

総説

最新の食道癌診断・治療の進歩 ～遺伝子治療・重粒子線治療・分子診断～

島田 英昭

東邦大学医学部外科学講座一般・消化器外科学分野 (大森) 教授

要約: 食道癌は早期診断が困難であり悪性度が高いため、再発率や死亡率が高い。集学的治療の進歩によっても、いまだに治療が困難な癌種である。本稿では、千葉大学ならびに千葉県がんセンター在職中に推進してきた最近10年間の診断・治療技術の開発研究の現状と今後の展望についてその概要を紹介する。最新のトピックスとして (i) *p53* 遺伝子治療, (ii) 重粒子線治療, (iii) 血清 *p53* 抗体検査法について臨床試験から得られた有用性と今後の研究の展望について述べる。

東邦医学会誌 60(1): 32-38, 2013

索引用語: 食道癌, 血液バイオマーカー, 遺伝子治療, 重粒子線治療

診断技術の進歩ならびに補助化学療法 of 進歩などにより、食道癌の全生存率は徐々に改善しているが、依然として他の癌種と比較すると予後不良な固形癌であり、次世代の診断・治療技術の開発が切望されている。本稿では、最新の食道癌に対する診断方法として血液分子診断について、そして新たな集学的治療の可能性としての遺伝子治療ならびに重粒子線治療について概説する。

食道癌に対する手術療法と放射線化学療法の進歩

食道癌治療は、1960年代には右開胸開腹による胸部食道切除+胃管再建術が確立され、1980年代には頸部・胸部・腹部の3領域リンパ節郭清術が標準術式として定型化された¹⁻³⁾。1990年代には手術侵襲の軽減を目的として、胸腔鏡下手術⁴⁾ならびに周術期のステロイド療法⁵⁾が導入された。切除可能症例の予後は時代とともに徐々に改善しているが⁶⁾、N1症例で有意に再発率が高いこと、T4 and/or M1症例ならびに術後の再発症例については治療の限界があることなどが課題となっている⁷⁾。

1980年代より本邦では、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) 多施設共同研究が

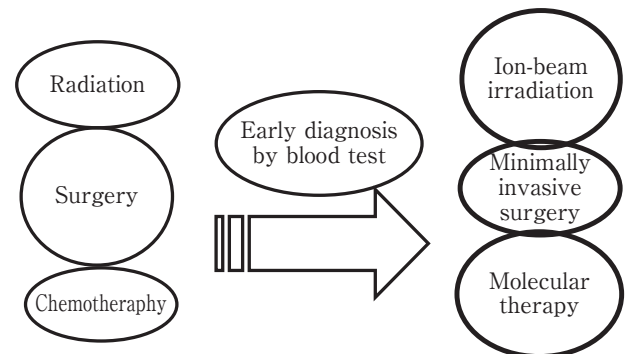


Fig. 1 Molecular surgery and radiation surgery.

開始され、術後化学療法の再発抑制効果が明らかとなった (JCOG9204)⁸⁾。さらに、術前化学療法と術後化学療法との比較試験 (JCOG9907) の結果⁹⁾、術前化学療法が有意に予後良好であったことから、現時点での標準治療は術前化学療法を施行した後に根治手術を施行することとなっている。これら手術、放射線治療、化学療法の併用による治療成績の向上をもってしても食道癌全体の5年生存率は20~30%前後であり、分子標的治療や重粒子線治療など

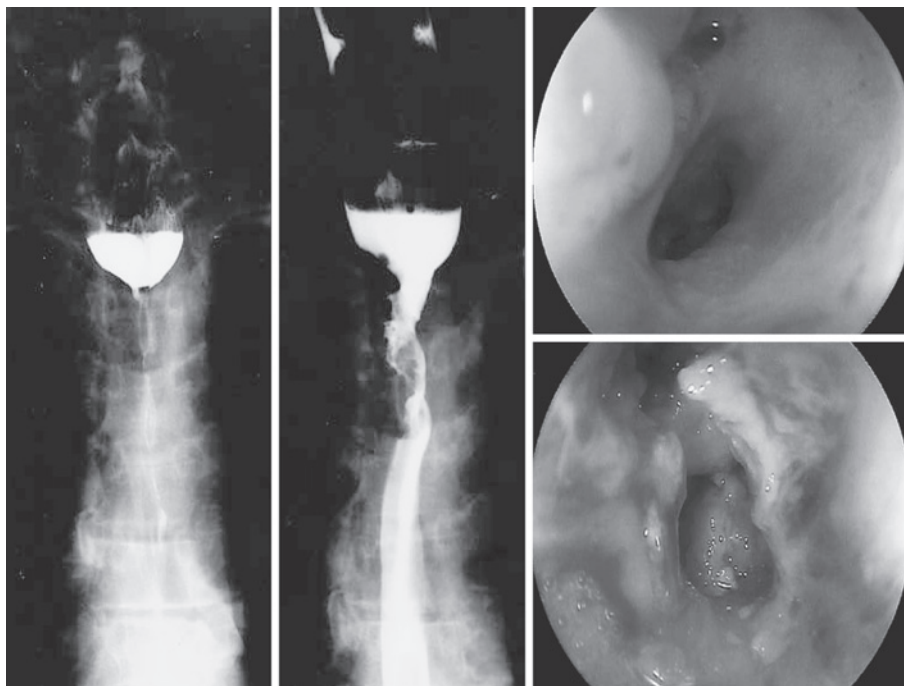


Fig. 2 Impact of p53 gene therapy for esophageal carcinoma.

の新たな治療戦略の開発が進んでいる (Fig. 1).

p53 遺伝子治療臨床試験

食道癌は、他の固形癌と比較して p53 遺伝子変異の頻度の高い癌種であり、正常型 p53 遺伝子を癌細胞に導入することで治療効果が期待される¹⁰⁾。第 I/II 相臨床試験として、放射線化学療法抵抗性であり手術不能進行食道扁平上皮癌症例を対象として、安全性ならびに局所の抗腫瘍効果を検討した。治療は、p53 組換えアデノウイルスベクターを内視鏡下あるいはエコガイド下に腫瘍内へ局所注入した。治療スケジュールは、第 1 日目、3 日目の 2 回投与を 1 クールとして、最低 2 クール実施した。治療効果が stable disease (SD) と判定された場合には 5 クールまで継続治療した¹⁰⁾。全 10 例に対して合計 51 回の治療を安全に実施することが可能であった。10 例中 9 例で局所の抗腫瘍効果は SD であり、6 例では治療開始後 1 年以上生存し、さらにこのうちの 1 例は治療開始後 5 年以上生存中である。1 例は、1 クール目の治療後に明らかな progression disease (PD) と判定されたため、2 クール目の治療を中止した。局所の抗腫瘍効果が SD であった 9 例中で治療前に経口摂取不能であった症例で、治療後に経口摂取可能となった症例を認めた (Fig. 2)。治療経過中に、生検組織中の癌細胞が消失した症例も 3 例認めたが、遠隔転移に対する治療効果ならびに延命効果は明らかではなかった。Grade 1 あるいは grade 2 の発熱・局所の疼痛を除き重篤な有害事象を認めていない。全例で、導入した p53 遺伝子の腫瘍内での

発現が確認され、p21 遺伝子の発現誘導も確認された¹¹⁾。生体排泄物中には治療後 7 日目までは、ウイルス由来遺伝子が存在した症例があったが 51 回中 49 回では 5 日目にウイルス由来遺伝子は消失していた¹¹⁾。

重粒子線治療臨床試験

次世代の放射線治療技術として期待されている粒子線治療に関して、強力な局所効果を有する重粒子線を食道癌治療に応用するために臨床試験を実施した¹²⁾。術前重粒子線治療臨床試験では、総線量は、48.0~54.0 GyE として、手術非適応症例に対する重粒子線治療臨床試験では、総線量は、52.8~72.0 GyE とした。手術適応症例では、早期有害反応は食道、皮膚、肺いずれにおいても grade1 以下で、皮膚、肺、脊髄における遅発性有害反応もいずれも grade1 以下で軽微であった。全 7 例中 6 例で切除手術が可能であり、切除標本における組織学的効果は、grade2 が 4 例、grade3 が 2 例であった。早期有害反応は、T4 症例の 1 例で治療中食道において grade3 の食道炎反応が観察された。皮膚、肺における早期反応、および皮膚、肺、脊髄における遅発性反応はいずれも grade1 以下と軽微であった。手術非適応症例では、総線量 52.8~72.0 GyE の線量で合計 14 例に治療が行われ、局所一次効果は partial response (PR) 8 例、complete response (CR) 4 例で奏効率は 86% であった¹²⁾。食道癌に対する重粒子線治療の安全性が確認できたことから、次の臨床試験としては、術前重粒子線治療臨床試験を実施した。胸部食道癌症例合計 31

例に対して、28.8~36.8 GyE の術前照射を施行して、照射終了後8週後に根治手術を行った。その結果、31例中12例(38.7%)では切除標本の病理診断で腫瘍は消失した。癌の進行度がStage I, II, IIIにおける5年全生存率は、それぞれ61, 77, 29%であった。急性毒性は1例を除き認められなかったことから、術前重粒子線治療は、安全かつ有効な治療選択肢となりうるかと判断された¹³⁾。

血清 p53 抗体検査法の開発

進行癌の治療成績を飛躍的に向上させることが困難であることから、より早期に診断する技術を開発することが重要である。食道癌は発癌初期から p53 遺伝子異常があり p53 異常蛋白が過剰発現する。異常蛋白によって患者血清中に誘導される抗 p53 抗体を同定できる独自の enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) キットを開発した (Fig. 3)¹⁴⁾。抗原抗体反応であるため微量な癌細胞であっても抗体が陽性となることから、stage I の段階でも 23%

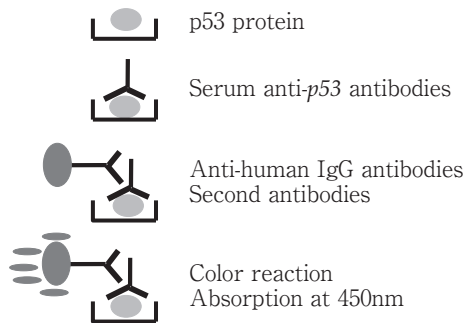


Fig. 3 ELISA system to detect serum p53 antibodies.¹⁴⁾
ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

の陽性率であり (Fig. 4), 簡便な早期癌診断方法として有用性が高い¹⁵⁾。進行癌においては、p53 遺伝子異常に起因する抗癌剤耐性や放射線感受性の低下などを反映して、抗体価の高い症例では有意に生存率が低い傾向を認めた¹⁶⁾。根治手術施行症例においても、手術後に抗体価が陰性化しない症例では、残存腫瘍細胞を反映していると推測され、過半数で再発をきたすことが明らかとなった¹⁷⁾。全国規模の多施設研究の結果、血清 p53 抗体検査は、食道癌のみならず大腸癌や乳癌においても有用性が高いことが明らかとなったので、2007 年より体外診断薬として保険適応となった¹⁴⁾。

今後の展望

新たな遺伝子治療としては腫瘍血管新生因子を標的とした NK4 遺伝子治療について基礎的検討を進めている。癌細胞と周囲の間質組織の相互作用のメディエーターとしてさまざまな癌の浸潤・転移を促進する宿主側の因子として肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor : HGF) が関与している。食道癌では血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF), 塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor : bFGF), HGF, 血小板由来内皮細胞増殖因子 (platelet derived endothelial cell growth factor : PDECGF) などの血管新生因子の発現異常が認められており、これらの腫瘍血管新生因子の血清中濃度が高値である症例や腫瘍組織中の発現レベルが高い症例では、治療抵抗性であり、増殖速度も速く、予後不良である¹⁸⁻²⁰⁾。HGF の分子内断片から作成した HGF アンタゴニストである NK4 は、HGF/c-Met 系を阻害する機能を有しており、同時に、HGF アンタゴニスト活性とは独立

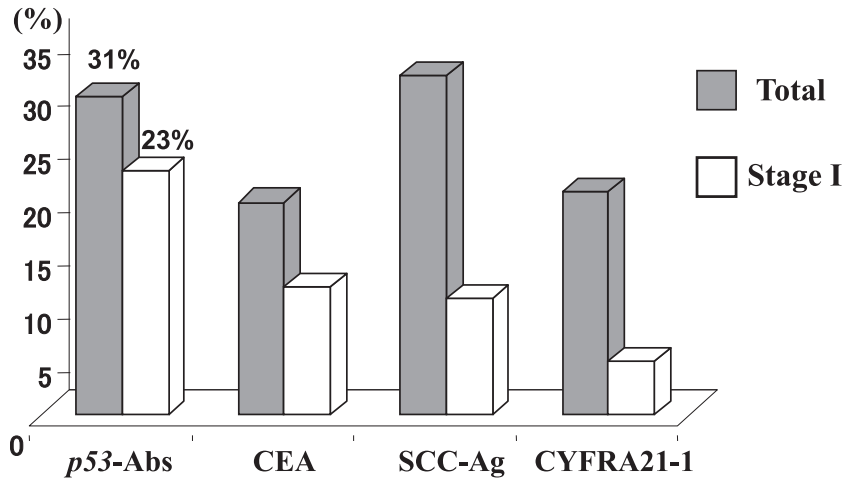


Fig. 4 Comparison of positive rates for serum p53 antibodies and conventional serum markers.
p53-Abs: p53 antibodies, CEA: carcinoembryonic antigen, SCC-Ag: squamous cell carcinoma related antigen, CYFRA21-1: cytokeratin 19 fragment

に VEGF や bFGF の血管新生作用を強力に阻害する。ヒト食道癌移植マウスモデルにおいて、NK4 遺伝子発現組換えアデノウイルス (Ad5CMV-NK4) を用いた治療実験でヒト食道癌に対する制癌作用が確認されており、放射線照射との相乗効果も明らかとなった。

重粒子線治療臨床試験では、T4 症例を除けば安全性が確認されたが、遠隔転移再発による再発死亡例が多いため予後改善への有用性については明らかではなかった。そこで、次の臨床試験として T1b 症例を対象とした根治的重粒子線治療を立案した。また、術前重粒子線治療としては、さらなる治療効果の向上を目指して、化学療法との併用治療による臨床試験を予定しており、現在進行中の術前照射量の増量試験の結果を踏まえて、最適な照射線量と化学療法との併用治療を実施する予定である。さらに、遺伝子治療を含めた分子標的治療との併用治療について基礎的検討を進めており、その臨床応用が期待される²¹⁾。

抗原抗体反応を応用した新たな血清抗体バイオマーカーの開発に関しては、腫瘍抗原に対する新たな immunoglobulin G (IgG) 抗体をスクリーニングする手法として、serological analysis of the recombinant cDNA expression libraries (SEREX) という解析手法を用いて食道癌に対する腫瘍特異的抗原を同定している²²⁾。すでに、10 種類以上の新たな腫瘍マーカー候補を発見しており、p53 抗体と同様に比較的早期の段階から陽性となることが明らかとなっている²²⁻²⁹⁾。血清抗体は、従来型腫瘍マーカーである squamous cell carcinoma (SCC) 抗原や cytokeratin-19 fragment (CYFRA21-1) などの分泌蛋白と異なる陽性パターンを示すため、両者を併用することで従来と比較して有意に高い陽性率となることから、術前診断ならびに術後のモニタリングに有用であると考えられる。

結 語

食道癌は、生物学的悪性度が高く、全症例における生存率は、いまだ 20~30% 前後の癌種である。しかしながら、欧米における症例数の少なさを反映して、概して欧米のメガファーマ主導の先端治療薬剤の臨床治験では、他の固形癌に比べて優先順位が低い傾向がある。Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 加盟国の中で数少ない食道癌発生率の高い国としてわが国が食道癌に対する先端的治療研究で果たすべき役割は大きい。遺伝子治療や免疫治療あるいは重粒子線治療においては、生物学的効果を解析するためには、治療局所の腫瘍細胞を繰り返し生検する必要があり、診断・治療面ならびに腫瘍細胞の解析の容易さの観点で食道癌は有利な対象疾患である。遺伝子・免疫治療・粒子線治療を組み合わせた集学的治療によって、進行・再発食道癌の治療成績を向上させていきたい。

研究にご協力いただきました千葉大学の落合武徳名誉教授、野村文夫教授、松原久裕教授、松下一之講師、日和佐隆樹准教授、千葉県がんセンター田川雅敏博士に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Shimada H, Okazumi S, Shiratori T, et al: Mode of lymphadenectomy and surgical outcome of upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Surg* **13**: 619-625, 2009
- 2) Shimada H, Okazumi S, Matsubara H, et al: Long-term results after dissection of positive thoracic lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg* **32**: 255-261, 2008
- 3) Shimada H, Okazumi S, Matsubara H, et al: Impact of the number and extent of positive lymph nodes in 200 patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after three-field lymph node dissection. *World J Surg* **30**: 1441-1449, 2006
- 4) Cuschieri A: Endoscopic subtotal oesophagectomy for cancer using the right thoracoscopic approach. *Surg Oncol* **2**(Suppl 1): 3-11, 1993
- 5) Shimada H, Ochiai T, Okazumi S, et al: Clinical benefits of steroid therapy on surgical stress in patients with esophageal cancer. *Surgery* **128**: 791-798, 2000
- 6) Shimada H, Matsubara H, Okazumi S, et al: Improved surgical results in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A 40-year analysis of 792 patients. *J Gastrointest Surg* **12**: 518-526, 2008
- 7) Shimada H, Kitabayashi H, Nabeya Y, et al: Treatment response and prognosis of patients after recurrence of esophageal cancer. *Surgery* **133**: 24-31, 2003
- 8) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. *J Clin Oncol* **21**: 4592-4596, 2003
- 9) Ando N, Kato H, Igaki H, et al: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* **19**: 68-74, 2012
- 10) Shimada H, Matsubara H, Ochiai T: p53 gene therapy for esophageal cancer. *J Gastroenterol* **37**(Suppl 14): 87-91, 2002
- 11) Shimada H, Matsubara H, Shiratori T, et al: Phase I/II adenoviral p53 gene therapy for chemoradiation resistant advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* **97**: 554-561, 2006
- 12) Tsujii H, Mizoe JE, Kamada T, et al: Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother Oncol* **73**(Suppl 2): S41-49, 2004
- 13) Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, et al: A phase I/II clinical trial of preoperative short-course carbon-ion radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* **105**: 750-755, 2012
- 14) Shimada H, Ochiai T, Nomura F: Japan p53 Antibody Research Group: Titration of serum p53 antibodies in 1085 patients with various types of malignant tumors: A multiinstitutional analysis by the Japan p53 Antibody Research Group. *Cancer* **97**: 682-689, 2003
- 15) Shimada H, Takeda A, Arima M, et al: Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* **89**: 1677-1683, 2000
- 16) Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, et al: Prognostic significance

- of serum p53 antibody in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery* **132**: 41–47, 2002
- 17) Shimada H, Shiratori T, Takeda A, et al: Perioperative changes of serum p53 antibody titer is a predictor for survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg* **33**: 272–277, 2009
- 18) Shimada H, Takeda A, Nabeya Y, et al: Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* **92**: 663–669, 2001
- 19) Shimada H, Takeda A, Shiratori T, et al: Prognostic significance of serum thymidine phosphorylase concentration in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* **94**: 1947–1954, 2002
- 20) Shimada H, Hoshino T, Okazumi S, et al: Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* **86**: 552–557, 2002
- 21) Oohira G, Yamada S, Ochiai T, et al: Growth suppression of esophageal squamous cell carcinoma induced by heavy carbon-ion beams combined with p53 gene transfer. *Int J Oncol* **25**: 563–569, 2004
- 22) Shimada H, Nakashima K, Ochiai T, et al: Serological identification of tumor antigens of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* **26**: 77–86, 2005
- 23) Kagaya A, Shimada H, Shiratori T, et al: Identification of a novel SEREX antigen family, ECSA, in esophageal squamous cell carcinoma. *Proteome Sci* **9**: 31, 2011
- 24) Shimada H, Shiratori T, Yasuraoka M, et al: Identification of Makorin 1 as a novel SEREX antigen of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* **9**: 232, 2009
- 25) Shimada H, Kagaya A, Shiratori T, et al: Detection of anti-CUEC-23 antibodies in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma: A possible new serum marker for esophageal cancer. *J Gastroenterol* **44**: 691–696, 2009
- 26) Shimada H, Kuboshima M, Shiratori T, et al: Serum anti-myomegalin antibodies in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* **30**: 97–103, 2007
- 27) Kuboshima M, Shimada H, Liu TL, et al: Presence of serum tripartite motif-containing 21 antibodies in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* **97**: 380–386, 2006
- 28) Kuboshima M, Shimada H, Liu TL, et al: Identification of a novel SEREX antigen, SLC2A1/GLUT1, in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* **28**: 463–468, 2006
- 29) Nakashima K, Shimada H, Ochiai T, et al: Serological identification of TROP2 by recombinant cDNA expression cloning using sera of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* **112**: 1029–1035, 2004

Recent Developments in Diagnosis and Treatment of Esophageal Carcinoma: Gene Therapy, Heavy-Ion Beam Irradiation, and Molecular Diagnosis

Hideaki Shimada

Professor, Division of General and Gastroenterological Surgery (Omori), Department of Surgery, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

ABSTRACT: Esophageal squamous cell carcinoma (SCC) is associated with high mortality, due to late diagnosis and/or aggressive tumor growth. Although multimodal treatment is used for advanced tumors, many patients experience disease progression and rapid recurrence. In this review, I draw on my research work during the last 10 years at Chiba University Hospital and Chiba Cancer Center to describe recent developments in diagnosis and treatment modalities for esophageal carcinoma. The topics include *p53* gene therapy, heavy-ion beam irradiation, and serum *p53* autoantibody. I discuss the clinical significance of and possible further developments in these research fields.

J Med Soc Toho 60 (1): 32–38, 2013

KEYWORDS: esophageal carcinoma, serum biomarker, gene therapy, heavy-ion irradiation

島田英昭教授 略歴


1959年12月26日生
 1984年 3月 千葉大学医学部卒業
 1991年 3月 同 大学院医学研究科博士課程（外科系）修了
 6月 マサチューセッツ総合病院（ハーバード大学医学大学院）
 外科研究員
 2002年 7月 千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学講師
 2008年 1月 千葉県がんセンター消化器外科主任医長
 2009年10月 東邦大学医学部医学科外科学講座
 （大森）一般・消化器外科教授
 同 医療センター大森病院消化器センター外科教授（併任）
 11月 千葉大学医学部附属病院疾患プロテオミクス寄附研究部門客
 員教授（併任）
 2012年 4月 東邦大学医学部医学科外科学講座
 一般・消化器外科学分野（大森）教授
 10月 同 大学院医学研究科臨床腫瘍学講座教授（併任）
 現在に至る

受賞

2003年 3月 なのはなベンチャーコンペ2003 千葉銀ひまわり賞 最優
 秀賞（研究課題「早期癌診断のための新規腫瘍マーカーの開
 発」に対して）

専門分野

食道・胃外科，分子診断・分子治療

主な学会役職

日本消化器外科学会評議員，日本癌学会評議員，日本臨床外科学会評議員，
 日本食道学会理事・評議員，日本胃癌学会評議員，日本分子腫瘍マーカー
 研究会幹事，外科分子細胞治療研究会世話人，*Esophagus* Associate Editor，
Gastric Cancer Associate Editor，*Annals of Thoracic and Cardiovascular Sur-*
gery Associate Editor，*International Journal of Clinical Oncology* Editorial
 Board member，*Journal of Gastroenterology* Editorial Board member，*Sur-*
gery Today Editorial Board member etc.
