

がん治療における陽子線療法と 免疫遺伝子療法の併用

長戸路 雄厚

Utilizing both Proton Beam Therapy and Immunity Gene Therapy
as Cancer Therapy

Yuukou NAGATORO

最近のがん医療は、社会復帰後の生活維持が容易となるよう、高QOL（生活の質）を達成することに努力が注がれている。高QOL治療法として、近年放射線療法の一つである陽子線療法が着目されている。一方、ここ10年注目されている療法に遺伝子療法があり、そのうち免疫遺伝子療法は、人体が生来的に持つ免疫能を積極活用するもので特に期待が大きい。

本論文では、陽子線療法と免疫遺伝子療法の併用をがん治療新機軸として提案し、その可能性を検討した。

1. はじめに

現在、国民の死因別死亡率の第1位はがん、第2位は心臓病そして第3位は脳卒中である。西暦2000年度には、がん患者数は50万人にも到ると予測されている。がんは切に克服の望まれる病気である。

最近では、病気治療後の社会復帰が容易となるように体型や臓器の損傷をなるべく少なくすること、即ちQOL（Quality of Life、生活の質）の高い治療法が重要視されている。がんの治療も、QOLへの配慮が大きく求められるようになってきた。

QOLの高い治療法の一つとして、陽子線照射によるがん治療が臨床試験段階を経て近年実績をあげつつある¹⁾。放射線治療の一分野である陽子線治療は、高エネルギーの陽子線をがん細胞に照射し死滅させる療法である。照射は体外から行われ、照準外の正常細胞にはほとんど損傷は与えないため、狭い範囲でのがん部位の治療に非常に有効であり初期がんに貢献できる。しかし、広範囲な部位や転移がんの全身対応には難点を持つ。

一方、現代科学はがんの本質が遺伝子の異変による細胞の異常増殖であることをあきらかにした。がんが遺伝子異常の結果生じる病気である以上、それに最も適する治療法が遺伝子

治療に行き着くのは当然であり、近年の遺伝子研究の成果は次々とがん治療に試みられている。^{2)~5)} 遺伝子治療の潜在能力は、このように深く認識され評価されているが、現状では残念ながら治験段階で確とした実績までに到達していない。

本報告では、まず陽子線治療の実態を報告する。究極のがん治療と考えられる遺伝子治療に関しては免疫遺伝子療法を取り上げ、遺伝子とがん発病の概要をふまえ現状を報告する。そして、陽子線療法と免疫遺伝子療法の併用をがん治療の新機軸として提案し、考察した。

2. 陽子線治療

2.1 原理

放射線には、電子線、X線、高エネルギー粒子線（速中性子線、陽子線、カーボンイオン等の重粒子線）といった種々の粒子線があるが、体内照射の飛程を調整できるブラッグピーク手法によって高線量放射線を照準領域に照射する効率が期待できるのは陽子線と重粒子線のみである。高エネルギーの陽子線および重粒子線は、人体に入ると初期エネルギーに応じた深さに到り、停止する直前に自己の所有するエネルギーのほとんど全てを放出し体内進行中に失うエネルギーは少ない。そして粒子線の持つエネルギーは、がん細胞を破壊し破滅に到らせる。陽子線、重粒子線照射療法は、局所のがん部位への照準度が高く周囲の正常細胞にはほとんど損傷を与えない。また、粒子照射は体外から行われるため、外科手術に見られる身体損傷や出血といった損失がない。即ち、陽子線・重粒子線照射はQOLの高い低侵襲非観血療法として位置付けられる。

陽子線や重粒子線は、非常な高速で原子同士を衝突させる装置・加速器を使って生成する。重粒子線の方が重い粒子であるだけ高エネルギーでのがん細胞破壊力は大きいですが、使用する加速器は比例して大きくならざるを得ない。そのため、軽い陽子線利用の方がコンパクトかつ低コストの治療システムとして着目されている。

陽子線治療システムの概念図を加速器性能と共に図1に示す。¹⁾ 施設の敷地面積は、縦横60m×40m程度である。入射器から発した陽子線は周長20数m（直径約7m）のシンクロトロン加速器で高エネルギーに加速される。エネルギー範囲は70~250Mevである。陽子線は、平均10nAの電流値で治療に適した2 Gy/minの照射線量が確保できる。250Mevの陽子線の体内飛程は約30cmで、深部がんの治療に十分対処出来る飛程である。陽子線はウォブラーや散乱体等の照射野形成装置を用いると、がん部位に関してスポット状から直径約20cmまで照射野を拡大できる。シンクロトロンから出射した陽子線は治療ブース内の回転ガントリーに入り、治療ベッド上の患者に対して任意角度から照射が行える。患者は1日1回数分の照射で1カ月以内に治療を終えることが出来る。これは被爆量の観点から許容量を十分考慮し、かつ治療効果のある方策である。

陽子線治療法は、X線CT（断層像撮影装置）、MRI（Magnetic Resonance Imaging）等の各種診断装置を具備することにより、がんの初期発見・初期治療に貢献できる包含的な治療システムとして機能する。

2.2 実績

1997年時点で、世界各国では欧米を中心に17施設（陽子線16、重粒子線1）で治療が行われ、治療患者数は2万人を越えた。国内では、筑波大学陽子線医学利用研究センターが1983年から臨床研究を始めている。科学技術庁放射線医学総合研究所では、1994年から重粒子線治療装置でカーボンイオンビームによる臨床試行を行っている。

筑波大学での1995年度までの実績を表1に記す。多種類のがんに適用され、実績をあげていることがわかる。治療実績は、神経腫瘍を除けば良好で、局所制御率は平均76%と高く、3年生存率も高い。また、照射による後遺症発生率は全患者の7%と少ない。

陽子線治療によるがん治療は、さらに医学関係者が鋭意データを集積しつつあり、今後の大きな飛躍が期待できる。

3. 遺伝子治療

3.1 遺伝子とがん発生のメカニズム

一般的に病気の原因は、環境的要因と遺伝的要因の双方が関与している。がんは、基本的には環境要因即ち生活習慣病と見なされるが、遺伝子DNA変異が生殖細胞を通して世代を伝わる要因も無視できない。表2から分かるように、がんは具体的には食生活、喫煙そしてウイルス感染の影響が大きい。ここで注目するのは、ウイルス感染によるがんである。

1911年アメリカのロックフェラー研究所員ペイトン・ラウスは、がんがある特定のウイルスによって発生することを実験により証明した。彼はニワトリに悪性の肉腫を作るウイルスを確認し、そのウイルスは彼の功績をたたえラウス肉腫ウイルス（RSV）と呼ばれている。そもそもウイルスは遺伝子とそれを包む外皮しか持たない最小の生物であり、ウイルス単独では細胞のエネルギーATP（アデノシン三リン酸）を作ることも自らを構成するのに必要なたんぱく質を作ることも出来ない。そのため、ウイルスは常に他生物に寄生し、その宿主細胞の装置を利用してたんぱく質合成や遺伝子複製を行い次々と増殖して行く。

ほとんどの生物は遺伝子情報を2本鎖DNAとして保有しているが、前述のラウス肉腫ウイルスはレトロウイルスというウイルス種であって、自己の遺伝子を1本鎖RNAとして持っている。このウイルスは逆転写酵素でRNAを相補遺伝子DNAに変換し、しかもそのDNAを宿主のDNAの中に潜り込ませ一体化してしまう。寄生細胞の染色体に組み込まれたレトロウイルス由来のDNAはプロウイルスと呼ばれているが、詳しい研究によるとプロウイルスの特定遺伝子が指令するオンコたんぱく質が正常細胞をがん化することが解明された。

R S VのV・サーク遺伝子は、分子量が約6万程で500個のアミノ酸からなる中くらいの大さのサークたんぱく質を作り、ニワトリに悪性肉腫をもたらす。その後、このV・サーク遺伝子に似た遺伝子は鳥類、昆虫、その他たくさんの動物にも見つかった。また、ヒトの膀胱がんや、マウスに悪性腫瘍を作るものとして見つかったものにラス遺伝子がある。これらは、オンコ遺伝子（がん遺伝子）と総称され、今日までに約100種類発見されている。

がん遺伝子は、本来は細胞の分裂・増殖に関わる生物にとって生命維持に欠くことのできない重要な遺伝子であるが、わずか一個の塩基の変化だけでも際限のない増殖・がん化が起きる。

膀胱がんにおけるラス遺伝子の例を図2を用い説明する。膀胱がんになると、図2中の12番目のコドンG G C塩基配列がG T Cに変化する。

これまでは、細胞増殖を促進させるがん遺伝子について述べてきた。他方、がん発生時にはそれを抑制する機能を持つがん抑制遺伝子の存在も明らかになってきた。最近の研究では、がん化はがん遺伝子の変異し、さらにがん抑制遺伝子が機能を失って始めて起こるものと考えられている。ヒトのがん抑制遺伝子で最初に発見されたのは、13番染色体中のR b遺伝子で、乳幼児の眼の網膜細胞に生じる網膜芽細胞腫で検出された。大腸がんにはA P C抑制遺伝子があることも明らかとなった。

1979年に発見されたP 53がん抑制遺伝子は17番染色体にあり、分子量5万3千のたんぱく質を作る。P 53の変異は、ヒトの直腸がん、乳がん、食道がん、肝がん、脳腫瘍、白血病等の多数のがんでも観察されている。非遺伝性がんの約50%にP 53遺伝子の変異が報告されている。P 53遺伝子は、3つの重要な機能即ち細胞増殖を抑える機能、血管新生を抑える機能そして細胞にアポトーシスを促す機能を有することが分かっている。今日まで、10種類以上のがん抑制遺伝子が発見されている。

以上、がんと遺伝子の異変の関係につき現状の実例を挙げて説明したが、今後の遺伝子研究の成果には一層の期待が寄せられている。

3.2 免疫遺伝子療法

3.2.1 原理

現在試みられている遺伝子治療の全体をまとめ、表3に記す。^{6)~10)} 遺伝子治療の主なものには、4種類ある。

- 1) がん遺伝子機能抑制法
- 2) がん免疫の遺伝子による増強法
- 3) がん抑制遺伝子導入法
- 4) がん細胞アポトーシス誘導法

いずれも臨床応用が行われている。遺伝子導入にはレトロウイルスやアデノウイルスがベ

クターとして用いられる。

ヒトは抗腫瘍免疫能を持ち、がん細胞が生成してもそれを異物として排除する機能を獲得している。しかし、がんが進行すると免疫能が抑制され抗原性が低下する。したがって、抗腫瘍免疫反応を強め弱体化した免疫能を強化することは大きな意義があり、現在この考え方に沿った治療法に期待が寄せられている。免疫遺伝子療法は、リンパ球の中のナチュラルキラー細胞（NK細胞）やキラーT細胞を活性化する処置をして、がん細胞への攻撃力を高める方法である。腫瘍細胞への遺伝子導入法は、大別すると養子療法、がんワクチン法そしてDNAワクチン法の3方法がある。それぞれの概要を以下にまとめ、図3に示す。

1) 養子療法

これは、がん患者から分離したリンパ球（腫瘍浸潤リンパ球TIL）にサイトカイン遺伝子を導入してリンパ球を活性化し、そして増やしたリンパ球を患者の血管に戻す方法である。TILはエフェクター細胞と呼ばれる。サイトカイン遺伝子は細胞の複製・分化を司る糖たんぱく質であり、腫瘍壊滅因子TNF α 、インターフェロンIFN γ 、インターロイキンIL-2、IL-7、IL-12等の種類がある。この方法は、現状ではエフェクター細胞の分離・培養そして遺伝子導入技術に困難さが伴い、さらにTNF発現量が少ない等の問題が少なくないが、近年の技術進歩で脚光を浴びる可能性が出て来ている。

2) がんワクチン接種法

この方法は、サイトカイン遺伝子やMHC分子（主要組織適合抗原複合体）等を患者のがん細胞へ直接接種する。サイトカイン遺伝子では、TNF α やIFN γ 等が抗腫瘍活性を示すと共に、MHC免疫系の発現も増強する。IL-2、IL-4、IL-12等は、白血球のT細胞とNK細胞を活性化する。特に、IL-2は強いNK細胞活性化作用やインターフェロン分泌刺激作用により最も注目されている。接種法は2通りある。一つは、患者からがん細胞を取り出し、それに前述の遺伝子を導入して皮下接種するものである。もう一つは、がん細胞の代わりに繊維芽細胞（皮膚から採取）にサイトカイン遺伝子を導入し、それとがん細胞を混合させて皮下接種するものである。これらの方法は動物実験で良好な結果が得られており、ヒトへの応用に最も期待がもたれている。

3) DNAワクチン

これは、腫瘍特異抗原をコードするcDNA（相補性DNA）を遺伝子発現ベクターに組み込み生体に直接投与する方法である。ただし、この手法は臨床的効果はまだ未知数である。

3.2.2 実績と将来

前節までは免疫遺伝子療法につきその原理を主体に述べた。現状では免疫遺伝子療法にも開発課題は多く、遺伝子導入効率、発現効率共にがん治療にとって満足の行く段階にはない。

免疫遺伝子療法は動物実験では良好であるが、ヒトでその効果が認められた例はかなり少

ないと言わざるを得ない。遺伝子治療は、全体として技術的にまだ創生期にあたる。

参考のため、P53がん抑制遺伝子の機能活性化によるがん治療実績を記す。アメリカ・テキサス州ダラスのアンダーソン・がんセンターが、60人の肺がん患者を対象にP53遺伝子療法を試みた結果は、10%の患者に腫瘍退縮が確認されたにすぎないという。免疫遺伝子療法でも同程度である。しかし、免疫遺伝子療法はその基本原理から考え、将来画期的で強力な治療法になることは確実と考えられる。

欧米全体ではこの7年間で約3000件の遺伝子治療が行われ、そのうち70%はがんを対象としている。その中で最も多いのが免疫遺伝子療法で、半数以上を占める。日本では、1998年12月に腎臓がん患者へ免疫遺伝子療法が施されたのが遺伝子治療の始まりである。患者病巣から取り出したがん細胞に免疫反応を強く出させる刺激因子GM-CSFを作り出す遺伝子を組み込んで患者体内に戻し、キラーT細胞ががん細胞を破壊するようにしたものである。ついで、1999年3月には、P53遺伝子を組み込んだウイルスを患者に送り込む療法も試みられた。世界的には、遺伝子治療は有害性の有無を調べる第1相治験から治療上の効果を見る第2相治験へと移っている。

がん免疫遺伝子療法は、がんに対する免疫能の増強を狙ったアプローチであるため、遺伝子導入は一部の細胞でも、がん転移巣や残存がん病巣に対する全身的治療効果が期待できることに大きな特色を有する。免疫療法は、人間が本来的に持つ免疫能力を活用し、QOLの高い療法である。

4. 陽子線治療法と免疫遺伝子療法の併用

がん治療には、外科的療法、放射線療法そして抗がん剤投与の化学療法が3本柱であり、がんの進行状況に合わせ複数の手法を併用するのが通例である。

20世紀末脚光を浴びて登場した遺伝子治療ではあるが、その将来での貢献性は大なるも、現状ではたとえば固形がんを遺伝子治療だけで治療することは不可能である。現在のところは、外科的切除が一番の中心になっている。しかし、がん巣の摘出をしてもがんの転移性から体内に潜伏するがん細胞からの発がんの可能性を否定できない。そのため、化学療法やX線を使う放射線療法で補うことになるが、これまた抗がん剤による副作用ならびにX線照射による正常細胞損傷が無視できない。したがって、外科手術後のがんの進展や外科手術で切除し切れなかった残存がんに対しては、患者が本来的に持っている免疫を積極的に活用する免疫遺伝子療法の確立が期待される。

現在のところ、免疫療法の完成度は低く他の療法に対して優先的に用いられる段階には到っていない。しかし、既存治療法との併用には十分意味がある。免疫遺伝子療法は、低侵襲非観血な治療であること、そして全身的治療効果が期待できるということを大きな特長とする。

今後の医学の流れは、下記項目の実現化に進むと考えられる。

- 1) 早期発見 (X線CT、MRI等先端診断技術駆使)。
- 2) 早期治療
- 3) 高いQOL (退院後の社会復帰容易化)

がん診断技術の最近の進歩には著しいものがあり、極く初期状態で発見することが容易となった。現時点で径が10mm以上のがん検出は確実であり、近い将来は1mm以下の病巣発見も可能になると予測される。がんの初期診断の確実性は外科手術の必要性を低めることに繋がる。そして、高QOLの達成には低侵襲非観血な治療法が望まれる。本論文では、以下の治療方法の併用を提案する。

- 1) 陽子線を用いる放射線療法
- 2) 遺伝子療法とくに免疫遺伝子療法

上記の2方法の組み合わせ療法の利点は、以下の5項目となろう。

- 1) 外科的手術はしないため、身体的拘束・苦痛がない。
- 2) 陽子線治療は微小がんの治療に適し、確実性が高くまた迅速である。
- 3) がん転移の予防、残存がん病巣への対応には、患者の免疫機能の高さが最良の予防と考えられ免疫遺伝子療法が適する。
- 4) 両療法ともにQOLが高い。
- 5) 患者のがんの個性に適した治療が行える。

医学関係者は、患者のがん細胞は同じ種類のがんでも患者ごとに個性があると考えている。がん細胞は時々刻々とその性質を変え、同一患者のがんでも原発性のがんか転移巣のがんかにより治療の反応は異なる。一塊のがん細胞内でも遺伝子のどの部分に異常が生じているかは微妙に違うとされている。したがって、患者のがんの個性を見極めた治療法の選択が肝要となり、免疫遺伝子療法は個性に合わせた療法として期待できる。

以上述べてきた観点から、早期がん・早期発見・早期治療の陽子線治療システムにより患部がん細胞を死滅させ、さらに免疫遺伝子治療を潜在的・予防的がん治療として用い、転移がん、残存がんに対応することが最良と考える。

本論文の提案が、がん治療法の一つとして位置付けられることを期待する。

5. 結言

がん治療法につき、最近のその可能性に大きな注目と期待が寄せられている免疫遺伝子治療と、やはり近年その治療技術の進歩に著しいものがある陽子線治療を調査し、両方法の併用をがん治療の新機軸として考察・提唱した。

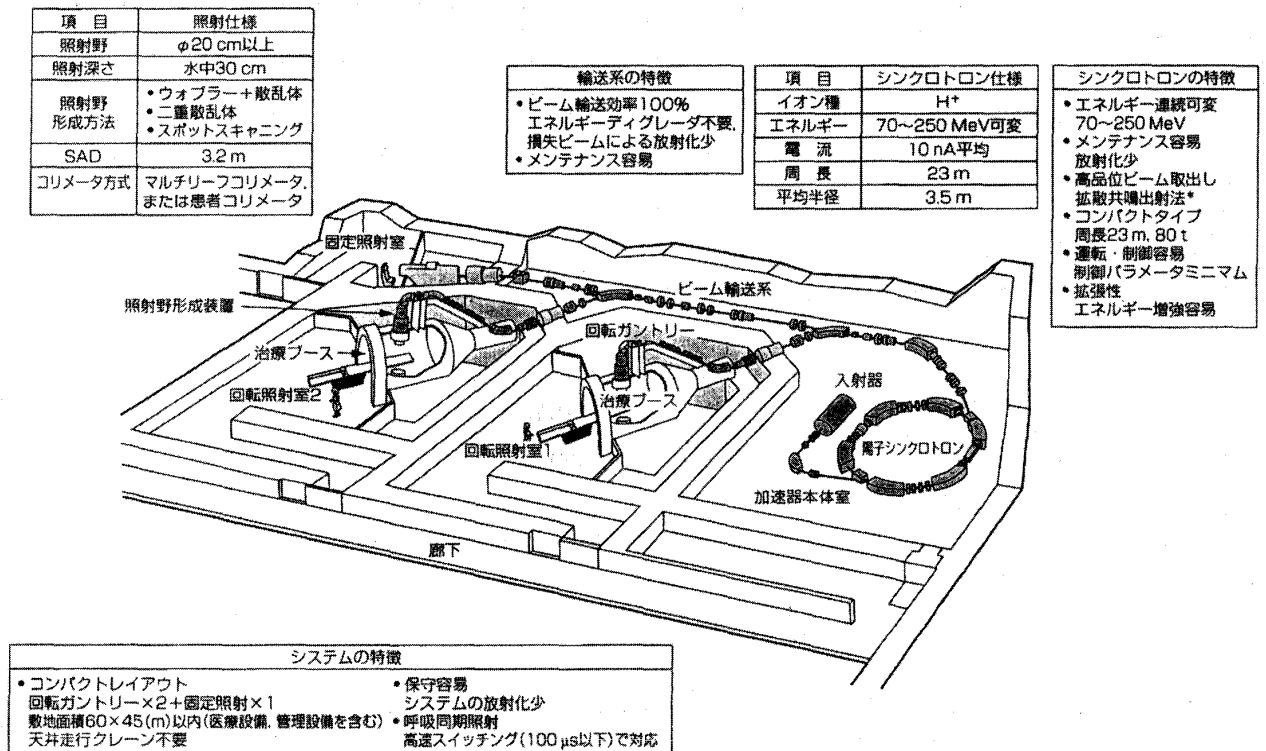
陽子線治療法は、照射技術の進歩で微小がんをピンポイント照射できる信頼性を有する。

免疫遺伝子療法は、生物が生来的に持つ免疫能を積極活用するもので、人体摂理に叶ったものである。そして、陽子線治療法、免疫遺伝子療法共にQOLが高い。両手法の併用は、患者のがんの個性に合わせた治療を可能とする。互いにその長所を相補的に発揮できるとも考えられる両手法の併用は、これからのがん治療の主軸となることが期待される。

参考文献

- 1) 長戸路雄厚：医療用陽子線加速器のトータルシステム展開と設計、千葉敬愛短期大学初等教育科学研究紀要第21号（1999）
- 2) 長戸路雄厚：科学技術の進展に与える分子生物学の影響 その1 分子生物学の現況調査、千葉敬愛短期大学初等教育科学研究紀要第21号（1999）
- 3) 長戸路雄厚：科学技術の進展に与える分子生物学の影響 その2 遺伝子操作技術の医療への応用、千葉敬愛短期大学初等教育科学研究紀要第22号（2000）
- 4) Desmond S. T. Nicholl: "An Introduction to Genetic Engineering" Cambridge University Press
- 5) John E. Smith: "Biotechnology" Third Edition Cambridge University Press
- 6) 小澤敬也：「遺伝子治療」、羊土社（2000）
- 7) 高久史磨監修：「遺伝子治療」、メディカルビュー社（1996）
- 8) 矢崎義雄：「医学の最前線から 分子生物学の臨床への応用」、南江堂（1996）
- 9) 阪大遺伝子医療フォーラム：「21世紀の医療をめざして 生体への遺伝子導入と治療への展望」、メディカルビュー社（1999）
- 10) 村松正実、谷口維紹編集：「医科分子生物学」、改定第3版（1998）

がん治療における陽子線療法と免疫遺伝子療法の併用



注：略語説明 S A D (Source to Axis Distance)

* 電磁石強度一定高周波印加共鳴
イオンビーム取出し法

図1 陽子線治療システムの概念図

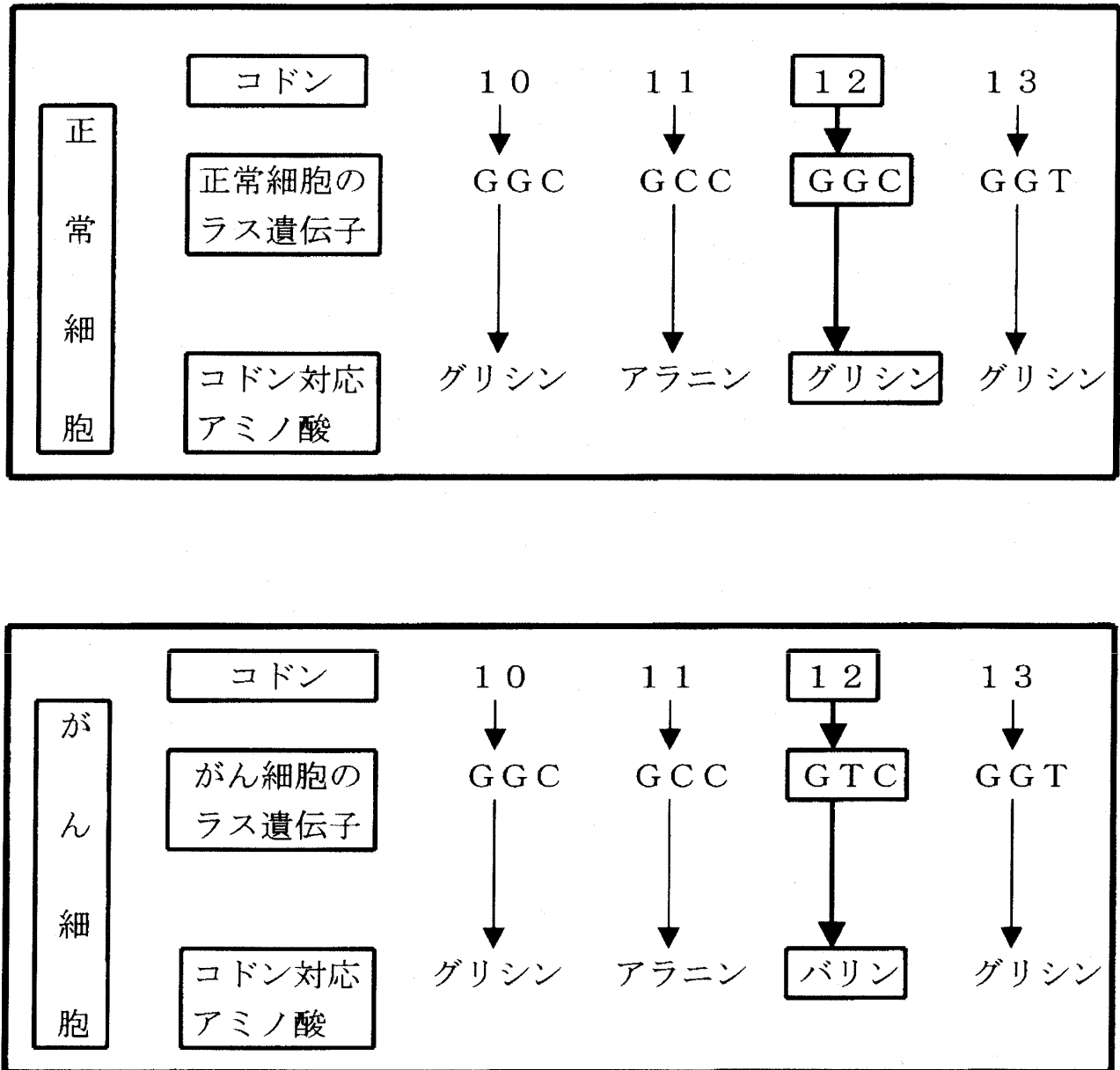


図 2 ラス遺伝子に生起した変異

がん治療における陽子線療法と免疫遺伝子療法の併用

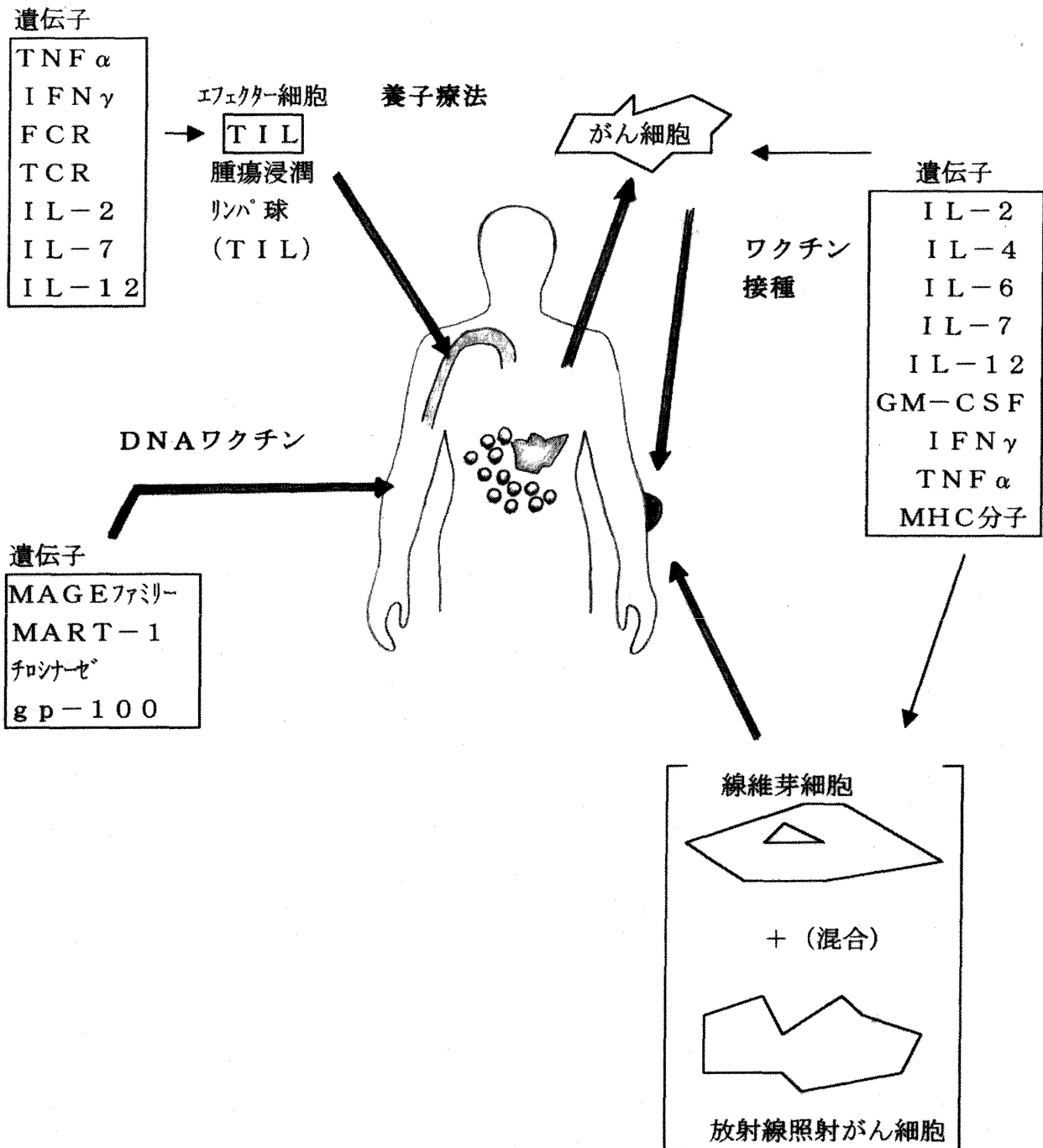


図3 遺伝子導入を利用した抗腫瘍免疫能増強法

表 1 がん患者の陽子線治療の照射部位と治療実績（筑波大学実例）

治療部位	症例数	局所制御率	後遺症	3 年生存率
皮膚	8	6 (75%)	0	87.5%
頭頸部	24	16 (67%)	0	70.4%
中枢神経：神経膠腫	17	5 (29%)	4	19.5%
髄膜腫	9	8 (89%)	0	87.5%
脊索腫	5	4 (80%)	1	100%
下垂体腺種	11	11 (100%)	2	100%
動静脈奇形	11	6 (55%)	0	100%
その他	3	3 (100%)	0	100%
肺	21	15 (74%)	1	47.6%
縦隔（胸腺腫）	2	2 (100%)	0	100%
食道	28	23 (82%)	4	53.7%
胃	5	3 (60%)	0	60.0%
肝臓	81	72 (89%)	3	42.6%
子宮	26	20 (77%)	3	72.2%
腎臓	5	2 (40%)	0	60.0%
膀胱	21	16 (76%)	2	69.0%
前立腺	8	8 (100%)	0	57.1%
小児	6	5 (83%)	0	66.7%
その他	3	2 (67%)	1	100%
合 計	299	227 (76%)	21 (7%)	

（注意） 局所制御率＝照射された病巣の完全な消失率

表2 ヒトのがんの原因

[R. ドール (英国疫学者) の分析]

原因	割合 (%)
食事	35%
喫煙	30%
ウイルス感染	10 ~ 15%
職業	4%
飲酒	3%
自然環境	3%
環境汚染	2%
医薬品・医療	1%
食品添加物	1%以下
紫外線	1%以下
工業製品	1%以下
原因不明	数%

表3 がん遺伝子治療の概要

治療法	治療法概要	主対象がん (現状)
がん遺伝子抑制	がん遺伝子の機能抑制 (アンチセンス、リボザイム使用)	肺がん、乳がん等
がん抑制遺伝子導入	がん腫瘍細胞の増殖抑制 (P 5 3 遺伝子等導入)	同上
アポトーシス誘導	がん腫瘍細胞自殺促進 (代謝毒性遺伝子・プロドラッグ投与)	脳腫瘍等
免疫遺伝子利用	抗腫瘍免疫の遺伝子による増強 (がんワクチン等)	メラノーマ、胃がん等
骨髄幹細胞保護	抗がん剤使用時の副作用防止 (多剤耐性遺伝子の造血細胞導入)	卵巣がん、乳がん等