

<特集「消化器癌内科的治療の進歩と今後の展望」>

本学「永守記念最先端がん治療研究センター」における 消化器がん治療の展開

石 川 剛*^{1,2}

¹京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

²京都府立医科大学附属病院化学療法部

Prospects of Gastrointestinal Cancer Treatment at “Nagamori Memorial Center of Innovative Cancer Therapy and Research”

Takeshi Ishikawa^{1,2}

¹*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Graduate School of Medical Science Kyoto Prefectural University of Medicine*

²*Department of Clinical Oncology,
University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

2017年11月に「永守記念最先端がん治療研究センター」が病院北側に竣工し、京都府初の陽子線治療装置が設置された。施設内には外来化学療法センターも移転し、稼働している。センター内にはPET-CT、ハイパーサーミア室も設置され、今後、京都府立医科大学附属病院のがん診療は当センターを中心に行われることとなる。当院における消化器がん診療は、標準治療とともに、これまでも免疫療法、ハイパーサーミアを積極的に利用しながら集学的ながん治療を提供してきたが、今後はこれに陽子線治療が加わり、新たな集学的治療戦略を立て、がんの克服に挑むことになる。「永守記念最先端がん治療研究センター」を中心に、診療科・組織横断的な活動が活発化し、免疫療法、分子標的治療薬、陽子線治療など本学の強みを生かした新たながん治療ストラテジーの構築が期待される。

キーワード：がん薬物療法，陽子線治療，集学的治療，永守記念最先端がん治療研究センター。

Abstract

In November 2017 the “Nagamori Memorial Center of Innovative Cancer Therapy and Research” was completed and the first proton beam therapy (PBT) device in Kyoto was set up in this facility. The outpatient chemotherapy center has moved to the facility and it is in operation. PET-CT and hyperthermia devices are also set up, and the cancer treatment at the University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine will be mainly conducted at the facility. Gastrointestinal cancer treatment at our hospital has provided mul-

平成30年6月27日受付 平成30年7月4日受理

*連絡先 石川 剛 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
iskw-t@koto.kpu-m.ac.jp

tidisciplinary cancer treatment including immunotherapy and hyperthermia. Since PBT has been added as a new treatment modality, from now on, we will set up a new multidisciplinary treatment strategy and challenge to overcome cancer. It is expected that cross-organizational research will become active mainly at the facility, and innovative cancer treatment strategies will be constructed.

Key Words: Cancer chemotherapy, Proton beam therapy, Multidisciplinary cancer treatment, Nagamori memorial center of innovative cancer therapy and research.

1. 緒 言

近年、新しいがん免疫療法が標準治療の一角を占めるようになり、放射線治療においても治療機器の発展により、病変部への高い線量集中

性を有する質の高い治療が可能となるなど、がん治療体系は大きく変貌し新しい時代を迎えている。さらに、ゲノム医療の推進により、がん診療においてもゲノム情報に基づいた個々に最適化された医療を提供する「個別化ゲノム医療」



図1 「永守記念最先端がん治療研究センター」外観

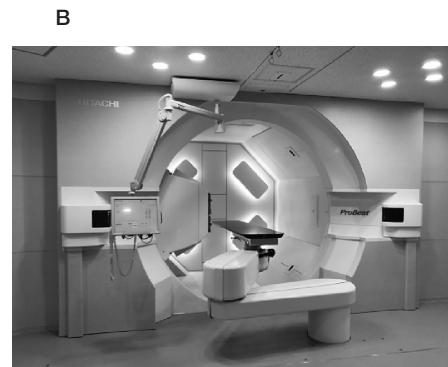
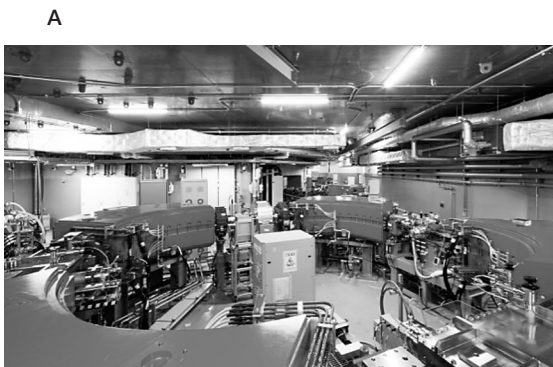


図2 A シンクロトロン

直径約5m, 1周約18mのリング状の装置で、陽子線を最大で光速の60%まで加速する

B 治療室

治療室は2室設置されており、効率よく多くの患者さんを治療することが可能となっている

が、今後、本格的に医療現場で実践されていくことが予想される。このようにがん診療をとりまく状況が大きく変化する中、本学において、平成29年11月29日に、日本電産株式会社代表取締役会長兼社長の永守重信氏のご寄付により「永守記念最先端がん治療研究センター」を竣工した(病院北側に位置。地下1階地上4階 鉄筋コンクリート造 延床面積 5,762.65 m², 図1)。同センターには、京都府内初の世界最高水準の陽子線治療装置が設置されており(図2)、現在、治療開始に向けて準備が進められている。本稿では、消化器癌に対する集学的治療という観点から、「永守記念最先端がん治療研究センター」が有する各種 modality を駆使した新たな集学的治療法開発の可能性について、これまでの我々の研究成果も交えて議論する。

2. 消化器癌における集学的治療の現状

本邦では、がん死亡原因のうち、男女ともおよそ50%程度を消化器癌が占めている状況であり¹⁾、消化器癌に対する新たな治療法開発による

治療成績の向上が望まれる。各種がんの治療成績を国際比較したCONCORD-3の結果では、日本の消化器癌の治療成績は概して良好で、食道癌、胃癌の全ステージ含めての5年生存率はそれぞれ36%、60%と世界でもトップレベルであり、結腸・直腸癌、肝臓癌の成績も他国と比較し良好であった²⁾。一方で、膵癌の成績は不良であり、5年生存率は10%にもみえない結果であった(図3)。消化器癌の治療成績をさらに向上させるためには、進行癌に対して免疫チェックポイント阻害剤や陽子線治療など新たな modality を活用した集学的アプローチが必要と考える。

当院においては、消化器癌で集学的治療が必要な症例はすべて「消化器がん・ボード」で議論され、その治療方針が決定される。ボードの構成メンバーは、消化器内科医、消化器外科医、放射線科医、看護師、薬剤師などで、頭頸部癌を併発した食道癌などでは耳鼻咽喉科の医師も議論に参加している。このボードは週1回の開催であるが、これまでの開催数は今年の

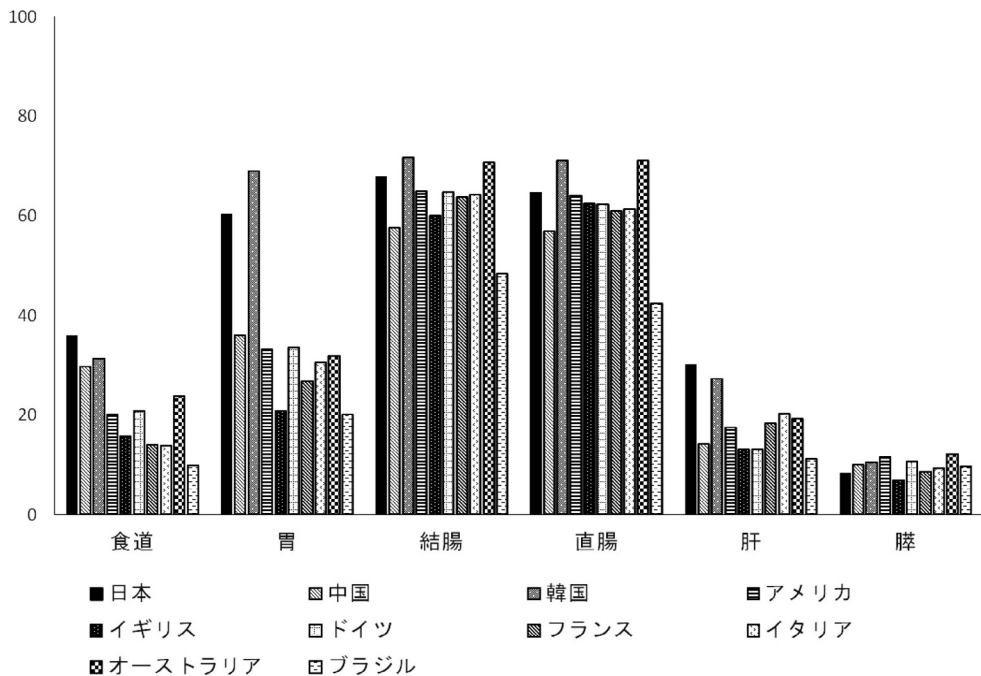


図3 消化器癌の国別5年生存率 (文献2より作成)

6月で330回を数えている。特に食道癌や直腸癌治療では、病態や患者背景により、化学療法、放射線治療、外科治療すべてを適用した集学的治療が行われることもあり、それぞれの治療法の特徴を考慮した患者ごとの治療選択が必要となってくる。さらに、当科においては免疫療法や温熱療法（ハイパーサーミア）も集学的治療の1つのmodalityとして積極的に利用しており、今後は「永守記念最先端がん治療研究センター」に設置された陽子線治療を加えた新たな複合的治療戦略をチームとして検討していく必要がある。ここでは各々のmodalityの消化器癌治療における位置づけと新たな集学的治療開発における可能性について概説する。

1. 消化器癌治療における免疫療法

T細胞応答を抑制するCTLA-4やPD-1, PD-L1といった免疫チェックポイント分子をブロックする抗体（免疫チェックポイント阻害剤）の強力な抗腫瘍効果が証明され、悪性黒色腫、非小細胞肺癌をはじめ多くのがん種で臨床開発が進んでいる。消化器癌においては2017年9月に胃癌（食道・胃接合部腺癌を含む）に対して適応となった。当科においても、食道・胃接合部腺癌の4次治療において著効した症例を経験している。画像上、原発巣および肝転移巣ともに縮小し（PR, 図4A）、治療前2,584,107 U/mlで

あったCA19-9値は治療開始後1ヶ月半で9558 U/mlと著明に低下し、4ヶ月後には28U/mlと正常化した（図4B）。後方ラインの治療として、これまでの殺細胞性抗がん剤では経験しなかった強い効果であり、この薬剤の大きな可能性を実感する症例であった。しかし、胃癌において、免疫チェックポイント阻害剤がこのような奏効する患者は少数である。免疫チェックポイント阻害剤の奏効率を高めるためには、新たな複合的治療法の開発が必要であり、殺細胞性抗がん剤や分子標的治療薬との併用、免疫チェックポイント阻害剤同士の併用、他の免疫療法との併用、さらにはウイルス療法や放射線治療との併用などの試みが世界中で行われている³⁾。殺細胞性抗がん剤との併用では、抗原提示能の増強、immunogenic cell deathの誘導、変異由来のネオ抗原の増加、制御性T細胞（Treg）に代表される免疫抑制細胞の抑制などにより、抗がん剤は抗腫瘍免疫応答を活性化して、免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強する可能性が報告されている⁴⁾。また、分子標的治療薬との併用では、VEGF（vascular endothelial growth factor）が免疫抑制性のがん微小環境形成に関わっていることから⁵⁾、VEGFをターゲットとした各種分子標的治療薬と抗PD-1/PD-L1抗体薬との臨床開発が進んでいる⁶⁾。われわれは進行腺癌患者において、標準化学療法にWT-1ペプチドワクチン療

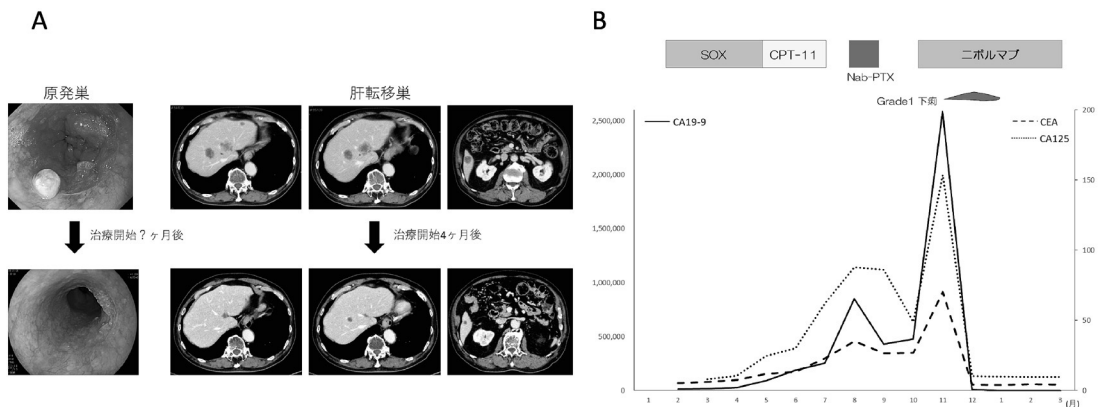


図4 A 治療前後の内視鏡像およびCT画像
B 治療経過（腫瘍マーカーの推移）

法併用の有用性を探索するランダム化第II相試験を行い、WT-1に対する免疫誘導が惹起された患者において、PFS（無増悪生存期間）、OS（全生存期間）ともに有意に延長されることを確認し、抗がん剤とがんワクチン併用療法の臨床応用の可能性を報告した⁷⁾。さらに、われわれは様々な免疫細胞療法の臨床開発にも取り組んでいる^{8,12)}。近年、免疫細胞療法開発は大きく進歩しており、米国においては昨年8月にB細胞性白血病に対して、キメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）療法（キムリア[®]）という新しい免疫細胞療法が、極めて高い治療効果によりFDAに承認された。このCAR-T療法は、日本においても本年5月に承認申請が出されたことから、この新しいタイプの薬剤（living drug）が臨床現場に登場する日も近い。進行消化器癌の治療成績向上のためには、今後、PD-1/PD-L1阻害薬などの免疫チェックポイント阻害剤とこうした新たな免疫療法を併用する複合的免疫療法開発が必要であり、世界中で様々な併用療法の開発が進められている。

2. 消化器癌における温熱療法（ハイパーサーミア）

ハイパーサーミアは消化器癌領域において、これまで放射線治療や抗がん剤治療との併用療法として臨床開発が進められてきた。食道癌や直腸癌においては、放射線療法や化学放射線療法に併用した臨床試験が複数あり、その有用性が報告されている^{13,18)}。直腸癌においては、放射線療法とハイパーサーミアの併用の有用性を検証する6つのランダム化試験をメタ解析した報告（Cochrane review）があり、CR率、2年生存率ともにハイパーサーミア併用群が有意に良好であり、忍容性も高い治療であることが示された¹⁶⁾。われわれは膵癌において、ハイパーサーミアと化学療法の併用療法の単アーム第II相試験を行い、その有用性を報告している¹⁹⁾。消化器癌領域において、ハイパーサーミアの有用性についての質の高い検証試験は少ないのが現状であるが、基礎的検討は数多くある。腫瘍免疫との関わりにおいては、ハイパーサーミアは腫

瘍内の免疫学的環境を変化させ、抗腫瘍免疫を増強する作用を有していることが示されている。In vitroにおいて温熱処理は、がん細胞上のMHC class I発現レベルを上昇させ、CD8(+) T細胞のがん抗原認識能を高めていることや²⁰⁾、がん細胞表面のMICAやNKG2Dリガンド発現を上昇させ、NK細胞傷害活性を高める作用があること²¹⁾などが報告されている。われわれは担がんマウスモデルにおいて、ハイパーサーミアは腫瘍組織中のTGF- β 産生を低下させ、腫瘍浸潤Treg数を減少させて、腫瘍内の免疫学的環境を是正することで、養子免疫療法の効果を増強することを示した²²⁾。こうした腫瘍局所の免疫環境是正には、比較的低い加温が適しているとの報告もある^{23,24)}。ハイパーサーミアはがん組織における低酸素・低pH状態を是正することで、抗がん剤や放射線治療の感受性を高めるが、この作用は陽子線治療との併用でも期待される。陽子線治療で先行する筑波大学では、進行膵癌に対して陽子線治療にハイパーサーミアを併用して治療成績向上を図っている²⁵⁾。腫瘍内の低酸素・低pH状態の是正は、がん微小環境にある免疫細胞の機能増強にも寄与することが期待される。免疫チェックポイント阻害剤をはじめとした免疫療法にハイパーサーミアを併用することの意義については、今後さらに、基礎的および臨床的に検討を重ね検証していく必要がある。

3. 消化器癌における陽子線治療

陽子線治療は、従来の放射線治療と比較して線量分布が良好であることから、腫瘍に対して十分な高い線量を与え、一方で、周囲正常組織への障害を避けることができる新しい外部照射法である。陽子線治療の特性や臨床的意義に関しては、京都府立医科大学雑誌126巻2号の特集「陽子線治療—陽子線が拓く未来の医療—」に優れた論文が掲載されているので詳細はそれらに譲ることにし、ここでは消化器癌における現状での臨床的位置づけについて述べる。日本において陽子線治療が先進医療として認められている消化器癌としては、食道癌、肝細胞癌、膵癌、胆道癌がある。これらの疾患に対して陽子線治

療が従来の放射線治療よりも優れた有効性、安全性を示すのかは、米国を中心にいくつかの報告があるが、概して陽子線治療は従来の放射線治療に比して治療関連有害事象を減少させることが報告されている²⁶⁾。食道癌治療においては、従来の放射線治療では脊髓線量を低下させるため前後方向以外に複数のビームが必要であり、結果的に肺や心臓への照射体積が増加していた。陽子線は一定の深さで相対線量が最大となり、標的より奥へ影響を及ぼさないため、食道癌治療においては前後のビームのみで脊髓、肺、心臓への線量を著しく低下できるというメリットがある。また、陽子線の生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) はX線とほぼ等価であり、これまでX線で蓄積されてきた効果・安全性に関する知見を利用できるというメリットもある。食道癌治療においては、化学療法と放射線治療の同時併用 (CCRT) が行われるが、RBEがX線と同等であることから、抗がん剤の陽子線照射効果への修飾を予測しやすく、陽子線治療は化学療法と安全に併用可能な治療と考えられる。本邦からも、食道癌に対する陽子線併用化学療法の安全性と有効性を示唆する報告がなされており²⁷⁾、今後、従来の放射線治療併用と有用性を比較する多数例での前向き試験における検証が望まれる。食道癌以外にも、肝細胞癌、膵癌、胆道癌などにおいて、本邦においても効果・安全性の検証が行われているところであるが、線量集中性の高い陽子線治療への期待は大きい。

また、近年、放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤併用治療の臨床的有用性が示され、注目されている²⁸⁾²⁹⁾。以前より、放射線治療には、照射した腫瘍だけでなく、それ以外の腫瘍も縮小させる遠隔効果 (abscopal effect) があることが知られていた。その機序の詳細は不明な点も多いが、放射線治療が腫瘍を破壊し、がん抗原が拡散されることで樹状細胞などの免疫細胞が刺激されることが (*in situ vaccine*) 1つの機序として考えられており、放射線治療のこの効果は、免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めることにも寄与すると考えられる³⁰⁾。陽子

線治療などの粒子線治療が腫瘍免疫に及ぼす影響についての研究はまだ限られているが、粒子線治療と免疫療法の併用効果の有用性を示唆する前臨床の研究がいくつかある。担がんマウスモデルにおいて、炭素イオン線照射と樹状細胞を使った免疫療法の併用により、相乗的な抗腫瘍効果増強が確認されている³¹⁾³²⁾。腫瘍への炭素イオン線照射により誘導される ICAM-1 などの immunogenic molecules の発現誘導は、X線照射による誘導よりも強いことが報告されており³³⁾、粒子線治療はX線治療よりも免疫療法との併用効果が優れている可能性も考えられる。粒子線治療、特に陽子線治療と免疫療法の併用効果の研究については、前臨床、臨床研究ともに報告が極めて少なく、免疫チェックポイント阻害剤などの免疫療法開発が急速に進む現状において、免疫療法との併用効果について明らかにすることは喫緊の課題である。

おわりに ～「永守記念最先端がん治療研究センター」におけるがん治療開発の展開～

2017年11月に竣工した「永守記念最先端がん治療研究センター」には、現在、PET-CT検査、外来化学療法センターが稼働しており、今後、陽子線治療およびハイパーサーミアも当センターでの運用が予定されている。さらに、本学ではホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) の導入も予定されている。本稿では取り上げなかったが、分子標的治療薬の開発においては、世界初のMEK阻害剤 trametinib³⁴⁾を生み出した分子標的癌予防医学の酒井敏行教授の教室で、さらに複数の新たな分子標的治療薬が見出され、それらの臨床開発が展開されている。他にも本学には新規がん治療法開発のための基盤が揃っており、「永守記念最先端がん治療研究センター」の設立により、ソフト・ハード両面において本学のがん治療開発の体制は整ったと言える。これからはこのセンターを中心に、がん研究における基礎・臨床双方向での交流 (“from bench to clinic” & “from clinic to bench”) を活発化し、新規治療法開発を

推進していく必要がある。センターにおける研究設備の整備はこれからであるが、「永守記念最先端がん治療研究センター」設立を機に、診療科・組織横断的な研究活動がより活発化するこ

とで、本学発の革新的ながん治療法が数多く開発されることを期待したい。

著者は小野薬品工業(株)より研究費を受領している。

文

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター 資料 2016.
- 2) Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Esteve J, Ogunbiyi OJ, Azevedo ESG, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP, Group CW. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075.
- 3) Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018; 29: 84-91.
- 4) Brown JS, Sundar R, Lopez J. Combining DNA damaging therapeutics with immunotherapy: more haste, less speed. *Br J Cancer* 2018; 118: 312-324.
- 5) Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet AL, Latreche S, Bergaya S, Benhamouda N, Tanchot C, Stockmann C, Combe P, Berger A, Zinzindohoue F, Yagita H, Tartour E, Taieb J, Terme M. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015; 212: 139-148.
- 6) Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S, Hernandez G, Mier J, He X, Hodi FS, Denker M, Leveque V, Canamero M, Babitski G, Koepfen H, Ziai J, Sharma N, Gaire F, Chen DS, Waterkamp D, Hegde PS, McDermott DF. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7: 12624.
- 7) Nishida S, Ishikawa T, Egawa S, Koido S, Yanagimoto H, Ishii J, Kanno Y, Kokura S, Yasuda H, Oba MS, Sato M, Morimoto S, Fujiki F, Eguchi H, Nagano H, Kumanogoh A, Unno M, Kon M, Shimada H, Ito K, Homma S, Oka Y, Morita S, Sugiyama H. Combination Gemcitabine and WT1 Peptide Vaccination Improves Progression-Free Survival in

献

- Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase II Randomized Study. *Cancer Immunol Res* 2018.
- 8) Ishikawa T, Kokura S, Enoki T, Sakamoto N, Okayama T, Ideno M, Mineno J, Uno K, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T. Phase I clinical trial of fibronectin CH296-stimulated T cell therapy in patients with advanced cancer. *PLoS One* 2014; 9: e83786.
 - 9) Sakamoto N, Ishikawa T, Kokura S, Okayama T, Oka K, Ideno M, Sakai F, Kato A, Tanabe M, Enoki T, Mineno J, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer. *J Transl Med* 2015; 13: 277.
 - 10) Ishikawa T, Okayama T, Sakamoto N, Ideno M, Oka K, Enoki T, Mineno J, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Kokura S, Uno K, Naito Y, Itoh Y. Phase I clinical trial of adoptive transfer of expanded natural killer cells in combination with IgG1 antibody in patients with gastric or colorectal cancer. *Int J Cancer* 2018; 142: 2599-2609.
 - 11) Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Okayama T, Endo M, Tsuchiya R, Okajima M, Matsuyama T, Adachi S, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Ando T, Uno K, Naito Y, Yoshikawa T. Whole blood interferon-gamma levels predict the therapeutic effects of adoptive T-cell therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2013; 133: 1119-1125.
 - 12) Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, Imai N, Ishihara M, Saito K, Sugino S, Ueda S, Ishikawa T, Kokura S, Naota H, Ohishi K, Shiraiishi T, Inoue N, Tanabe M, Kidokoro T, Yoshioka H, Tomura D, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Katayama N, Shiku H. Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2268-2277.

- 13) Nishimura S, Saeki H, Nakanoko T, Kasagi Y, Tsuda Y, Zaito Y, Ando K, Nakashima Y, Imamura YU, Ohgaki K, Oki E, Ohga S, Nakamura K, Morita M, Maehara Y. Hyperthermia combined with chemotherapy for patients with residual or recurrent oesophageal cancer after definitive chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2015; 35: 2299-2303.
- 14) Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, Nozoe T, Yasuda M, Sumiyoshi K, Saku M, Sugimachi K. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 1995; 60: 55-58.
- 15) Hulshof MC, Van Haaren PM, Van Lanschot JJ, Richel DJ, Fockens P, Oldenburg S, Geijssen ED, Van Berge Henegouwen MI, Crezee J. Preoperative chemoradiation combined with regional hyperthermia for patients with resectable esophageal cancer. *Int J Hyperthermia* 2009; 25: 79-85.
- 16) De Haas-Kock DF, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Mastrigt GA, De Ruyscher DK, Lambin P, van der Zee J. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006269.
- 17) Rau B, Wust P, Hohenberger P, Loffel J, Hunerbein M, Below C, Gellermann J, Speidel A, Vogl T, Riess H, Felix R, Schlag PM. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. *Ann Surg* 1998; 227: 380-389.
- 18) Maluta S, Romano M, Dall'oglio S, Genna M, Oliani C, Pioli F, Gabbani M, Marciai N, Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 108-117.
- 19) Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Ando T, Imamoto E, Hattori T, Oyamada H, Yoshinami N, Sakamoto M, Kitagawa K, Okumura Y, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yasuda H, Sakagami J, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T. Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 597-604.
- 20) Ito A, Shinkai M, Honda H, Wakabayashi T, Yoshida J, Kobayashi T. Augmentation of MHC class I antigen presentation via heat shock protein expression by hyperthermia. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 515-522.
- 21) Ostberg JR, Dayanc BE, Yuan M, Oflazoglu E, Repasky EA. Enhancement of natural killer (NK) cell cytotoxicity by fever-range thermal stress is dependent on NKG2D function and is associated with plasma membrane NKG2D clustering and increased expression of MICA on target cells. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1322-1331.
- 22) Adachi S, Kokura S, Okayama T, Handa O, Takagi T, Naito Y, Yoshikawa T. Hyperthermia cancels tumor-associated immune suppression. *Gastroenterology* 2008; 134: A-748.
- 23) Toraya-Brown S, Sheen MR, Zhang P, Chen L, Baird JR, Demidenko E, Turk MJ, Hoopes PJ, Conejo-Garcia JR, Fiering S. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8 (+) T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine* 2014; 10: 1273-1285.
- 24) Chen T, Guo J, Han C, Yang M, Cao X. Heat shock protein 70, released from heat-stressed tumor cells, initiates antitumor immunity by inducing tumor cell chemokine production and activating dendritic cells via TLR4 pathway. *J Immunol* 2009; 182: 1449-1459.
- 25) Ishikawa H, Fukumitsu N, Ohnishi K, Mizumoto M, Murofushi K, Numajiri H, Aihara T, Okumura T, Sakurai H. [Concurrent proton therapy and chemotherapy for locally advanced cancers]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 148-153.
- 26) Verma V, Lin SH, Simone CB, 2nd, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: 644-664.
- 27) Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, Hyodo I, Hisakura K, Terashima H, Ohkohchi N, Ohno T, Makishima H, Mizumoto M, Ohnishi K, Okumura T, Sakurai H. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 1757-1762.
- 28) Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013; 1: 365-372.
- 29) Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, Mu Z, Rasalan T, Adamow M, Ritter E, Sedrak C, Jungbluth AA, Chua R, Yang AS, Roman RA, Rosner S, Benson B, Allison JP, Lesokhin AM, Gnjatic S, Wolchok JD. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J*

- Med 2012; 366: 925-931.
- 30) Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 879-880.
- 31) Matsunaga A, Ueda Y, Yamada S, Harada Y, Shimada H, Hasegawa M, Tsujii H, Ochiai T, Yonemitsu Y. Carbon-ion beam treatment induces systemic antitumor immunity against murine squamous cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 3740-3748.
- 32) Ohkubo Y, Iwakawa M, Seino K, Nakawatari M, Wada H, Kamijuku H, Nakamura E, Nakano T, Imai T. Combining carbon ion radiotherapy and local injection of alpha-galactosylceramide-pulsed dendritic cells inhibits lung metastases in an in vivo murine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1524-1531.
- 33) Imadome K, Iwakawa M, Nojiri K, Tamaki T, Sakai M, Nakawatari M, Moritake T, Yanagisawa M, Nakamura E, Tsujii H, Imai T. Upregulation of stress-response genes with cell cycle arrest induced by carbon ion irradiation in multiple murine tumors models. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 208-217.
- 34) Yamaguchi T, Kakefuda R, Tajima N, Sowa Y, Sakai T. Antitumor activities of JTP-74057 (GSK1120212), a novel MEK1/2 inhibitor, on colorectal cancer cell lines in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2011; 39: 23-31.

著者プロフィール



石川 剛 Takeshi Ishikawa

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師
京都府立医科大学附属病院 化学療法部（副部長）

略 歴：1994年3月 京都府立医科大学医学部 卒業
1994年5月 京都府立医科大学附属病院研修医 第一内科
1996年4月 社会保険神戸中央病院 内科医員
1998年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学
2002年4月 大阪労働衛生センター第一病院 消化器内科
2003年7月 京都府立洛東病院 医員，京都府立医科大学消化器病態制御学助手（併任）
2004年4月 松下記念病院 消化器内科 主任
2008年4月 国民健康保険新大江病院 副院長
2009年4月 京都府立医科大学医学部消化器内科学/がん免疫細胞制御学講座 講師
2016年9月 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師
京都府立医科大学附属病院 化学療法部（医員）
2018年4月～現職

専門領域：消化器病学，がん薬物療法，がん免疫療法

- 主な業績：1. [Ishikawa T](#), Okayama T, Sakamoto N, et al. Phase I clinical trial of adoptive transfer of expanded natural killer cells in combination with IgG1 antibody in patients with gastric or colorectal cancer. *Int J Cancer*, **142**: 2599-2609, 2018.
2. Nishida S, [Ishikawa T](#), Egawa S, et al. Combination Gemcitabine and WT1 Peptide Vaccination Improves Progression-Free Survival in Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase II Randomized Study. *Cancer Immunol Res*, **22**: 2018. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0386.
3. Doi T, [Ishikawa T](#), Okayama T, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*, **37**: 1545-1554, 2017.
4. [Ishikawa T](#), Yasuda T, Doi T, et al. The amino-acid-rich elemental diet ElentalR preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncol Rep*, **36**: 1093-1100, 2016.
5. Matsuyama T, [Ishikawa T](#), Okayama T, et al. Tumor inoculation site affects the development of cancer cachexia and muscle wasting. *Int J Cancer*, **37**: 2558-2565, 2015.
6. [Ishikawa T](#), Adachi S, Okayama T, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 inhibition increases the antitumor activity of adoptive T-cell therapy when carried out with naive rather than differentiated T cells. *Oncol Rep*, **33**: 2545-2552, 2015.
7. [Ishikawa T](#), Kokura S, Enoki T, et al. Phase I clinical trial of fibronectin CH296-stimulated T cell therapy in patients with advanced cancer. *PLoS One*, **9**: e83786, 2014.
8. [Ishikawa T](#), Kokura S, Sakamoto N, et al. Whole blood interferon- γ levels predict the therapeutic effects of adoptive T-cell therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Int J Cancer*, **133**: 119-1126, 2013.
9. [Ishikawa T](#), Kokura S, Sakamoto N, et al. Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia*, **28**: 597-604, 2012.
10. [Ishikawa T](#), Kokura S, Sakamoto N, et al. Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients with advanced cancer. *Clin Biochem*, **45**: 207-211, 2012.