局所性制御率ばかりでなく生存率も有意に改善したと報告されている (図 6)¹³⁾。しかし、非通常分割照射法が併用された症例のみで Cetuximab の有効性が認められており、さらなる検討が必要との批判もある。HER Family に属する受容体のうち複数を同時に阻害することでより大きな増感効果を期待して、EGFR と HER-2 の両者の阻害剤である Lapatinib と放射線治療と

図 5 放射線感受性と EGFR 発現
EGFR を強発現している腫瘍ほど放射線感受性が低い。また、放射線照射によって EGFR の自己リン酸化 (活性化) が誘導されている。
(文献 11) Fig. 1, 2, 5 を改変して転載)

図 6 頭頸部癌に対する Cetuximab の放射線増感効果
抗 EGFR 抗体である Cetuximab の併用によって、局所制御率ならびに全生存率ともに有意な改善が認められている。
(文献 13) Fig. 1, 2 を転載)

の併用の臨床試験が開始されている¹¹⁾。

EGFR の他にもヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase; HDAC), Heat shock protein 90 (Hsp90), Cyclooxygenase-2 (COX-2), VEGF, Src kinase family, Abl kinase, PARP などが放射線増感の候補分子と考えられ臨床研究が進められている。

HDAC 阻害剤は Caspase 3 の活性化, p21 の誘導, RAF-1 の分解, Erk の活性化阻害などによって放射線増感効果を有することが明らかとなっているが、当初に開発された Sodium bu-

tyrate や Trichostachin A は放射線増感効果が証明されたものの、毒性や血中での半減期が短いなどの理由で臨床応用には至らなかった。しかし、その後多くの HDAC 阻害剤が開発されて臨床試験が進行中である¹⁴⁾。

90kDa の熱ショック蛋白である Hsp90 は、細胞調節に有用な種々の蛋白と分子シャペロンを形成して蛋白の安定や輸送に関与している。そのクライアント蛋白には放射線感受性に関与している蛋白も多数含まれていることから、Hsp90 阻害剤は放射線増感の重要な戦略と考えられるように

図 7 Cu-ATSM-guided IMRT の線量分布

低酸素細胞に特異的に集積する Cu-ATSM を用いた PET 像と CT 像を重ね合わせることで腫瘍内の低酸素細胞の存在を明らかにして、その部位に多くの線量を集中的に照射できるような IMRT の治療計画を行う。

(文献 18) Fig. 6, 7, 8 を改変して転載)

なった。現在では 13 種類にも及ぶ Hsp90 阻害剤が悪性腫瘍患者を対象に臨床試験が進んでいる¹⁵⁾。

COX はアラキドン酸からプロスタグランディンへの生合成を触媒する酵素であるが、COX-2 の発現が悪性腫瘍の放射線療法に対する抵抗性獲得の一因であることが明らかとなった¹⁶⁾。しかし、III 期非小細胞肺癌の化学放射線治療例を対象として Celecoxib の有効性を検討する第 II 相試験を行ったが、明らかな有効性を証明することはできなかったと Mutter らは報告している¹⁷⁾。

高精度放射線治療のための画像診断

IMRT は腫瘍と正常組織を照射し別けることが可能になったばかりでなく、腫瘍組織そのものを絵を描くように不均一に照射することを可能とした (Dose painting)。しかし、CT や MRI 画像の多くは解剖学的画像であり、腫瘍内のどこに増殖分画があるか、どこに低酸素細胞があるかといった放射線感受性に関連する情報を与えてくれない。そこで、今後は代謝画像、生化学画像、機能画像、分子画像など生物学的画像の開発が必須である。PET を用いた低酸素細胞の検出などの研究が進んでいるが、まだまだ不十分と言わざるを得ない。精度の高い生物学的画像が開発されない限りは、せっかく開発された IMRT は十分にそ

の機能を発揮できない (図 7)¹⁸⁾。

テーラーメード放射線治療

分子生物学の進歩によって遺伝子解析が可能となり、癌や正常組織の放射線感受性を予知して、各個人に最適な放射線治療法を選択しようとする研究が進んでいる。癌細胞から mRNA を抽出してマイクロアレイ法によって、膨大な種類の mRNA の発現量を網羅的に解析し、こうして得られた多数の患者の癌細胞の mRNA 発現プロファイル情報を臨床データと突き合わせることで、放射線感受性に関係する遺伝子を絞り込んでいく研究が盛んになっている。しかし、化学放射線治療が多くの腫瘍で標準治療となり、放射線単独で治療される腫瘍がごく限られてしまった現状では、純粋に放射線感受性を規定している遺伝子をマイクロアレイで探索するための症例を確保することが困難になりつつある。

一方、DNA 塩基配列の中で散発的に 1 つの塩基配列が置き換わっている一塩基置換遺伝子多型配列 (Single nucleotide polymorphism: SNPs) のうち、正常組織の放射線感受性に関連するものを明らかにして、放射線治療によって強い有害事象が出現する患者を治療開始前に予知しようとする遺伝子多型解析も進んでいる。われわれはミレニアムプロジェクトの一環として、乳房温存術後

の全乳房照射例を対象として、急性放射線皮膚炎と関連性の高いSNPsの検索を行い、DNA修復遺伝子を誘導しアポトーシスの抑制に関与するIL12RB2 (Interleukin 12 Receptor, Bata-2) と Phosphatidylserine (PS) の細胞膜での局在の変化に関与する ABCA1 (ATP-Binding Cassette, Subfamily A, Member 1) が⁸⁾、急性皮膚炎との関連性が深いことを報告した¹⁹⁾。

おわりに

進歩を遂げる放射線治療について述べてきたが、本稿に記載した以外にも、脳腫瘍や頭頸部癌に対する硼素中性子捕捉療法、非ホジキンリンパ腫に対するや RI 標識モノクローナル抗体 (ゼバリン) 療法、有痛性の多発骨転移に対する放射性ストロンチウム療法など有望な放射線治療法が次々と開発されている。今後さらに放射線治療が進歩するためには、放射線物理学の進歩に伴って発展してきた新しい放射線治療技術のさらなる充実に加えて、機能画像診断学や放射線分子生物学の進歩が必須と考えられる。

文 献

- 1) 三橋紀夫：放射線治療機器の最近の進歩。耳喉頭頸, 81 : 457-466, 2009.
- 2) Mitsuhashi N, Sakurai H, Katano S, et al: Stereotactic radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 109 : 805-809, 1999.
- 3) Purdy JA: From new frontiers to new standards of practice: advances in radiotherapy planning and delivery. *Front Radiat Ther Oncol* 40 : 18-39, 2007.
- 4) Xing L, Thorndyke B, Schreibmann E, et al: Overview of image-guided radiation therapy. *Med Dosim* 31 : 91-112, 2006.
- 5) Hall EG: Chemotherapeutic agents from the perspective of the radiation biologist, *Radiobiology for the radiologist*. (ed by Hall EG), 470-494, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- 6) 三橋紀夫：抗腫瘍剤による放射線増感：その新しい動向。 *Biotherapy*, 24 : 77-85, 2010.
- 7) Shibamoto Y, Sugie C, Ito M, et al: The Japanese

- experience with hypoxia-targeting pharmacoradiotherapy: from hypoxic cell sensitizers to radiation activated prodrugs. *Expert Opin Pharmacother* 5 : 2459-2467, 2004.
- 8) 福島正利, 木下英之, 泉 勝彦, 他：ヒト肺癌株に対する S-1 と放射線併用療法の有用性に関する検討。 *日癌治*, 40 : 525, 2005.
 - 9) 三橋紀夫：放射線に対する細胞応答の分子機構。 *医学のあゆみ*, 227 : 644-649, 2008.
 - 10) 三橋紀夫：細胞死の特徴：放射線照射後の細胞死機構。 *Surgery Frontier*, 16 : 33-39, 2009.
 - 11) Akimoto T, Mitsuhashi N: Radiation oncology and molecular targeted therapy for EGFR and its signal transduction pathways; Molecular basis and clinical application for Improvement of radiotherapeutic outcomes. *Curr Signal Transduct Ther* 2010 (in press)
 - 12) Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, et al: Inverse relationship between epidermoid growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 5 : 2884-2890, 2004.
 - 13) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354 : 567-578, 2006.
 - 14) Bots M, Johnstone RW: Rational combination using HDAC inhibitors. *Clin Cancer Res* 15 : 3970-3977, 2009.
 - 15) Yin X, Zhang H, Lundgren K, et al: BIIB021, a novel Hsp90 inhibitor, sensitizes head and neck squamous cell carcinoma to radiotherapy. *Int J Cancer* 126 : 1216-1225, 2010.
 - 16) Davis TW, O'Neal JM, Pagel MD, et al: Synergy between celecoxib and radiotherapy results from inhibition of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2, a survival factor for tumor and associated vasculature. *Cancer Res* 64 : 279-285, 2004.
 - 17) Mutter R, Lu B, Carbone DP, et al: A phase II study of celecoxib in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy for patients with inoperable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 15 : 2158-2165, 2009.
 - 18) Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al: A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 1177-1182, 2001.
 - 19) Isomura M, Oya N, Mitsuhashi N, et al: IL12RB2 and ABCA1 genes are associated with susceptibility to radiation dermatitis. *Clin Cancer Res* 14 : 6683-6689, 2008.