

# Under 40 セッション： 現状を打ち破る試み

今回の特集は、日本放射線腫瘍学会第31回学術大会での特別企画II「Under40 セッション：現状を打ち破る試み」にて発表された先生方にご執筆いただきました。40歳以下の先生方による意欲的なセッションとなり、日本の放射線腫瘍学の未来を感じるものでしたので、学術大会に参加されなかった会員の皆様にも特集としてお届けいたします。

いずれも素晴らしい研究ですから今後の論文掲載が期待されますし、一部の研究ではすでに論文発表が行われています。本特集が論文との二重投稿とみなされないように、本特集では研究の背景や着想、研究を実施する際のご苦勞、今後の抱負についてご執筆いただきました。研究の実状を伝える興味深いものとなったように思います。読者の皆様にはJASTROの明るい未来を感じていただくとともに、特に若い先生方には研究に取り組まれる際の参考にしていただければと思います。

北海道大学 大学院医学研究院 放射線科学分野 放射線治療学教室 准教授 鬼丸力也

## Under40 セッション 現状を打ち破る試み

●京都大学 放射線腫瘍学・画像応用治療学 中村清直

この度は、2018年10月の第31回学術大会にてUnder40セッションに採択いただいた演題について、寄稿の機会を頂戴し誠にありがとうございます。「Volumetric-modulated Dynamic WaveArc therapy (VMDWAT) の実効可能性検証試験」という耳馴染みのない、発表者ですら舌を噛みそうになる名称の治療技術についての演題でしたが、京都国際会館のMain Hallにてたくさんの質問を受けながら、大変刺激を受けつつ発表ができたことを覚えております。「研究内容よりもその研究の背景や苦勞について中心に執筆を」との依頼ですので、発表に至るまでの過程を書きたいと思います。

昨今、IMRT/VMATやIGRTが普及するにつれ、OARの線量を低く抑えつつTargetへの線量を維持、もしくは増加させることが容易になってきました。しかしそれでもコプラナービームを用いる限り、ビームの通過する同一平面上のOAR(頭蓋底腫瘍であれば海馬、膝癌であれば腎臓、前立腺癌であれば大腿骨頭や直腸、など)の線量低減には限界があり、これを打開するには定位照射のようにノンコプラナービームを用いる必要があります。そのためにはビームごとにカウチを回転させる必要があり、患者および医療者双方の大き

な負担となります。

京都大学が産学連携にて開発したVero4DRRTという直線加速器には多くの特徴がありますが、その1つに「ガントリーを搭載したリングを地面に対して回転させることで、カウチを回転させずにノンコプラナービームを照射できる」点があります(Fig. 1a)。この特徴を生かした”3D unicursal irradiation”(のちにDynamic WaveArc (DWA)と改称)が2013年に溝脇らによって考案され<sup>1)</sup>、このDWAにVMATを組み合わせた照射技術がVMDWATです。VMDWATについては、「リングとガントリーを同時に回転させることで生まれる連続的なノンコプラナービームを用いたVMAT」と表現することができます。私の拙い日本語では伝わらないこと必至ですので、Figureを見ていただくのが一番かと思います。Fig. 1bはVMDWATでのbeamの軌道を示していますが、前立腺の左右に存在する大腿骨頭を頭側から避けるような軌道になっているのがおわかりいただけるでしょうか。これによりコプラナーVMATに比べ大腿骨頭線量を低減することが可能となりました、、、の、はずでした。

「大腿骨頭って前立腺のちよつと頭側にあつたような…」と気付かれた先生も多いのではないのでしょうか。その

通りです。大腿骨頭は前立腺より少し頭側に存在し、先ほどの軌道は大腿骨頭を避けるよりむしろ大腿骨頭を積極的に照射するような軌道でした。この軌道で最適化する限り、大腿骨頭線量はコプラナーVMATよりも高くなってしまいました。

「だったら足側から照射するような軌道にすれば解決ですね」と私も思っていたのですが、この時点ではTPSが研究用のベータ版であり、軌道を編集する機能が存在せず、メーカーが作成した限られた軌道を使うことしかできませんでした。そのため、前立腺癌用に開発されたはずのFig. 1bの軌道に見切りをつけ、膝癌用の軌道を流用することとしました。また、このほかにも予想外の不具合がありました。

- ・ 不使用のMLCがJAWの外に退避しない→PTV外に低線量が漏れる
- ・ 研究用TPSのライセンスが突然打ち切り 1か月以上研究がストップ
- ・ 治療機にプランを転送するとDose rate errorを起こして照射できない etc...

我々からのfeedbackに対し一つずつメーカーが丁寧に対応してくださり、我々も最適化のコツをつかみ、何とか安定してVMDWATのプランを作成し照射ができるようになりました。

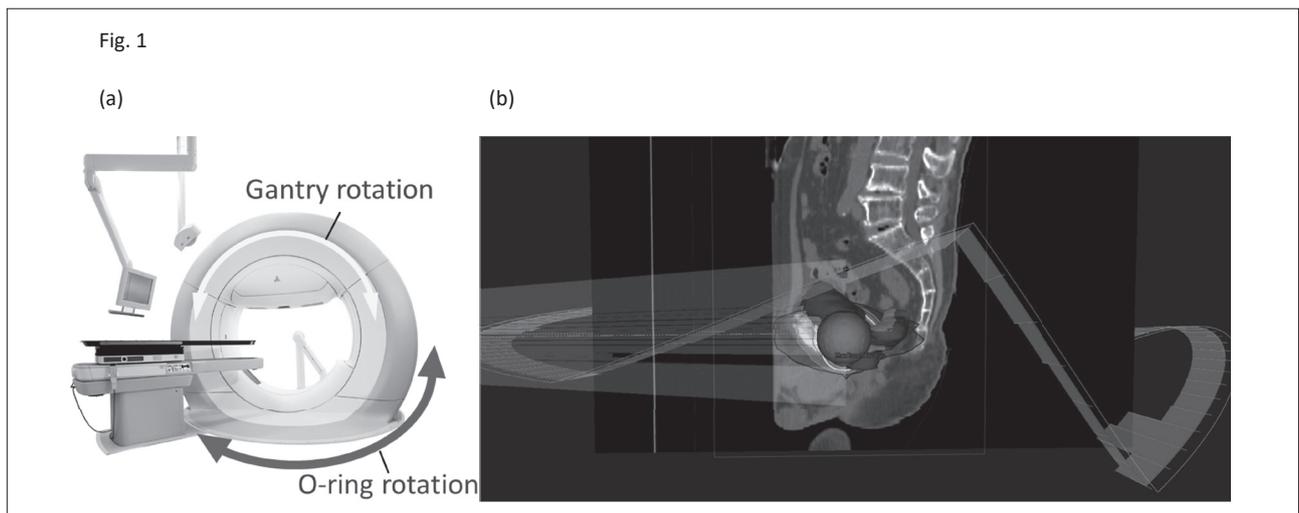
そしてついに2017年1月、倫理委員会の承認を得て、「VMDWATの実行可能性および線量投与正確性検証のための臨床研究」が始まりました。目標症例数は15例、対象疾患は頭蓋底腫瘍または前立腺癌としました。前立腺癌に比べ頭蓋底腫瘍は患者数が少なく、「15例すべて前立腺癌患者になってしまったらどうしよう」と危惧しましたが、早々に頭蓋底腫瘍の患者が

2例登録され、ほっとしたのを覚えております。しかしそれ以降頭蓋底腫瘍の患者は登録がなく、最終的に頭蓋底腫瘍：2例、前立腺癌：13例となりました。結果ですが、Primary endpointである治療完遂率は100%であり、Secondary endpointの急性期有害事象についてはgrade 3以上を認めず、grade 2が4例(27%)でした。Beam-on timeは中央値88秒、治療室滞在時間は11.5分であり、ノンコプラナー照射であることを考えると非常に短時間で照射できたと考えます。この結果からVMDWATは安全に照射可能な技術であると判断し、実臨床としてVMDWATを開始しました。現在ではDWAの軌道の編集機能も搭載され、臨床の現場で頭蓋底腫瘍や前立腺癌に対して広く使用されています。また他疾患への適応拡大に向けて研究中です。

新規照射技術の開発に関して、前臨床段階からその臨床導入に至るまで、連続的にかかわることができ、非常に貴重な経験をさせていただけたと感じております。この経験を今後に生かしていきたいと思っております。

最後になりましたが、本受賞に際しこれまでにご指導頂いた多くの先生方、治療スタッフの方々、そしてすべての患者さんご家族の多大なご協力に対して、この紙面を借りて厚く御礼申し上げます。

1. Mizowaki T, Takayama K, Nagano K, et al. Feasibility evaluation of a new irradiation technique: three-dimensional unicursal irradiation with the Vero4DRT (MHI-TM2000). J Radiat Res 2013; 54 :330-336.



## 局所進行子宮頸癌に対する IGBT の多施設共同前向き研究

### -A 点を打ち破る試み-

●市立貝塚病院 大谷侑輝

この度は、優秀演題として表彰して頂き、誠にありがとうございました。Under40セッションを企画して下さいました。大会長の西村恭昌先生をはじめ、大会運営委員の先生方、執筆の機会を与えて下さった JASTRO 広報委員の先生方に、研究グループを代表して心より御礼申し上げます。

私達の研究グループは、局所進行子宮頸癌に対する画像誘導小線源治療 (3D-IGBT) の至適な線量指標を確立する目的で、多施設共同前向き臨床試験を実施しています (UMIN000016140)。参加施設は 8 施設 (群馬大学、群馬県立がんセンター、埼玉医科大学国際医療センター、筑波大学、佐久医療センター、埼玉県立がんセンター、放射線医学総合研究所、大阪大学)、登録数は 60 症例、追跡調査期間は 3 年です。2014 年 11 月より登録を開始し、2017 年 11 月に集積完了となりました。本研究は、伝統の A 点処方を打ち破り、アプリケーション挿入状態で撮影した CT 画像を基にして、腫瘍の進展範囲に応じて線量分布を個別化する試みです。

本邦には、コンセンサスの得られた 3D-IGBT の線量指標が存在しません。GEC-ESTRO の婦人科腫瘍ワーキング・グループから提案された線量指標は、本邦とはアプリケーションの種類、中央遮蔽の有無、治療スケジュールなどが異なり、MR 画像を基にした推奨データであるため、そのまま本邦の臨床に適用することは出来ません。また、国内の MRI 使用状況を鑑みれば、IGBT で毎回 MRI を使用することは運用的に困難です。そのため、本試験にて多施設かつ前向きに、CT 画像を基にした 3D-IGBT における至適な線量指標を明らかにすることは、適正な 3D-IGBT の有効性と安全性を確立する重要な意義を持つと考えています。

今回の発表では、High risk CTV (HR-CTV) とリスク臓器の体積と線量の関係性、骨盤内制御率や副作用発生率の指標となる DVH パラメータの結果を提示致しました。全症例で線量制約 (全骨盤照射と合算した EQD2 評価で、HR-CTV D90  $\geq$  60Gy、直腸 D2cc  $\leq$  75Gy、膀胱 D2cc  $\leq$  90Gy、S 状結腸 D2cc  $\leq$  75Gy) を達成することができ、制約値が実現可能であることを示しました。子宮頸癌に対する 3D-IGBT は、A 点処方比べて標準化が難しい治療法ですが、各施設における手技や経験が異なっても、一定水準以上の高品質で再現性のある個別化した治療計画が可能であることを証明しました。

私には、A 点と聞かされた時に思い出す出来事があります。

約 10 年前、初期研修医の先生が放射線治療部門にいらっしゃいました。婦人科と放射線科に興味があるとのこと。入局させるようにとの命を受け、私が治療計画の説明を担当しました。初日は、外部照射で輪郭入力を体験して頂き、IMRT の DVH や体積処方概念などを説明しました。反応は上々で、高度に個別化された治療計画に、とても興味を惹かれているようでした。その翌日、状況は一変します。子宮頸癌の腔内照射があり、2 次元治療計画を説明している際に「画一的に A 点処方ですか?なぜ CT を撮影しないのですか?」と質問を受けました。私は「A 点でもよく治るから、これで十分らしい」と返答し、怪訝な表情にさせてしまいました。慌てて色々取り繕いましたが、私の論理性の疑義が晴れることはなく、その先生は婦人科に入局されました。はたして、その先生は子宮頸癌 IIB 期の患者さんに対し、第一選択の治療法として放射線治療を紹介して下さいのだろうか?お得意様である婦人科腫瘍医に、放射線治療は粗雑との印象を与えてしまったのではないかと。夢にまでは出てきませんが、時折さいなまれることはありました。それから数年後、群馬大学の 大野達也 先生より本臨床試験にお誘い頂き、償いのチャンスをいただきました。この臨床試験で良い結果が出て、日本産科婦人科学会で 3D-IGBT の紹介をすれば、あの先生も納得して下さいるはずと思いを馳せています。私にとって、この臨床試験に携わることは、過去のトラウマを打ち破る試みでもあり、一日千秋の思いで全症例の追跡調査が完了する 2020 年末を待ちわびています。

私は、医学物理士です。本臨床試験でデータセンターを担当していますが、もっと多くを担うべきだったと思っています。私が考える、医学物理士が臨床試験で果たす役割のお手本は、Christian Kirisits 先生と Kari Tanderup 先生です。両先生は、EMBRACE study (A European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer) でコーディネータをされており、プロトコル作成から深く関与されています。その一方、本臨床試験では、群馬大学の先生方が研究計画書のみならず必要な書類を全てご準備下さいました。全て医師にお膳立てして頂いている状態です。私の目標は、臨床試験で最も労力が必要となる準備段階においても役割を担い、放射線治療先進国のように医師と二人三脚で臨床試験を走らせることです。

本研究に携われたことは、本当に幸運でした。ことわ

ぎに“智者の辺の童は習わぬ経を読む”とあります。私は懇切な御指導を頂いているので“習わぬ”は当てはまりませんが、データセンター業務を通じて多くの知識と経験を得ることができました。研究代表者である量子科学技術研究開発機構の中野隆史先生をはじめ

め、いつも御支援・御指導頂いている参加施設の先生方に、この紙面をお借りして心より感謝申し上げます。



研究グループの先生方と定期モニタリングにて(前段中央が筆者)

## KORTUC

### ～がんの治療抵抗性を処理することで、治療効果を上げる方法～

●長崎県島原病院 武田達哉

この度は、『Under40セッション：現状を打ち破る試み』にご選出いただき、また立派な記念の楯まで頂戴し、西村大会長をはじめJASTROの関係各位の先生方に、あらためて心よりお礼申し上げます。放射線治療の歴史も100年を超え、様々な知見が先人のご尽力により、次々とバールを剥がされてきたことに感動を覚えます。さらに、その輝かしい歴史をひきつづき紡いでいく使命を感じる市井の治療医として、治療抵抗性因子と分かっているものの、これまで難しいとされた低酸素分圧がん細胞の制圧、さらには過剰な抗酸化酵素の処理を同時にいとも簡単に行ってしまうKORTUC (Kochi Oxydol Radiation Therapy for Unresectable Carcinomasの略、意識すると酵素標的・増感放射線療法)の存在を知った時には、次世代治療の息吹をそこに感じざるを得ませんでした。現在、強度変調放射線治療や定位照射等の物理学的な側面では、飽和状態と思われるほどに目覚ましい発展を遂げていますが、一方で生物学的な知見はなかなか臨床応用できず、歯がゆい時代を過ぎてきたことも皆様重々ご承知だと思います。

長崎県島原病院では、新しい増感剤を併用した放

射線治療 (KORTUC) を開発された高知大学 小川恭弘先生の報告をもとに、これは目の前の難渋されている患者に対して臨床応用すべき治療法と判断しました。そこで、当院倫理委員会で長時間審議ののち承認を得、KORTUCを9年前より開始しました。その後、安全性・有効性を確認しつつ、現在200例を超える症例を経験するに至っています。KORTUCの仕組みは、以下に示すように非常にシンプルな理論です。腫瘍細胞は接触阻止能が破綻し過剰な増殖反応を起こして最終的に細胞密度の高い低酸素環境を形成し、この低酸素環境が理論上最大3倍の治療抵抗性を持つと言われています。また、活性酸素によって腫瘍は死に追いやられるわけですが、腫瘍の命題は生き残り増殖を続けることですから、がん細胞自ら転写因子産生を介し過剰な抗酸化酵素を発生させ、活性酸素を中和することによって死から逃れようとする。つまり、この過剰な抗酸化酵素の存在も、別の治療抵抗性因子と考えられます。

これらの治療抵抗性因子を排除し、真の放射線治療効果を取り戻す方法がKORTUCというわけです。一般に、KORTUCは照射直前に過酸化水素とヒアル

ロン酸で形成された増感剤を腫瘍に散布もしくは注入することで行っています。ちなみに、この増感剤を構成している物質は、それぞれ元来体内に存在するものであるためアレルゲンとなる可能性は低いと考えられます。活性酸素の一種である過酸化水素が過剰な抗酸化酵素を中和し、その最終産物のひとつである酸素がさらに低酸素環境を改善させるため、非常に効率の良い治療法と言えます(図1を参照)。

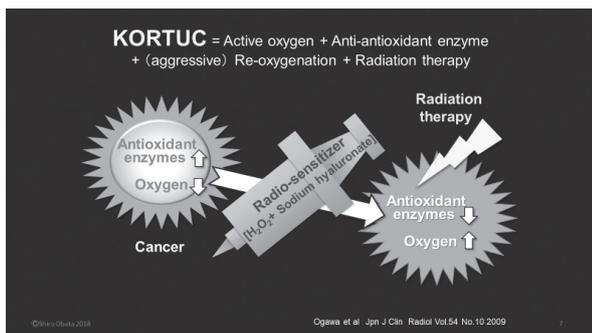


図1

それ以外にも、分子標的薬のターゲットとなっているVEGFやEGFなども低酸素環境をもとに形成されるため、KORTUCによる再酸素化はその標的形成の源流を止めることとなります。そのため、理論的にKORTUCは局所においてマルチな分子標的薬を使用したのと同義で、腫瘍制御の増強だけでなく、腫瘍の浸潤能や転移能までも制御することになるわけです。また、がん周期という点に着目すると、理論的にKORTUCの再酸素化により、腫瘍幹細胞を静止期G0期から増殖期G1期に移行させるため、幹細胞をこれまでの治療方法で処理可能となり、再発を予防するという効果もあると考えられるでしょう。さらに、増感剤が低分子であるためか、注入した局所病変のみならず領域リンパ節にも移行することがエコーで観察されており、照射野内であればリンパ節転移にも同等の効果が得られるのではないかと推論しています(当院ではこの現象をセンチネル効果と名付け、臨床放射線2018年3月号に寄稿しております)。

KORTUCは癌の基本的な性格をもとに考えられた治療法であり、原則増感剤を投与できるのであれば、すべての悪性固形腫瘍に適応があるものと考えます。今回、Under40セッションでは、直腸がんに対する

KORTUCの報告をさせていただきました。発表させていただいた抄録を以下に掲載しますので、ご確認いただくと幸いです。

最後に、今回の発表においてご指導・ご鞭撻いただきました長崎県島原病院診療部長 小幡史郎先生に、この場をお借りして深謝致します。誠にありがとうございました。

#### 進行直腸癌に対する新たな治療戦略、酵素標的・増感放射線療法

#### A new multidisciplinary treatment strategy for advanced rectal cancer: KORTUC

Objective: We have experienced a new multidisciplinary treatment strategy for advanced rectal cancers (RC): a CRT with a new radio-sensitizer, which is antioxidant enzymes-targeting to induce hypoxic cancer cells (a cause of treatment resistance) re-oxygenation. We evaluated the safety and the efficacy. Materials and Methods: Between 1 year, we treated 5 patients (pt) with the new treatment. The dose was ranged from 39.6 to 50.4 Gy. The chemotherapy was S-1 in 3 pts, and FOLFOX6 with bevacizumab (BV) in 1 and without BV in 1. Radio-sensitizer injections into primary lesions were twice a week. Results: The MFT is 36 Ms. 2 pts received surgical resection after the new treatment demonstrated pCR, respectively. The other 3 pts did not have indications for surgery; stage 4 in 2, and complications in 1. In the formers, rectal biopsies showed local pCR after the treatment for 35 and 28 Ms respectively, and the latter denied follow-up endoscopic examination, but anal pain and rectal hemorrhage have disappeared for 22 Ms. There have been no severe adverse events, except G3 acute ileitis of 1 pt received BV. Conclusion: We suggest this minimally invasive and safe treatment will be a new option as a curative treatment strategy for RC

## 免疫チェックポイント阻害剤 + 放射線療法

●京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 野村基雄

### はじめに

この度、JASTRO2018の「Under40セッション：現状を打ち破る試み」に採択いただき、大会長の西村先生、座長の神宮先生、塩山先生および選考委員会の先生方、さらにはJASTRO NEWSLETTERに寄稿させていただく機会をいただき、広報委員長の中川先生、編集長の鬼丸先生、誠にありがとうございます。

私の所属を見て、「え、なんで」と首をかしげる先生方が多いと思います。私は、スーパーローテーション後、放射線治療医として研鑽した後に、縁あって腫瘍内科へ転科しました。放射線治療専門医とがん薬物療法専門医という希少なダブルライセンスを得た頃より、「化学療法と放射線療法」について研究して参りました。今回は化学療法の中でも、昨年、本庶佑先生とジェームズ・アリソン先生がノーベル賞を受賞されたことでも注目を集める免疫チェックポイント阻害剤に放射線療法を併用した治療法についてご報告いたします。演題名は、「根治切除不能悪性黒色腫に対するPD-1 (Programmed cell death 1) 抗体不応後の免疫放射線療法」です。

### 背景

本邦における悪性黒色腫は、末端黒子型や粘膜型というBRAF遺伝子変異を有さない病型が多いため、BRAF阻害剤+MEK阻害剤を使用できません。BRAF変異陰性の根治切除不能な悪性黒色腫に対する標準治療は、Nivolumab単剤またはPembrolizumab単剤です。

本邦では、単剤以外にNivolumab+Ipilimumab併用療法が使用可能です。根治切除不能な悪性黒色腫を対象に、Ipilimumab単剤に対するNivolumab単剤とNivolumab+Ipilimumab併用療法の優越性を検討したCheckMate067試験[N Engl J Med 2017;377:1345-1356.]の結果から、併用療法が最も生存期間を延長しましたが、Nivolumab単剤に対する優越性の検証は計画されていませんでした。同時に実施された解析からも、併用療法はNivolumab単剤に対する優越性を示せなかったことと、毒性の発現頻度が高いことからNCCNガイドライン(National Comprehensive Cancer Network guideline) 2019 v2では、併用療法はカテゴリー1のレジメンではあるものの、Preferred regimenではなくなりました。

BRAF変異陰性の根治切除不能な悪性黒色腫は、標準治療であるNivolumab単剤またはPembrolizumab単剤に不応後の治療選択肢が、やはり免疫チェックポイント阻害剤か、殺細胞製剤であるダカルバジンのみというアンメット・メディカル・ニーズです。本研究の前にNivolumab不応後の再投与について検討いたしましたが[Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80:999-1004.]、効果は限定的なものでした。

これまでの研究から放射線照射により腫瘍細胞のPD-L1 (Programmed cell death ligand 1) 発現が誘導されることは分かっており、マウスモデルで免疫チェックポイント阻害剤+放射線療法の併用療法の有効性が示されておりました。

以上より、本研究では、PD-1抗体不応後の悪性黒色腫に対し、免疫チェックポイント阻害剤+放射線療法の安全性と有効性を後方視的に検討いたしました。

### 研究結果の概要

悪性黒色腫は、放射線感受性が低いことが知られています。しかしながら、本研究結果からは、Nivolumab不応後にもかかわらず、免疫チェックポイント阻害剤(Nivolumab、PembrolizumabまたはIpilimumab)+放射線療法の照射野内病勢コントロールは95.8%、PD-1+放射線療法の場合は100%でした。さらに照射終了後にも、照射野内病変は経過を追うごとにさらに縮小していく傾向も認められました。一方、照射野外病変については、残念ながら、病勢コントロールは50-58%と照射野内ほどではありませんでした。免疫チェックポイント阻害剤+放射線療法の照射野外病変について注目されておりますアブスコパル効果については、経過中にアブスコパル効果を認めた症例はいませんでした。免疫チェックポイント阻害剤に放射線療法を併用することで懸念される有害事象について、重篤度や発現頻度については、免疫チェックポイント阻害剤のみで治療された時と同程度でした。

近年、新薬が次々と保険承認されている悪性黒色腫ですが、いまだに有効な治療薬が少ないアンメット・メディカル・ニーズです。免疫チェックポイント阻害剤+放射線療法は、明らかな毒性増強なく、有効性な可能性が示されたことから、Nivolumab不応後の治療選択肢のオプションとして検討できるのではないかと考えております。

## 今後の検討

本検討の結果を、前向きに検証すべく、「転移性粘膜炎性黒色腫に対するNivolumab + Radiotherapyの第II相臨床試験(PORTER-M3試験)」を実施しております。参加可能な先生方がいらっしゃいましたら、ぜひともご連絡いただけましたら、幸いです。

また、免疫チェックポイント阻害剤+放射線療法の照射野内病勢コントロールが良好であった事と、局所進行悪性黒色腫の場合では陽子線治療や重粒子線治療がpromisingである報告より、これらを融合させた非手術療法を開発する臨床試験を某Oncology

Group内で立案しております。こちらの試験でも全国の放射線腫瘍医の先生方とcollaborationさせていただきたいと考えております。是非ともお力添えくださいますようお願い申し上げます。

## 謝辞

本研究の実施に際し、ご指導いただいた多くの先生方、放射線治療科の先生方、治療スタッフの方々の多大なご協力に対して、この紙面を借りて厚く御礼申し上げます。

# 「MRI画像に基づくラディオミクスによる神経膠腫 1p/19q 共欠失の非侵襲的解析」 研究の要旨と今後の展望について

●東京大学医学部附属病院 放射線科 高橋 渉

皆さまはじめまして、東京大学医学部附属病院(以下、当院)放射線科の高橋渉です。昨年日本放射線腫瘍学会(JASTRO)第31回学術大会での特別企画II Under40セッションの中で「MRI画像に基づくラディオミクスによる神経膠腫 1p/19q 共欠失の非侵襲的解析」について発表させていただきました。この内容は、大変光栄なことに優秀演題賞として採択いただけました。

今回このJASTRO NEWSLETTERで、先の学会に参加されなかった先生方にも発表内容を再度紹介する機会をいただきました。簡単ではありますが、発表の主旨について、それに加えて着想のきっかけや研究遂行時の困難であった点なども交えながら報告させていただきますと思います。

## 【研究の背景・着想】

神経膠腫に対する標準治療として、重大な副作用のない範囲での可及的切除の後、化学療法や放射線治療が画一的に行われています。病理診断に基づいて悪性度が分類されますが、同じ分類であっても治療への反応は様々で正確な予後予測には限界があります。近年、個々の腫瘍が持つ分子生物学的な多様性が、治療効果や生命予後に密接に関わっていることが明らかとなりました。神経膠腫に対する分子生物学的な解析の有用性が認められ、2016年WHO分類の改定をもって病理像に遺伝子変異を加味しての分類へと大きなシフトチェンジが行われました。代表的な分子生物学マーカーとして、染色体1番短腕および19番長腕の共欠失(1p/19q codeletion)、DNA修復酵素MGMT(O6-methylguanine-DNA

methyltransferase) 遺伝子のプロモーター領域メチル化、IDH1(isocitrate dehydrogenase 1) 遺伝子の変異などが挙げられます。多くの神経膠腫症例を治療している当院では、以前からこれらの遺伝子変異について日常的に解析し、その結果に基づいて治療方針を決定しています。日々の臨床で遺伝子変異を把握することの有用性を実感していますが、その解析には侵襲を伴う検体採取が必須で高額な解析費用もかかるため、全施設でのルーチン解析にはほど遠い状況です。この現状を打破するため、私たちはRadiogenomicsという手法で非侵襲的に安価に有用な分子生物学マーカーを特定する手法を模索することにしました。

## 【Radiogenomicsという新しい領域】

膨大な医用画像(CTやMRIなど)から抽出された画像特徴量をもとに、機械学習の手法を用いて腫瘍の遺伝子型発現を解析する手法をRadiogenomicsといいます。臨床で撮像された画像から解剖構造や病変の有無を把握するだけではなく、多様な分子生物学的マーカーが安全に安価に同定できることが期待されています。近年発表されている学会演題・英語論文をみても、このような機械学習の手法を医療に応用する流れが盛んなことは明白です。

2016年の着想当時、(膠芽腫でのMGMTメチル化があるかを同定する試みは少数ながら報告されていましたが)乏突起膠腫の診断に必須の1p/19q codeletionについてRadiogenomics解析した報告はありませんでした。もし術前画像のみから、この重要な遺伝子変異が特定できるのであれば臨床的に

大きな意義があると考えました。そのため、今回の研究ではMRIのT2強調画像のみから、非侵襲的に1p/19q codeletionを同定できるシステムの構築を目指しました。

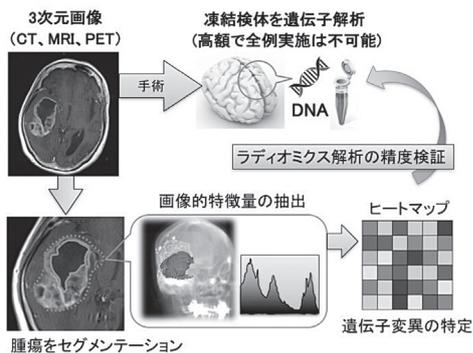
【研究実施の状況と結果】

研究着手時はまだ機械学習の医療応用という考え自体が目新しかったこともあり、科研費にも採択され研究を順調にはじめることができました。

手順としては、やはりまず倫理委員会への申請が必要となります。煩雑な手続きはありましたが、患者さんへの追加侵襲がある介入試験ではありませんので、滞りなく承認を得ることができました。

続いて、該当症例の臨床情報・MRI画像を収集しました。これについては当院の脳神経外科に最大限協力いただき、300例を超える神経膠腫のデータベースをつくることができました。このデータベースの症例について、術前画像上の腫瘍をcontourし、作成したregions of interest (ROI) から画像特徴量を抽出しました。この特徴量と1p/19q codeletionの関係を調べる段階になり、機械学習を導入していきます(添付図を参照)。しかし、ここで用いるMATLAB®などを使った専門的な処理については、正直自分ひとりでは十分な理解が及ばず、機械学習に精通した医学物理士さんに大いに助けをいただきました。

遺伝子変異が十分に解析された症例を単一施設で集めたため、当初の解析症例は38例に留まりました。機械学習の精度を高めるといふ観点からは十分とはいえない症例数でしたが、解析手法を工夫することで7割以上の精度で1p/19q codeletionを特定する仕組みをつくることができました。ここまでの内容について、JASTROで学会報告を行っています。



【今後の抱負】

今回、日常的に撮像されるMRIの単一シーケンスのみから臨床上有用な1p/19q codeletionを予測できる仕組みの礎を築くことができました。

本研究の課題として、神経膠腫の治療件数が国内有数である自施設で解析したとは言っても単施設データベースの規模には限界がある点が挙げられます。機械学習を扱う上で症例数(n)が多いことは必要不可欠な条件であり、nが大きいほどより頑健なシステムが構築できるため、すでに多施設共同研究として神経膠腫の症例集積をはじめています。この多施設大規模データベースを基に、実用性のあるRediogenomicsによる非侵襲バイオマーカー同定システムの構築を目指しています。この革新的な技術の臨床応用は、個別化医療の実現につながることで、不要な侵襲を避けることで有害事象を減らせる可能性もあることから意義が大きいと考えています。

最後となりましたが、今回栄えある優秀演題賞を与えてくださいました大会長の西村先生、JASTRO賞等推薦委員会の先生方、理事会の先生方に厚く御礼を申し上げます。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。



## 放射線治療におけるトランスレーショナルリサーチの実際

●九州大学 放射線科（現所属・九州国際重粒子線がん治療センター） 平田秀成

### 【はじめに】

「ゲノム医療」が昨今大きな注目を集めています。がんの組織から抽出したDNAなどの塩基配列を解読することで、個々のがん患者特有のゲノム異常（体細胞変異など）を見つけ、診療につなげることが期待されています。放射線治療はその流れから若干置き去りにされた感が否めませんが、がん診療の一翼を担う放射線治療とがんゲノムの関係を明らかにすることは、ゲノム医療を実現する上で必須の事項と考えます。

私は2013年の大学院時代より、消化器がんのゲノム解析に従事する機会に恵まれました。その知見を応用し、放射線治療の発展につなげたいと考えています。今回、食道癌に着目し、「全エクソームシーケンスが明らかにした食道癌の化学放射線耐性にかかわる体細胞変異」という演題を発表しました。本稿では、がんゲノム・放射線治療の橋渡し研究を行う上での実際の苦労と、私が実践している工夫に焦点を当てたいと思います。

### 【実際の苦労と工夫】

「質の担保」、「研究資金」、「人とのつながり」、「研究時間の確保」の項目にわけ、述べます。

#### ・質の担保

質の高さが求められる事項は多岐にわたりますが、特に「採取する検体」と「ゲノム解析」の2点におけるクオリティーコントロールに苦労しています。

はじめに、「新鮮で質の高い臨床検体」を集積する苦労です。日常診療では手術検体や生検検体はホルマリン固定され、組織学的検査に提出されます。しかし、ホルマリンはゲノムやRNAにアーチファクトを生成するため、その使用を避けたいところです（ホルマリ処理された組織切片からもアーチファクトを低減する様々な試薬があり、ゲノム医療の現場でもしばしば用いられていますが、ベストな検体ではありません）。新鮮凍結検体が最もアーチファクトの少なく、ゲノム解析に適しています。可能な範囲で臨床業務を調整し、放射線治療前の内視鏡に立ち合うようにしています。倫理審査の承認ののち食道癌の生検組織を取得後、ただちに保存液に浸し、凍結することで検体の質を確保しています。まわりの医師・スタッフのサポートがあって実現できており、大変感謝しています。

二点目は、「高い精度のゲノム解析」です。ゲノム解析には膨大なヒトゲノムデータを処理するためのスー

パーコンピューターの使用や、バイオインフォティクスと言われる生命情報科学の専門知識の習得が必須です。コンピューター言語を覚える必要があり、苦労しました。ゲノム解析を企業に完全委託することもできますが、委託解析の精度はある程度の限界があるのも事実です（委託解析の精度が低いという意味ではなく、表面的なデータ解析しかしてもらえないことが多々あるという意味です）。私自身も解析で壁にぶつかることが多く、その度にバイオインフォティクスの専門家に相談しながら解決しています。

#### ・研究資金

次世代シーケンサーと呼ばれる大量の塩基を読む機器の登場で、ゲノム解析は指数関数的に安価となりました。今やひとりの全ゲノム解読は、およそ10万円「1000ドルゲノム時代」といわれています（実際のゲノム医療の現場では、これより高額）。ゲノム医療の実現にもこのコスト低価の寄与が大きく、益々普及すると想定されます。しかし、それでもゲノム解析は高価であり、敷居が高いのも事実です。さらに、ひとりのがん患者の「がん組織」のみならず「血液などの正常組織」も解析することが望ましく、2倍コストがかかります。高額な割に得られる成果が少なく、がんゲノム解析を対費用効果の悪い研究と揶揄する人もいることでしょう。

このように高額な研究費が必要ですが、その苦労を解決する最も身近な手段は、競争的資金（科研費や財団などの助成金）を獲得することです。申請書や報告書の記載・事務処理に時間を費やしてしまう、申請が受理されずに徒労に帰すこともあるなど、思い通りにいかないことも多いです。申請しなければ資金を獲得できず、目指す研究もできませんので、全力で取り組んでいます。

#### ・人とのつながり

放射線治療はさまざまな医療スタッフの協力で成り立っています。さらに他の診療科と連携することが大変重要です。日常診療では人とのつながりが大切ですが、このことは研究においても全く同じです。ひとりの人間ができることには、限りがあります。「時間的制約」や「専門分野」の違いを乗り越えて研究を推進する上でも、研究を連携することは大切です。日常診療における連携では、周囲の信頼を得るため、医師として自己研鑽することは必須ですが、研究を連携する際にも

当てはまります。すごいスピードで進むがんゲノム研究の世界をupdateすることは、大いに苦勞しています。

なお、人とのつながりは重要ですが、「他人任せ」では研究は進みません。科学的な根拠と実績に裏打ちされた「情熱」を以て、自らが率先して動かなくては、まわりの理解と協力は得ることができませんし、研究は推進しないことを自ら肝に銘じています。

#### ・研究時間の確保

最も苦勞していることであり、悩みが絶えません。同様の苦勞をしている方も多いと思います。客観的かつ科学的に物事を捉え発見に至る過程では、腰を据えて論理的に思考する時間も重要です。残念ながら、個人の工夫・努力のみでは、確保できる時間に限度があります。私の工夫のひとつとして、起床後の頭がすっきりした時間を論理的思考に費やすようにし、時間的制約を乗り越えるよう努めています。「早起きは三文の得」という言葉を胸に、日々の生活を心がけています。

#### 【今後の抱負】

がんが治療に対して抵抗性を示す本質的な原因のひとつとして、がんが多様で不均一な細胞集団であることが知られています。多様な専門分野（放射線治療学・生物学のみならず、放射線物理、内科学、外科学、理学、工学など）の人の力を集結し、多様で分野横断的な手法を駆使することによってはじめて、多様で治療抵抗性のがんを克服し、放射線治療の進歩につながると信じています。私自身、今回のような分野横断的な研究を継続することで、その一助とな

ればと考えています。

さいごに、日本放射線腫瘍学会第31回学術大会「Under40 セッション：現状を打ち破る試み」における優秀演題賞を頂くことができ、大会長の西村先生をはじめ学会の皆様、研究を推進するにあたりお世話になった多くの皆様、執筆の機会を与えてくださったJASTRO広報委員会の先生方に、心より御礼申し上げます。この受賞をひとつの糧として、今後も放射線治療の発展に尽力して参ります。今後ともどうぞよろしく願い申し上げます。



大会長の西村恭昌先生と