

I. がん低侵襲個別化外科治療の現状と展望

慶應義塾大学医学部 外科学 准教授
竹内 裕也

内視鏡下手術とは、腹壁や胸壁に開けた小孔から内視鏡（腹腔鏡・胸腔鏡）を挿入し、手術台傍に設置されたモニターに映し出された腹腔内や胸腔内の映像を見ながら、長い鉗子を用いて手術をする方法である。直視下で行う開腹、開胸手術に比べてはるかに小さな傷で消化器外科手術が可能となっている。

消化器疾患に対する内視鏡下手術は、1990年代前半にわが国に導入されてから約20年が経過した。その間手術手技の工夫や器具の開発により、国内多くの施設で安全で確実な切除、再建術が施行されるようになり、患者に優しい治療として急速な普及をとげた。とくに消化器がんに対する内視鏡下手術は、体壁破壊の軽減による低侵襲性と整容性、拡大視効果から得られる微細解剖の確認に基づく精緻なリンパ節郭清術、モニターによる画像共有・教育効果等の長所がある。

慶應義塾大学一般・消化器外科では以前よりこの内視鏡下手術を積極的に導入してきたが、本講演ではこれまでわれわれが施行してきた胃癌・食道癌に対する内視鏡下手術、センチネルリンパ節理論を応用した機能温存・個別化縮小治療、Navigation surgeryについて紹介し、その現状と将来展望を概説する。

1. 胃癌、食道癌に対する内視鏡下手術

従来、約20cmもの皮切を必要とした開腹胃癌手術に比べて、4~5cmの小切開ですむ腹腔鏡下胃癌手術は、その整容性だけでなく一般に術中出血量が少なく、術後の回復が早いことなどの長所を有している。また胸腔鏡下食道癌手術も従来の開胸手術に比べてはるかに小さな創部での手術が可能であることから、術後疼痛が少なく術後呼吸機能の回復によいと考えられている。現在では、開腹、開胸手術に匹敵する安全かつ精度の高い手術が行われるようになっていく。しかしこのような内視鏡下手術は従来の開腹・開胸手術に比べて格段に高い技術を必要とし、かつその安全性と根治性の非劣性を検証するエビデンスがまだまだ不十分であることから、治療ガイドライン上の臨床研究レベルを超えてはいない。癌治療の一法として低侵襲性だけでなく、安全性、根治性が担保されなければならない、従来手術との比較検証が現在進められているところである。

2. センチネルリンパ節理論を応用した機能温存・個別化縮小治療

上部消化管癌（胃癌・食道癌）に対する内視鏡下手術では現在、治療ガイドラインに準じた広範な臓器切除・リンパ節郭清術が施行されており、これまでの開腹手術と同様、術後長期的なQOL低下が問題となっている。この問題を解決するためにわれわれはセンチネルリンパ節理論を胃癌・食道癌手術に応用し、機能温存・個別化縮小治療による長期的QOLの改善を目指しており、一定の成果を挙げている。将来的には早期癌を対象に臓器温存を目指した全く新しい

消化器がん手術が可能になると考えられ、現在その開発が進められている。

3. Navigation surgery

内視鏡下手術において限られた術野で安全に手術を遂行するためには、臓器の位置関係や血管走行の亜型を患者個々に術前把握しておく必要がある。現在放射線診断科の指導の下、3D-CT angiographyを用いた立体構築画像による術前simulation、術中navigationが食道癌・胃癌、肝臓手術等で試みられている。将来的には術前画像情報と腹腔鏡・胸腔鏡画像をリンクさせたより精度の高い術中navigation surgeryが可能になると期待されている。

II. 重粒子線治療の現状と将来展望

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター センター長
鎌田 正

原子核あるいは原子核を構成する粒子を光速近くまで加速したものは粒子線と呼ばれ、照射された物質や細胞にさまざまな変化を与えることが知られている。粒子線の中でも原子番号が2より大きな原子の原子核を加速したものは重粒子線と呼ばれている。重粒子線は加速された速さに応じて一定の深さで大量のエネルギーを一気に放出し、それより先にはほとんど影響を与えない。また、その生物効果は従来の放射線に比べると数倍強いとされている。このような重粒子線の特長を利用すれば体の奥深くにあるがんでも切らずに治すことが可能となる。放射線医学総合研究所（放医研）では1994年以来、様々ながんにおいて炭素原子核を加速した重粒子線（炭素線）を安全かつ有効に使うための臨床研究を行ってきた。そのために各臓器あるいは疾患毎の専門家グループによる臨床試験プロトコルの作成から結果の評価までを客観的に行うシステムを構築している。このシステムにより炭素線を用いた臨床試験はprospective studyとして第I/II相線量増加試験とそれに続く第II相臨床試験として60以上が実施されており、これらを通じて個々の疾患に適した線量分割法の開発や、呼吸同期照射法など照射技術の開発、およびPETを中心とした新しい画像診断法の治療への応用なども行われている。その結果、手術困難な骨軟部肉腫や直腸癌の術後局所再発などの難治性がんを治癒に導くことが可能となり、前立腺、頭頸部、肺、肝臓、膵臓などのがんでは、同じ治すにしてもより短時間で安全に治せることなどが明らかとなっている。2003年には放医研における炭素線治療は（高度）先進医療として承認され、その後も治療患者数は年を追うごとに増加し、最近では年間800名以上となっている。2013年3月までの炭素線治療総数は7000例を突破し、これは世界の治療の80%以上を占めている。その更なる普及を目的とした炭素線治療装置の小型化研究の結果、サイズ、費用ともに従来の約3分の1が実現され、その実証器が群馬大学で2010年から稼働中である。また、ヨーロッパ先進国を中心に炭素線治療装置が稼働あるいは建設中で、国内においても佐賀県で2013年8月、神奈川県では2015年の重粒子線治療開始が予定されている。現在、さらに放医研では次世代の炭素線照射装置の実現に向けて、呼吸移動に対応したスキャニング照射装置および超伝導回転ガントリー照射装置の開発のための要素技術研究が実施されている。

III. がん免疫療法の最近の進歩

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所（細胞情報研究部門）

教授

河上 裕

がん免疫療法は古くからがん治療として期待されていたが、現在日本で標準治療となっているのは、抗体療法、同種造血幹細胞移植、一部のサイトカイン治療などである。免疫療法は対象により、がん関連ウイルス予防接種（HBV, HPV）などのがん予防ワクチン、標準治療後の再発を抑えるアジュバント免疫療法、標準治療が効かない進行がんの縮小を目指す強力な免疫療法に分けられる。最近、T細胞応答を利用する免疫療法の複数の臨床試験で明確な抗腫瘍効果が示され、樹状細胞療法と抗CTLA4抗体治療はすでに米国FDAに承認された。さらに抗CTLA4抗体と抗PD-1抗体の併用療法（完全奏効（CR）率17.6%、奏効率（ORR）53%）、および体外培養T細胞を用いた養子免疫療法（CR率21.5%、4-9年間の経過観察中にCR症例20例の再発は1例のみ）では、多発転移巣をもつ進行悪性黒色腫に対しても強力な治療効果が示された。このため米国臨床腫瘍学会（ASCO）でもこの数年免疫療法が一大トピックスとなり、世界中のアカデミアと企業でさまざまながん免疫療法の開発が進められている。

従来、悪性黒色腫と腎癌では免疫療法が比較的効くが、他のがんに対する効果は疑問視されていた。しかし抗PD-1抗体治療では、肺癌に対してORR約20%、他に卵巣癌などでも効果が認められた。また抗腫瘍T細胞受容体やキメラ抗原受容体遺伝子を末梢血リンパ球に導入して作製した人工的な抗腫瘍T細胞を投与する養子免疫療法では、悪性黒色腫だけでなく、化学療法耐性の滑膜肉腫やB細胞性悪性リンパ腫・白血病に対しても強力な治療効果が認められ、免疫療法は、さまざまながんにも効く可能性が示され、今後、どのようながんにどこまで効くのかの検証が期待されている。

免疫療法の特徴として、単純ながんワクチンなどでは、進行がんに対するがん縮小効果は弱いですが、効果が認められる症例では、宿主免疫機構を介した機序のため、効果の持続が長く（durable response）、生存延長効果に優れる可能性が示唆されている。化学療法剤やシグナル阻害剤などの分子標的薬では、初期のがん縮小効果は優れていても、薬剤耐性出現のために、かならずしも長期延命につながらないことも多く、適切な症例を選べば免疫療法の優れた特徴が活かせることが期待されている。

がん免疫療法開発における今後の課題として、がんワクチンなどでは、標準治療後の再発防止・延命効果の臨床試験による検証があげられる。一例として術後肺癌や悪性黒色腫に対するがん抗原ワクチンの世界規模第3相臨床試験が現在進行中であり、その結果が注目されている。また効果が期待できる症例を選択できるバイオマーカーの同定が重要な課題であるが、治療前の血液サイトカインや免疫細胞動態、がん組織中T細胞浸潤度などの免疫動態、あるいは治療早期のがん抗原特異的免疫反応などが期待され、研究が進められている。将来的には次世代シーケンサーを用いたがん細胞ゲノム突然変異の量と質の評価もバイオマーカーとなる可能性がある。治療効果増強のために複数の免疫制御法を組み合わせた複合免疫療法の開発も重要と考えられている。そのために、1) がん細胞の増殖・生存に関与し、がん幹細胞にも

発現するがん抗原の同定, 2) 内在性がん抗原に対して免疫誘導を起こせる生体内腫瘍破壊法 (immunogenic cancer cell death) の開発, 3) 抗腫瘍T細胞の活性化に重要な樹状細胞の機能増強法の開発, 4) 抗腫瘍T細胞の体内増殖活性化法の開発, 5) がん患者における免疫抑制・抵抗性機序の解明と制御法の開発などが進められており, これらを適切に組み合わせた抗腫瘍免疫ネットワークの総合的制御によるがん治療が期待されている. また臨床試験においては, 免疫療法の特徴を考慮した治療効果判定法や免疫療法開発ガイドラインの策定も進められている. 今後, これらの課題の克服により, がん免疫療法が標準がん治療の一つとして確立されることが期待されている.

IV. わが国からのがん新薬開発を目指した取り組み

国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
センター長
大津 敦

わが国からの新薬開発基盤整備構築を目的として2011年に厚労省の「早期探索臨床試験拠点」に国内5施設が選定され、本整備事業費をもとにがん領域の新薬開発拠点としての役割を担当センターが担うべく基盤整備を進めている。具体的には、知財・薬事部門、生物統計、データマネージャー、モニター、監査部門などからなるデータセンター部門（臨床試験支援室）、TR研究支援部門などを創設し、必要人材を全国から集めた。2013年4月には国立がん研究センター内に柏・築地両キャンパスの横断的組織「早期・探索臨床研究センター」（NCC-EPOC）を設立し、わが国からのがん新薬オリジナル開発を目指し本格的に稼働している。NCC-EPOCの目的は ①企業およびアカデミア開発品のFirst-in-human（FIH）試験実施、②未承認薬医師主導治験（IIT）実施、③早期開発試験に附随するTR研究の実施としている。現時点までの進捗は、①のFIH試験は企業治験9試験、研究者主導試験として1試験実施。②のIITは8試験開始し、その中には当臨床開発センター開発品2とがん研、慶應開発品のアカデミアシーズ計4試験を含んでいる。さらに、築地キャンパス研究所で発見された肺がんRET融合遺伝子に対するRET阻害剤の第II相IITを全国約100施設のスクリーニングネットワークを構築しIITへの症例登録は予想を超えるスピードで推移している。これらの試験を通してアカデミアからのシーズ・コンパニオン診断薬開発と企業への受け渡しの諸問題を解決するとともに、PMDAとも個別化治療時代の薬事規制に関する相談を行っている。③のTR研究では、RET融合遺伝子のコンパニオン診断薬開発とともに肺、胃・大腸がんでの大規模なゲノム解析を行い、ターゲットシーケンス解析に基づいた個別化治療体制（ABC-study）も開始。すでに150例を超える登録を得ている。本研究は早期開発試験の効率化、薬剤耐性機序の解明研究などを目的としているが、開発試験デザイン自体もgenome-basedへと大きく変貌しつつある状況下では必須の基盤整備となりつつある。さらにゲノム解析、大規模スクリーニングパネル、primary cultureなどをつなぎあわせたいわゆるcancer encyclopediaの構築（DEF stud）も開始した。

次のステップとして、臓器別IITグループの立ち上げや複数がん種での「がん最適化治療全国ネットワーク」の構築を開始している。わが国は基礎研究レベルが高く、新薬グローバル開発試験の道筋もすでにその基盤は整備されている。海外の後追いではなくわが国からのオリジナルな新薬開発を目指すためには、国内アカデミア施設や国内外の企業との連携もさらに深める必要がある。

本シンポジウムではこれらの新薬開発の具体的事例をもとにわが国での開発上の諸問題について言及する。