



JAWRO助成事業報告

炭素線による 新しい乳癌治療法開発のための基礎研究 (内分泌療法との併用)

東京女子医科大学 放射線腫瘍学講座

泉 佐知子



背景

- ❖ 乳癌は日本人女性に最も多いがんで年間9万人以上が罹患しており、その半数以上が2 cm以下のT1である。また乳癌の約7割はホルモン受容体が陽性であり、内分泌療法は乳癌治療の柱の一つである。
- ❖ 腫瘍径が小さく、ホルモン受容体が陽性の低リスク群乳癌は、腫瘍への局所療法に内分泌療法を併用することで制御でき、炭素イオン線治療は、手術＋術後乳房照射に代わる治療手段として期待されている。
- ❖ これまで、乳癌細胞の炭素イオン線感受性に関する研究は、まとまった報告がなかったが、HIMACの共同研究によるKarasawaらの報告（J cell Sci Ther.2014. 5:5）で、炭素イオン線が乳癌のサブタイプに関わらず、すべてに効果的であるとされた。しかし、内分泌療法と炭素イオン線の感受性を検討した報告はない。
- ❖ また、内分泌療法とX線との放射線感受性に関しても、tamoxifen同時併用で放射線感受性の低下がみられるとの報告や、アロマターゼ阻害薬同時併用での放射線感受性の増強の報告があるが、そのメカニズムは未だ明らかでない点も多い。

目的

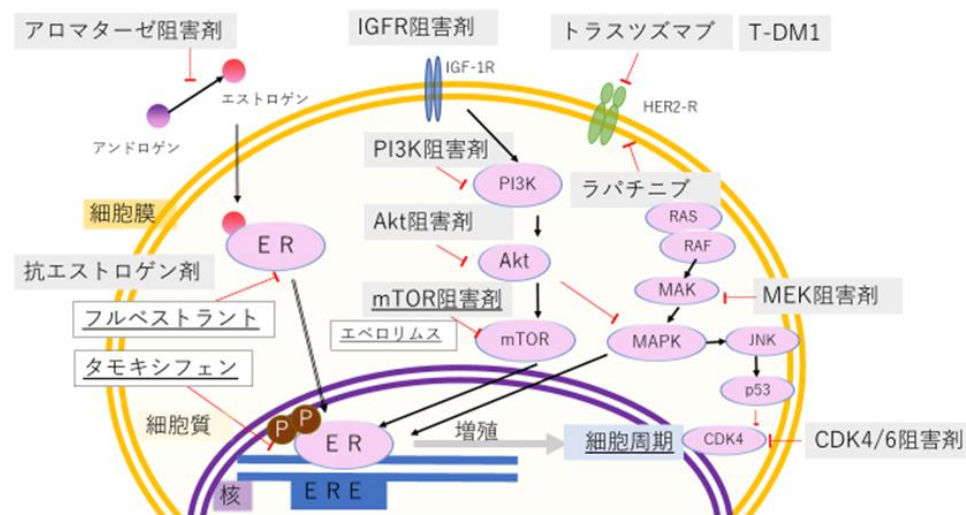
- ❖ 乳癌に対する炭素イオン線の有用性を基礎的に裏付けるため、種々の乳癌細胞に対する炭素イオン線照射を薬物療法併用下、特に内分泌療法併用下でおこない、照射効果をX線と比較検討する。
- ❖ 炭素イオン線照射と薬剤療法併用による感受性の変化のメカニズムを、基礎的に検討する。

材料

❖ ヒト乳癌細胞株

Subtype	ER	PgR	Ki67	Cell identification number
Luminal-HER2 negative	+	+	-	MCF7
Luminal-HER2 negative	+	+	++	T-47D
Basal-like	-	-	-	MDA-MB-468

- ❖ 内分泌療法剤：
 - エストロゲン阻害薬 (Tamoxifen)
 - アロマトラーゼ阻害薬 (Anastrozole)



方法

薬剤感受性の評価:

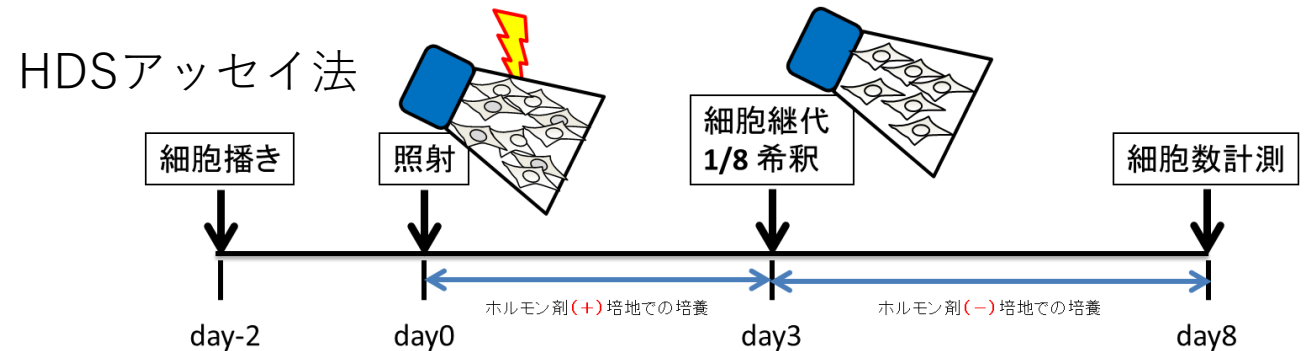
- ❖ エストロゲン阻害剤であるTamoxifenと、アロマトラーゼ阻害剤であるAnastrozoleの50%細胞増殖阻止濃度 (IC50) をMTS法にて算出した。

放射線感受性の評価:

- ❖ X線または炭素イオン線照射後に、3日間内分泌療法剤を曝露したのち、生存率曲線を、HDSアッセイ法を用いて作成し、放射線による感受性の差を評価した。

照射条件:

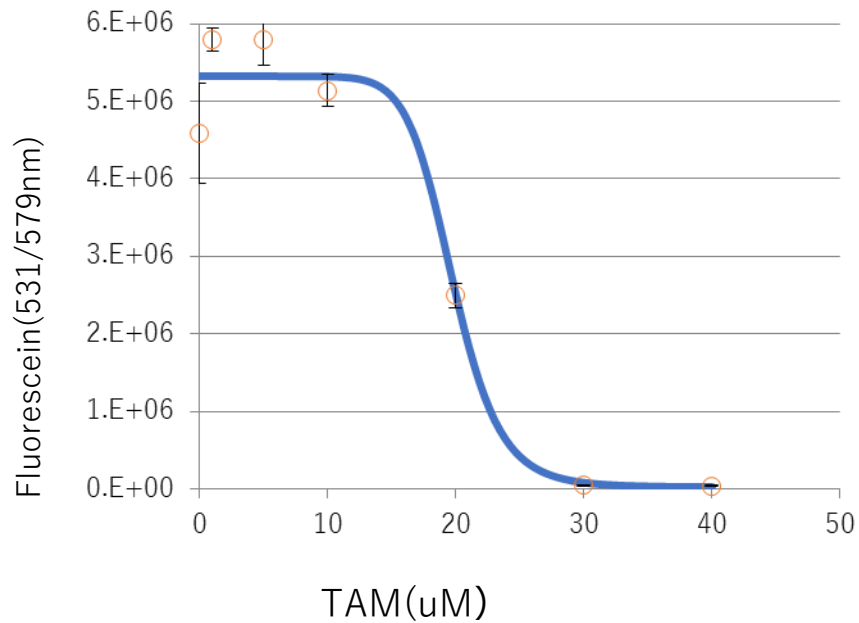
- ❖ X線 (PANTAC HF320-S)
電圧 : 200 kVp、電流 : 20 mA、
フィルタ : 0.5mm Al + 0.5mm Cu
- ❖ 炭素イオン線 (HIMAC)
290 MeV/u、MONO- peak、LET 80KeV/ μ m



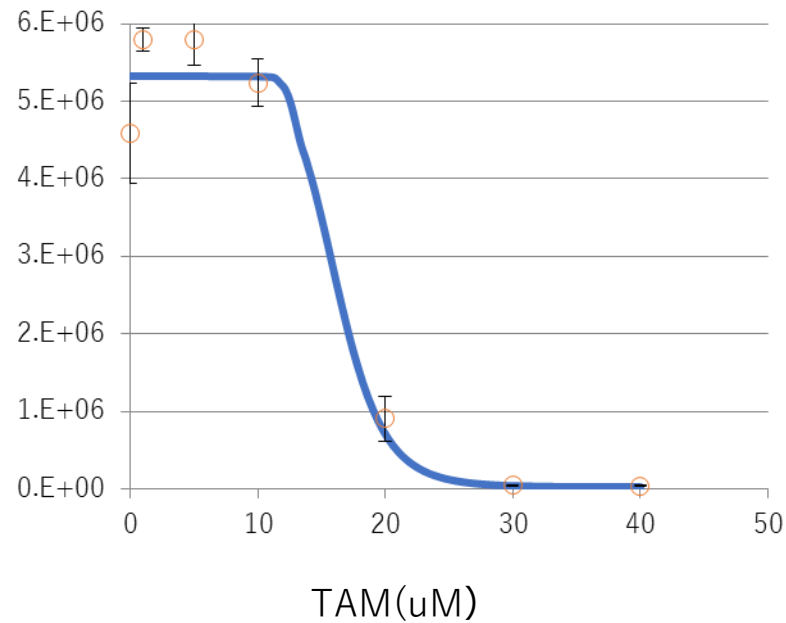
結果

❖ TamoxifenのIC50

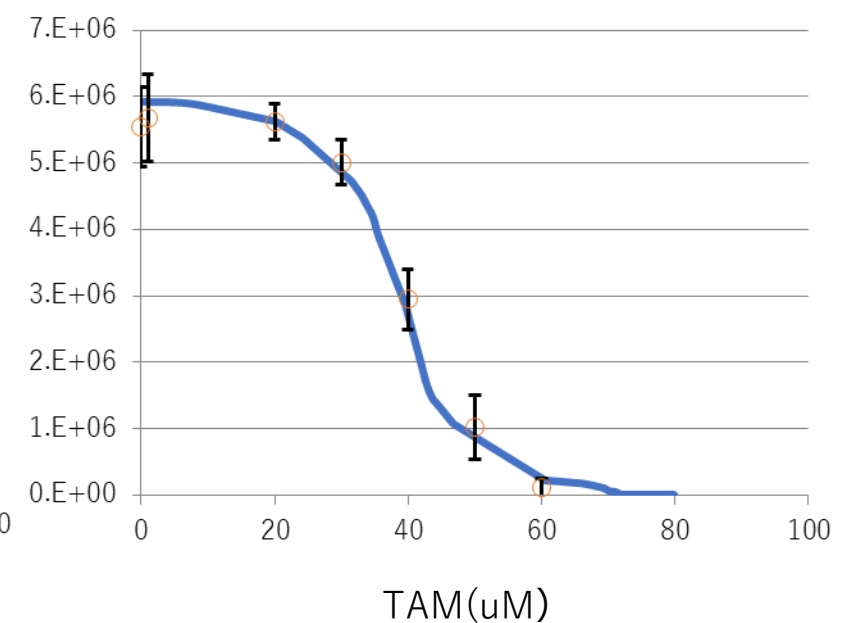
MCF-7 : 15.7 μ M



T47D : 12.6 μ M



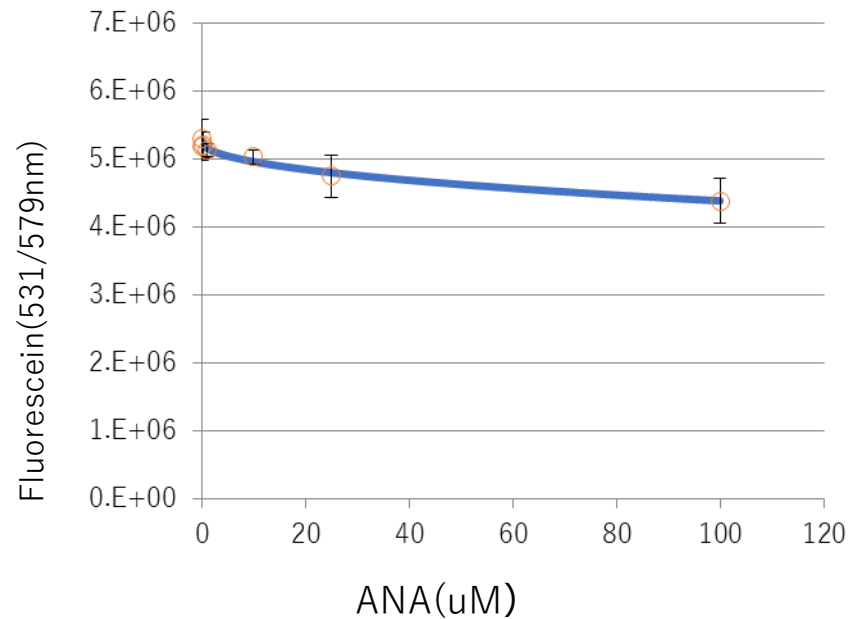
MDA-MB468 : 40.6 μ M



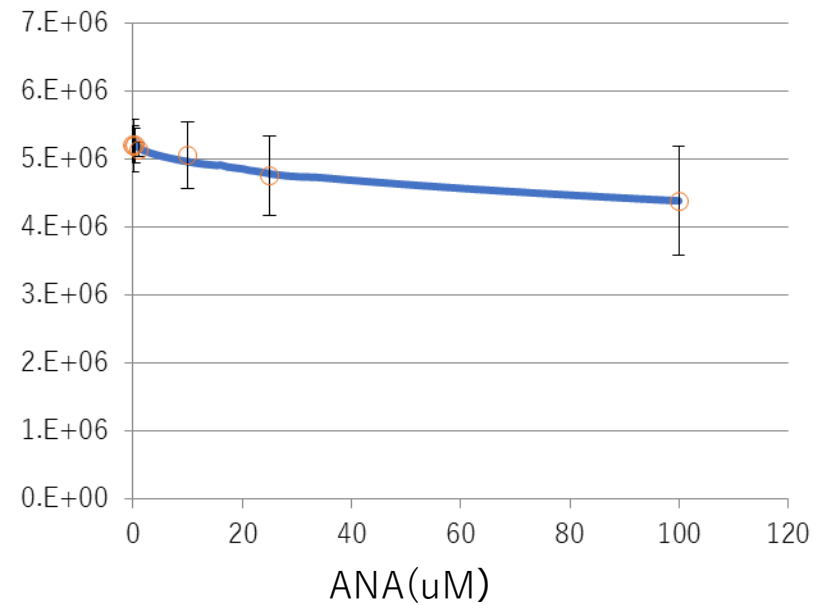
結果

❖ AnastrozoleのIC50

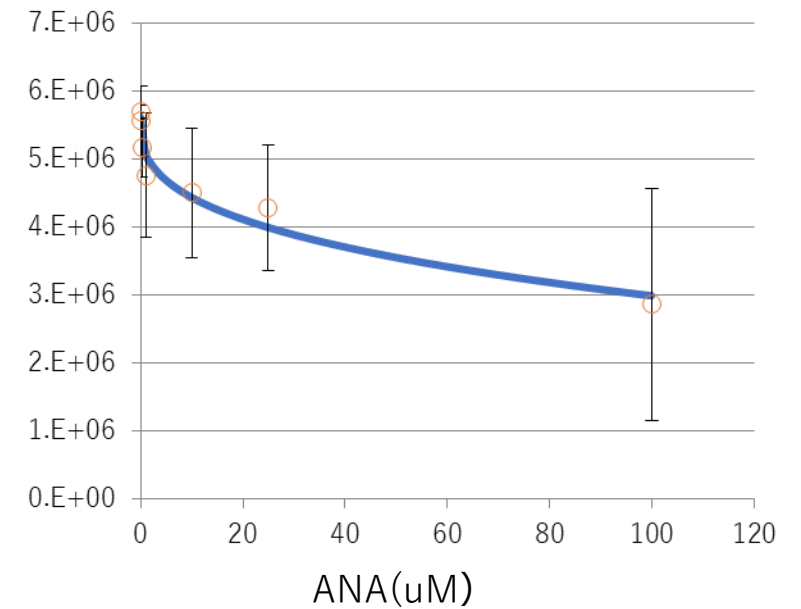
MCF-7 > 100 μ M



T47D > 100 μ M



MDA-MB468 > 100 μ M

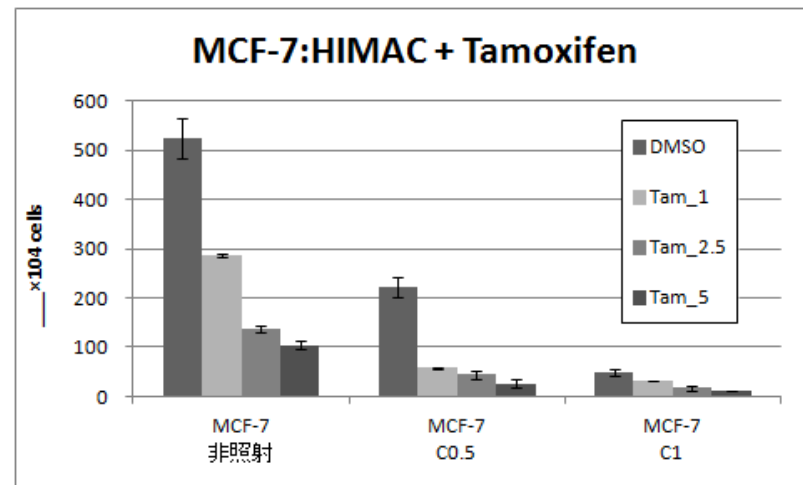


結果

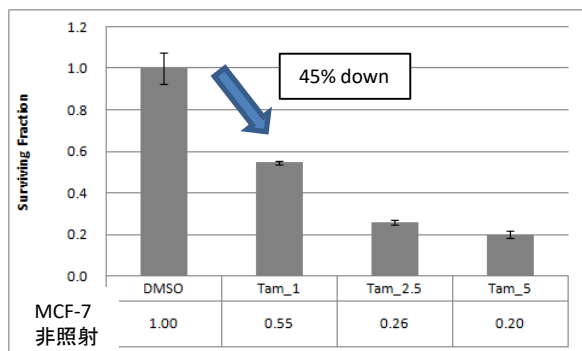
Tamoxifen + 炭素イオン線照射による感受性変化 (MCF-7)

❖ MCF-7 (ER+)

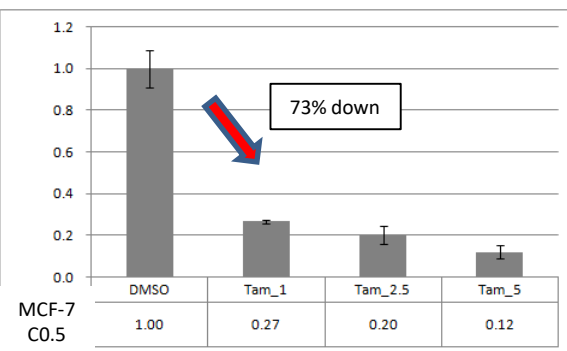
Tamoxifen (1 μ M)+炭素イオン線照射0.5Gyで高い増感効果がみられた。



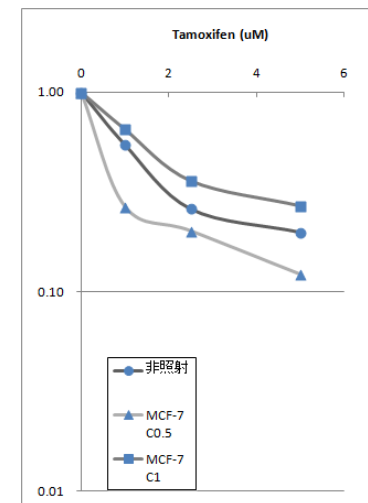
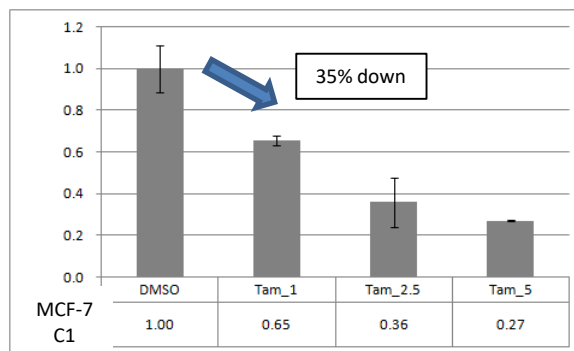
Tamoxifen + 非照射



Tamoxifen + C0.5Gy



Tamoxifen + C1Gy

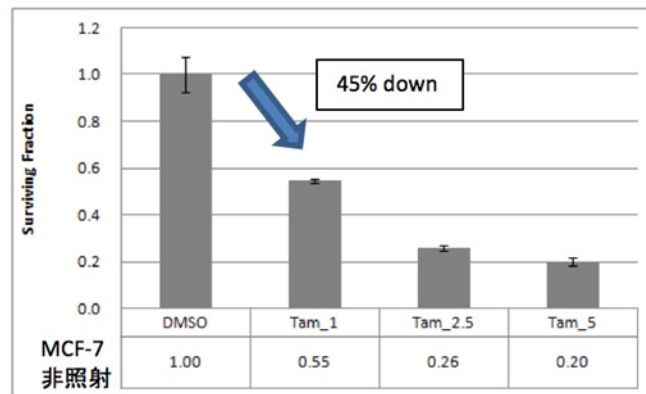


結果

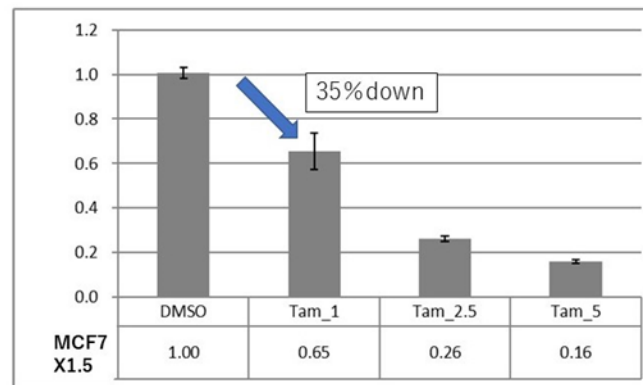
Tamoxifen + X線・炭素イオン線照射による感受性変化 (MCF-7)

- ❖ MCF-7 (ER+)において、D10値で比較したX線に対する炭素イオン線のRBEは2.7であった。
- ❖ Tamoxifen併用の低線量域では、X線では増感効果はみられず、炭素イオン線のみで増感効果が認められた。

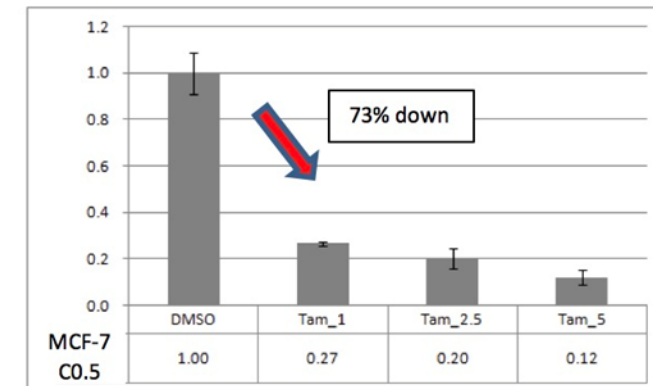
Tamoxifen + 非照射



Tamoxifen + X1.5 Gy



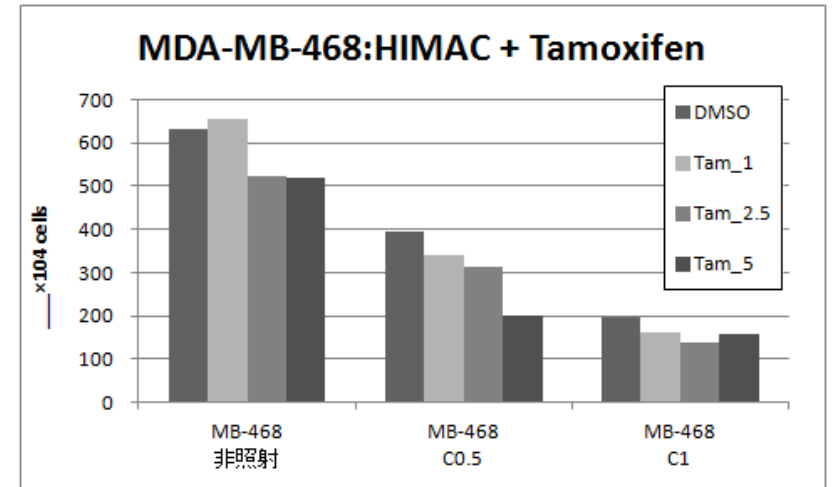
Tamoxifen + C0.5Gy



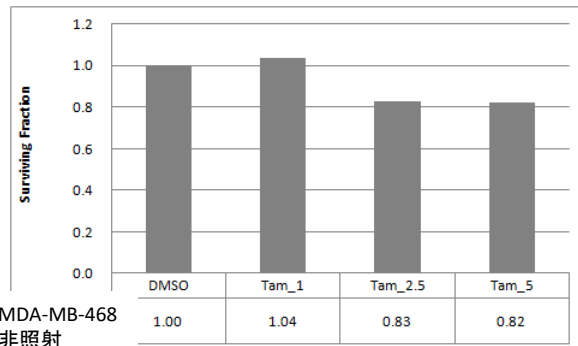
結果

Tamoxifen + 炭素イオン線照射による感受性変化 (MDA-MB468)

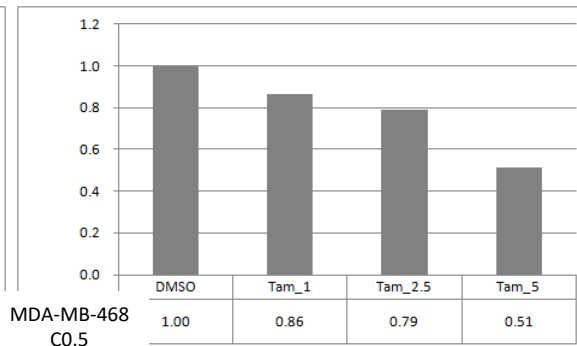
- ❖ MDA-MB468(ER-)
Tamoxifen併用の効果はあまり見られなかった。



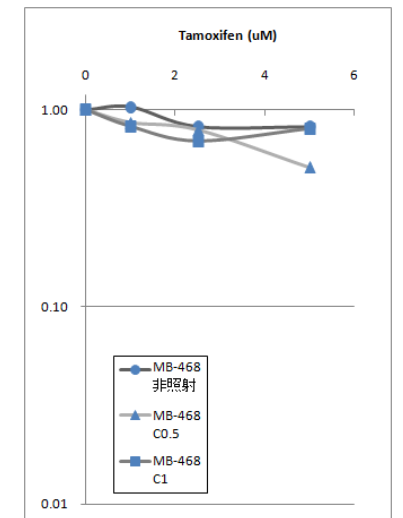
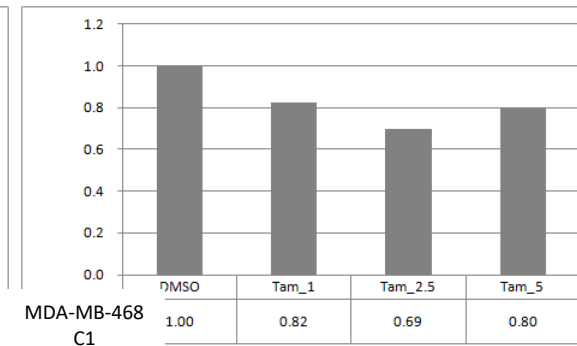
Tamoxifen + 非照射



Tamoxifen + C0.5Gy



Tamoxifen + C1Gy

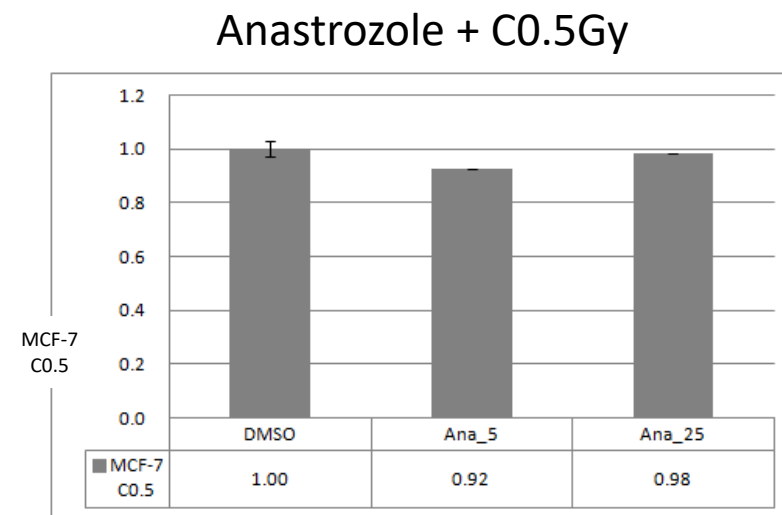
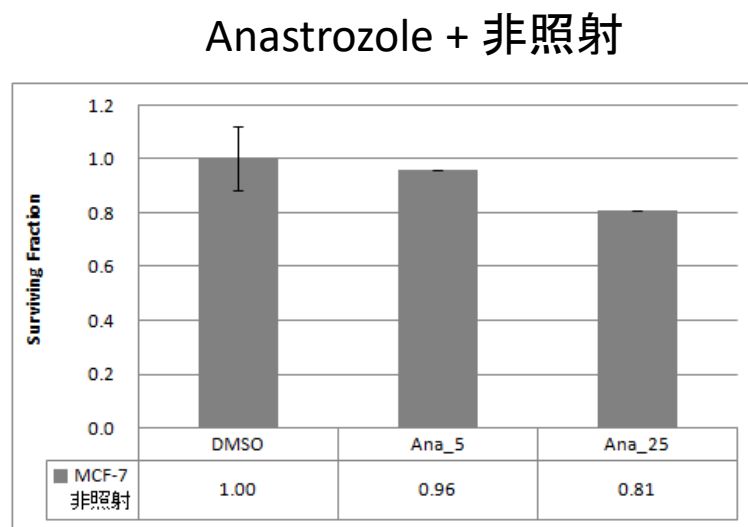
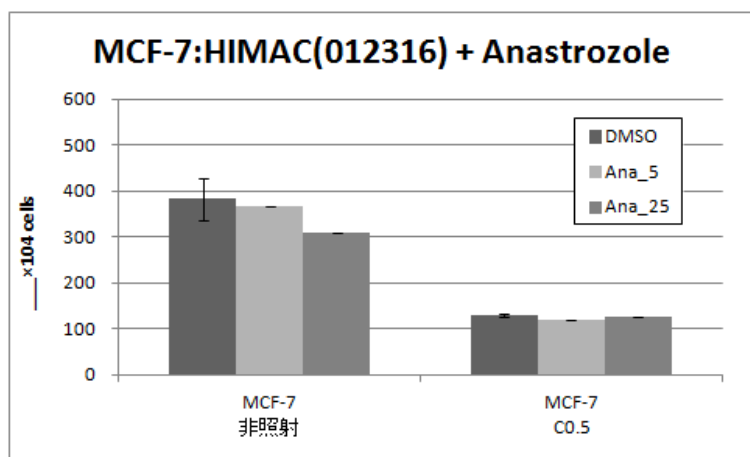


結果

Anastrozole + 炭素イオン線照射による感受性変化 (MCF-7)

❖ MCF-7 (ER+)

Anastrozole併用の効果はあまり見られなかった



結論と今後の予定

- ❖ エストロゲン受容体陽性細胞株のMCF-7ではTAM併用下でのX線と炭素線の感受性に低線量域では特に差がみられ、その機序の一因として細胞周期関連遺伝子の発現の関与などの可能性がある。
- ❖ 今後、RT-PCRや定量ウエスタンなどにより感受性変化を生じているメカニズムについて更なる解析をおこなっていく

どうしてこの患者さんは
治らないんだろう??

なんで前立腺がんは骨に
転移をしやすいんだろう?

なぜ臨床医が生物学研究？

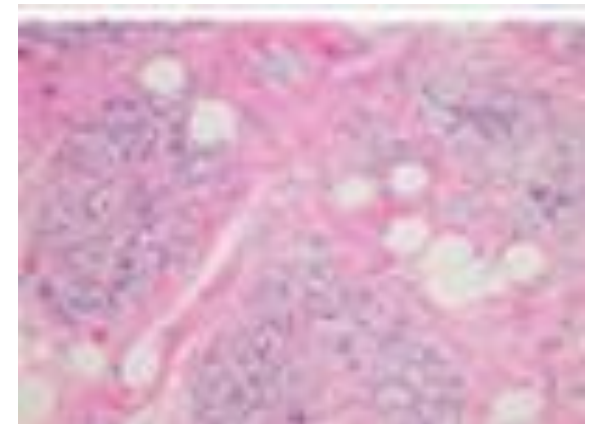
この人は放射線治療で
副作用がひどいのはなぜ？

乳がんで治療を続けていると、腫瘍マーカーで下がるものと上がるものがあるけどなんで？
癌って均一な細胞じゃないの？

放射線生物学との出会い

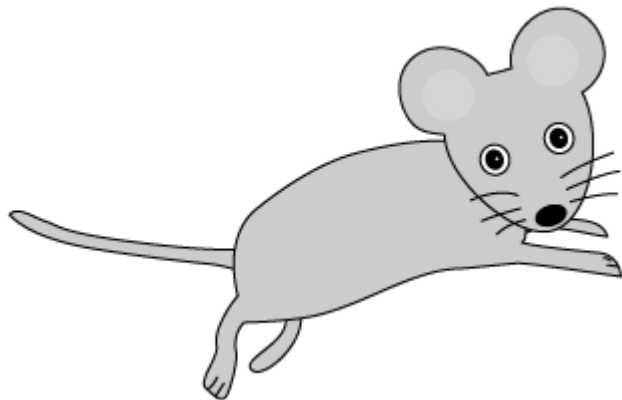
- 医師歴1年～：群馬大学 新部教授のもとでのモーニングカンファレンス：
→放射線治療前後の病理組織診断のプレゼンテーション

アポトーシスって何？
病理なんて学生実習で勉強した
ぐらいでよくわからないし！！



放射線生物学との出会い

- 医師歴3年～：指導医の先生に連れられて、夜中に千葉の放医研までネズミをつれて実験
医局の院外講師の先生から熱く炭素イオン線の将来の可能性について ~~語られる~~ 講義をうける。



遠くまで移動しなきゃいけないなんて眠いぞー
明日も勤務あるし！

この前新聞で重粒子線施設は金食い虫ってたたか
れてたぞー

放射線生物学との出会い

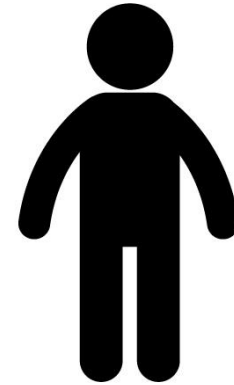
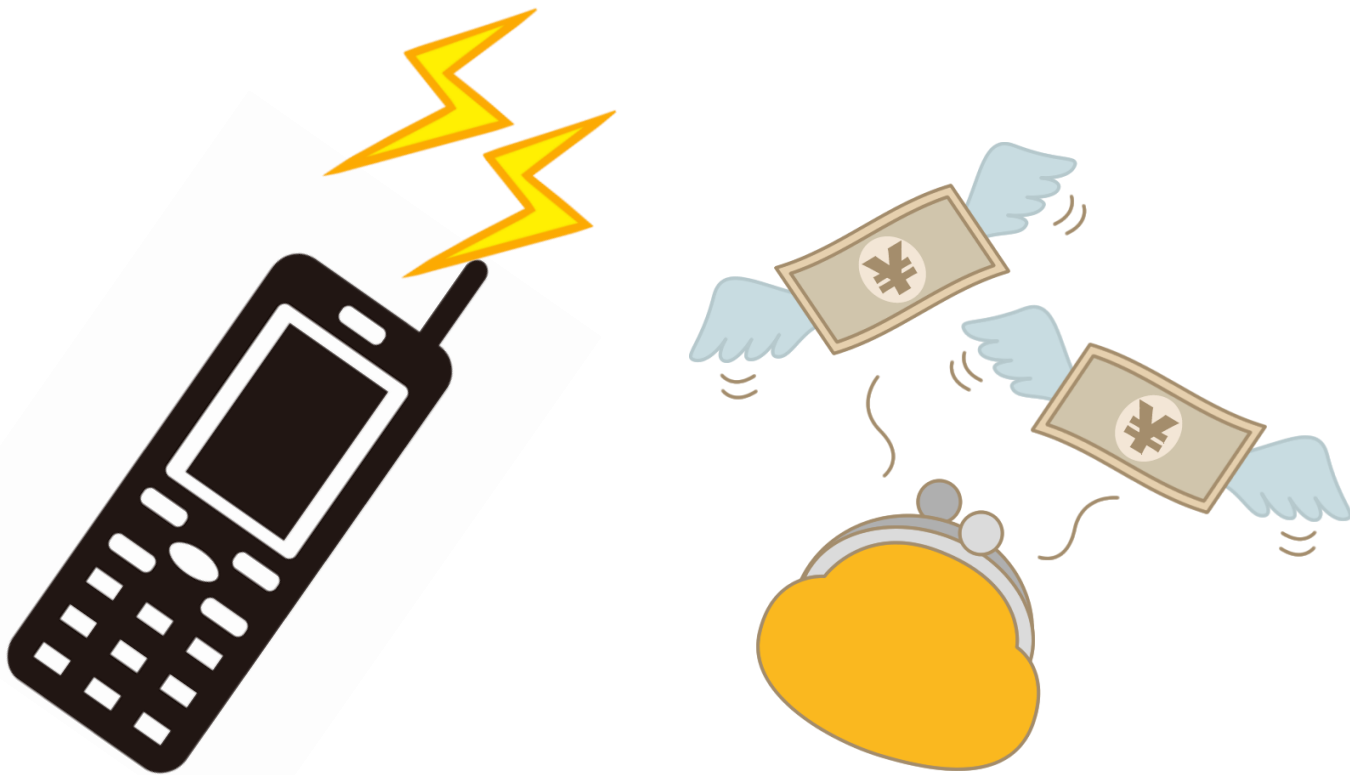
- 医師歴 6 年～：アメリカ MD Anderson Cancer Center
Dept. of Experimental Radiation Oncology 1年間留学

アメリカ
規模違いすぎ！！

- 実験で使用するマウスの数が全然違う
日本 一群5匹ぐらいが予算的に目いっぱい。
死にそうなマウスでも使えるものはとりあえず使ってみる。
アメリカ 10匹は余裕！
生きが悪いマウス（移植腫瘍）はデータがおかしくなるかもしれないから使用しないでね！
- テクニシャンが色々やってくれる
- ラボが広い。冷蔵室とかもある
- 実験器具や試薬を、OK といったらすぐ買ってくれる。
- 最新の薬とかすぐに実験に持ち込まれる。
- 文献検索簡単！ 図書館充実！ なんでも手に入る
(当時はまだ雑誌が主体。オンライン化が始まったぐらい)

放射線生物学との出会い

- 医師歴 8 年～：細々と実験を続ける



時間がたりない・・・
お金がたりない・・・
人手がたりない・・・

本気で実験を頑張っている先生方

- 今、周りに実験している他の先生方や、スタッフがいるひと
 - とても貴重な環境です。是非上の先生から教わることを教わり、下の先生を巻き込んで、ヒトが減らないよう、頑張ってください。
- 科学研究費など大きな予算がとれているひと
 - 今は女性研究者にとっては追い風が吹いています。是非論文発表などをおこない実績をつくって、連続して予算がとれるよう頑張ってください。
- 病棟や外来などのデューティーが免除されているひと
 - 集中して研究（実験）できる期間は貴重です。タイムコース実験や、長時間がかかるものは今のうちにすませることをお勧めします。

厳しい環境で何とか頑張っている先生方

- 今、周りに実験している他の先生方や、スタッフがいない・・・
→なんとか下の先生を巻き込んで、頑張ってください。
- 科学研究費など大きな予算がとれていないひと
→JAWROに入会して助成金申請をしてみましよう。
他の助成金申請に比べると競争倍率が違います！！
- 病棟や外来などのデューティーがあるひと
→上司の先生方をお願いします。なんとかデューティーフリーの時間を作ることができるように配慮していただけると助かります。

ご清聴ありがとうございました