流 れ

放射線治療抵抗性の克服

齋藤 淳一¹¹ 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学

文献情報

投稿履歴：

受付 平成29年 8月31日

修正 平成29年 9月 8日

採択 平成29年 9月14日

論文別刷請求先：

齋藤淳一

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学

電話：027-220-8383

E-mail: junsaito@gunma-u.ac.jp

高齢者社会の到来に伴い国内における癌罹患患者数は年々増加しており、非侵襲的治療の開発・普及は喫緊の課題となっています。放射線治療は低侵襲の根治的癌治療法であり、手術が困難な高齢者や合併症を有する症例でも根治治療として適応できる可能性があり、また、根治が不能となった遠隔転移例に対しても病勢制御や症状緩和のため有効です。放射線治療の戦略上は、腫瘍に対する線量集中性を高め、正常組織の被ばく低減を図ることが重要ですが、近年の放射線治療機器、計画装置の進化は目覚ましく、標的の形状に合わせて照射野の形状を三次元的に最適化できるようになったのみならず、標的の移動や変形などの時間的因子に対し四次元的に対応することが可能となりました。また従来の放射線治療で十分な効果が得られない疾患に対しては、化学療法や分子標的治療薬の併用も一部の疾患では標準的に行われるようになりました。さらに群馬大学には重粒子線治療施設が設置され、これまで放射線抵抗性と考えられていた疾患に対する治療成績の向上が期待されています。本稿では、20年間の放射線治療の進化の流れの中で、私が従事してきた基礎的、臨床的研究の一部について御紹介させていただきます。

放射線治療抵抗性因子の解析

私は平成9年に群馬大学医学部を卒業後、放射線科（現腫瘍放射線学教室）に入局し、放射線腫瘍医を目指して臨

床研修を始め、同時に当時准教授でいらっしゃった三橋紀夫先生の指導のもとに、放射線生物学の基礎実験の手技の習得に務めました。大学院の研究テーマは、現在、筑波大学教授である櫻井英幸先生の指導のもと、“実験腫瘍における腫瘍体積と、腫瘍内の酸素分圧、³¹P-MRSや低酸素細胞マーカー β -D-IAZGPを用いた低酸素細胞分画の定量化、および放射線感受性との相関”について検討しました。¹放射線治療抵抗性については腫瘍内低酸素状態が関与していることは知られており、低酸素細胞増感剤であるミソナゾールが古くから臨床的にも使われてきましたが、毒性の増強により臨床的な有効性は得られていません。腫瘍放射線学教室では低酸素状態による放射線抵抗性の原因探索、ならびに克服について継続的に取り組んでおり、低酸素状態におけるHIF-1 α の発現やHIF-1 α 阻害薬使用条件下での放射線感受性の変化、HIF-1の上流のregulatorとされるMammalian target of rapamycin (mTOR)の発現・活性や、放射線照射時にHIF-1、mTOR阻害剤を併用することによる感受性の変化や低酸素因子の変動に関する検討について基礎的検討、発表を行っています。^{2,3}現在のところ、低酸素細胞増感剤が日常臨床的に用いられるまでには至っておりませんが、低酸素分画を非侵襲的に検出することが出来れば、標的内の線量強度を変調させて再発の高リスク領域の線量増加を図ることや、抵抗性分画に重粒子線を用いることで放射線抵抗性を克服することが可能ではないかと期待しています。

群馬大学における重粒子線治療

— 肺癌、頭頸部腫瘍の治療を中心に —

群馬大学重粒子線医学研究センターは、総合病院に付設された初の重粒子線治療施設であり、放射線医学総合研究所（放医研）の重粒子線施設に比べて大きさ、建築費が約1/3程度に抑えられており、普及型重粒子線施設として期待され、2010年より治療を開始しています。重粒子線治療は、肺癌、頭頸部腫瘍、頭蓋底腫瘍、肝癌、前立腺癌、骨軟部腫瘍などのうち、遠隔転移がなく、手術が困難な場合や一般のX線による放射線治療に抵抗性の組織型であるものが良い適応であると考えられています。群馬大学の重粒子線治療が開始してからは肺癌、頭頸部腫瘍に対する重粒子線治療に関する臨床研究が研究の中心となりました。初期の検討としては、重粒子線治療とX線治療の治療計画の対比を行い、I期肺癌に対するX線定位照射と重粒子線との比較、ならびにIII期肺癌に対するX線治療と重粒子線治療の線量体積効果の比較において、いずれも重粒子線において標的への線量集中度が高く、正常組織への照射線量が有意に少ない、という結果を報告しております。^{4,5} 重粒子線治療の有害事象と線量体積効果との関連については、頭頸部腫瘍症例に対する粘膜表面線量モデルと急性期粘膜炎との関連や、I期肺癌に対する重粒子線治療後の肋骨骨折と線量体積効果についての解析を行っております。^{6,7} 重粒子線の線量勾配は急峻であり、腫瘍周辺の正常組織を可及的に避けて、病変部のみに十分な線量を集中させることが可能であることが特徴ですが、その反面、標的周囲の構造、密度が変化した場合に飛程が変化してしまう場合があり、粒子線特有の不確実性があることも明らかになりました。I期肺癌の重粒子線治療における不確実性原因や影響について物理学的に解析した論文は教室の大学院生の卒業論文になりました。⁸ 群馬大での重粒子線治療開始から7年が経過し、前向き臨床試験についても、成熟した治療成績が報告できるようになりました。頭頸部非扁平上皮癌については3年局所制御率93%、3年全生存率88%と期待以上の結果を得ることが出来ました。⁹ 末梢型I期肺癌に対する前向き臨床試験については、4年局所制御率88%、4年全生存率78%という結果を得ることができ、報告の準備を進めております。重粒子線治療の保健適応は、現在、切除不能骨軟部

腫瘍に限られており、その他の疾患では先進医療で治療が行われていますが、群馬大学からエビデンスを発信していくことで、保険適応が拡大していくことを祈念しております。

文献

1. Saitoh J, Sakurai H, Suzuki Y, et al. Correlations between in vivo tumor weight, oxygen pressure, 31P NMR spectroscopy, hypoxic microenvironment marking by β -D-iodinated azomycin gelactopyranoside (β -D-IAZGP), and radiation sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(3): 903-909.
2. Oike T, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Suppression of HIF-1 α expression and radiation resistance in acute hypoxic conditions. *Exp Ther Med* 2012; 3(1): 141-145.
3. Ushijima H, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Radio-sensitization effect of an mTOR inhibitor, temsirolimus, on lung adenocarcinoma A549 cells under normoxic and hypoxic conditions. *J Radiat Res* 2015; 56(4): 663-668.
4. Ebara T, Shimada H, Saitoh J, et al. Dosimetric analysis between carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy in stage I lung cancer. *Anticancer Res* 2014; 34(9): 5099-5104.
5. Kubo N, Saitoh J, Shimada H, et al. Dosimetric comparison of carbon ion and X-ray radiotherapy for Stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Radiat Res* 2016; 57(5): 548-554.
6. Musha A, Shimada H, Saitoh J, et al. Prediction of Acute Radiation Mucositis using an Oral Mucosal Dose Surface Model in Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Tumors. *PLOS ONE* 2015; 10(10): e0141734.
7. Abe T, Shirai K, Saitoh J, et al. Incidence, risk factors, and dose-volume relationship of radiation-induced rib fracture after carbon ion radiotherapy for lung cancer. *Acta Oncol* 2016; 55(2): 163-166.
8. Irie D, Saitoh JI, Shirai K, et al. Verification of Dose Distribution in Carbon Ion Radiation Therapy for Stage I Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(5): 1117-1123.
9. Shirai K, Saitoh JI, Musha A, et al. Prospective observational study of carbon-ion radiotherapy for non-squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci* 2017; (in press) doi: 10.1111/cas.13325.