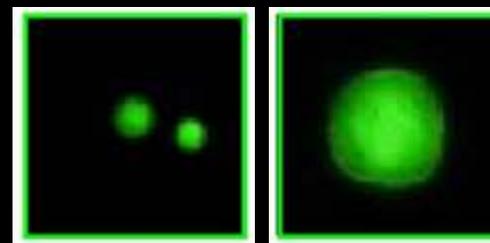


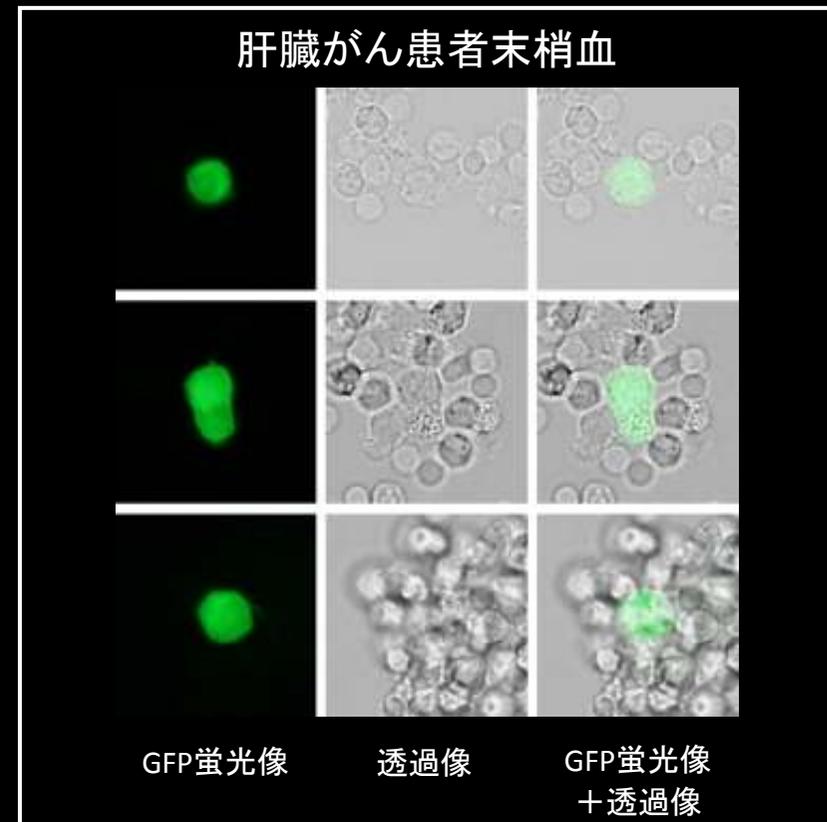
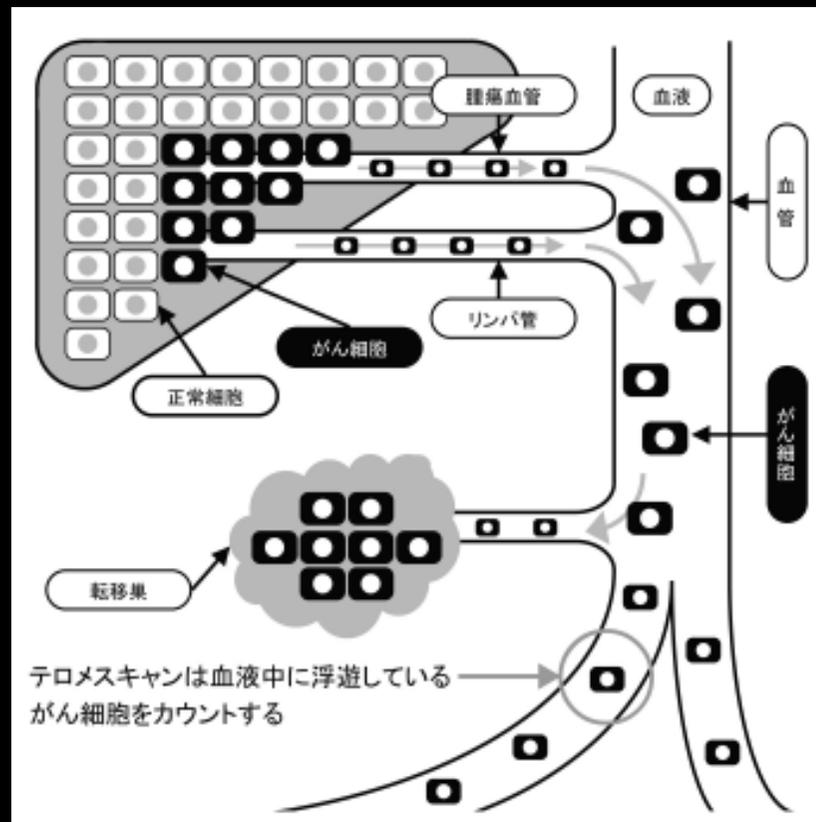
テロメスキャン 見えない「がん」を探し出す



宇都宮セントラルクリニック 理事
共生医学研究所 取締役 放射線科医 佐藤俊彦

テロメスキャン 見えない「がん」を探し出す

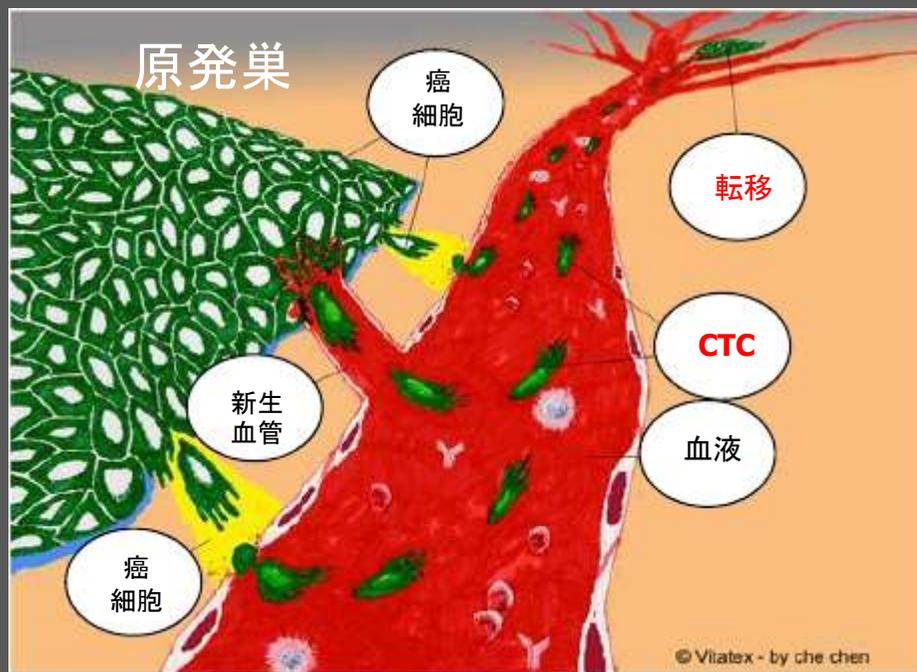
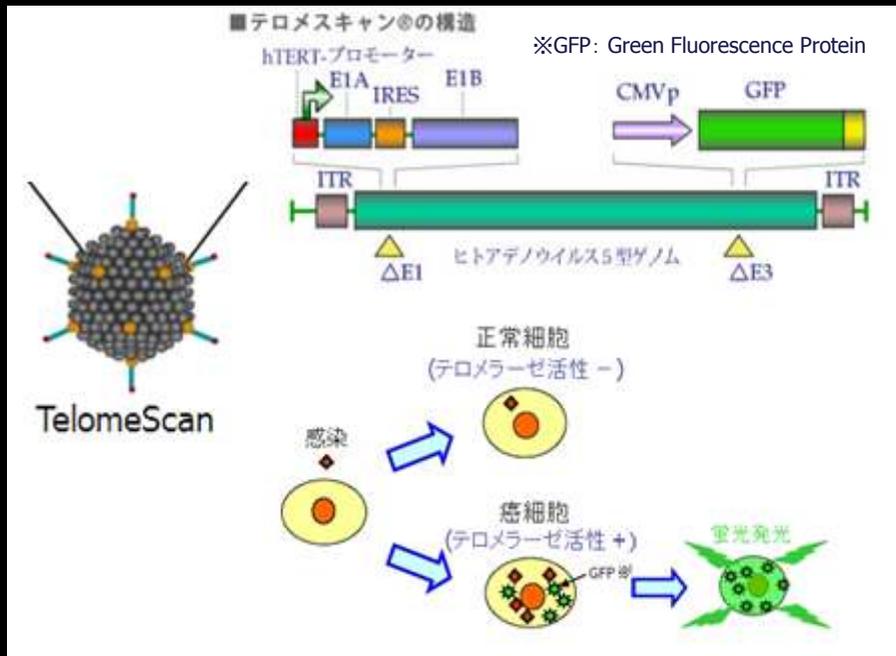
末梢血浮遊癌細胞 (CTC) の存在はがんの予後不良因子と報告されている。
→ 予後予測や治療効果判定に有用。



テロメスキャンとは・・・

テロメラーゼ活性依存的に癌細胞で増殖し、**GFP**を発現する改変型アデノウイルス

CTCにテロメスキャンを感染させ、蛍光発光したものを観察することで、がんの治療前後における効果判定や各細胞のPhenotype (性質・特徴)の観察を同時に行うことが可能に。

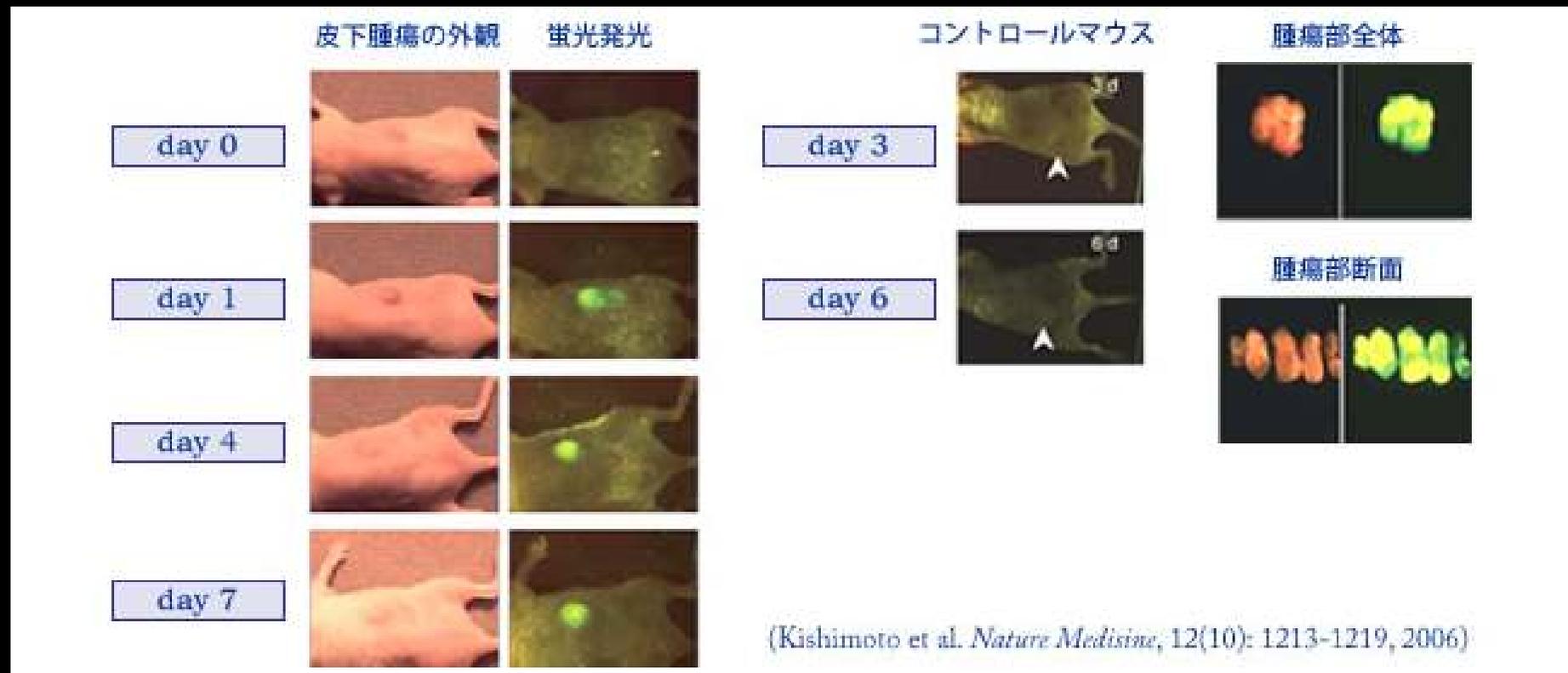


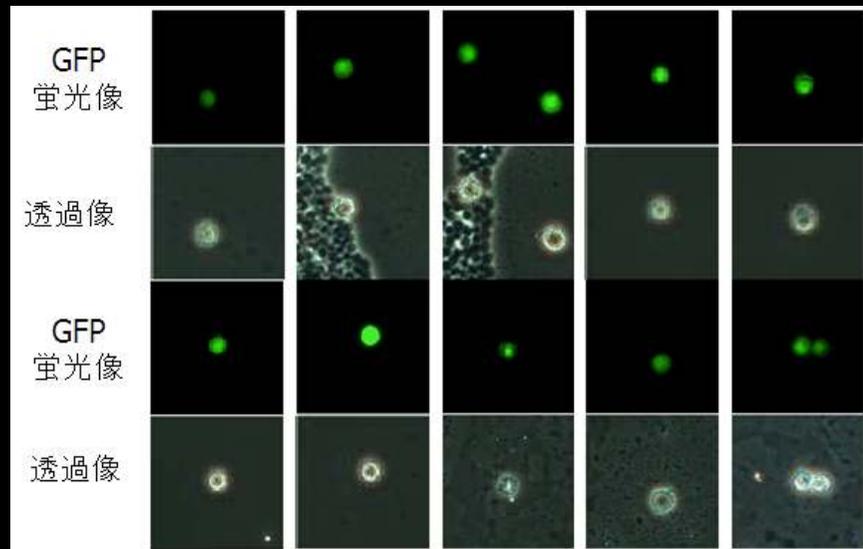
血中浮遊癌細胞 (CTC)

CTC (circulating tumor cells) の存在はがんの転移に関係する予後不良因子と言われている！

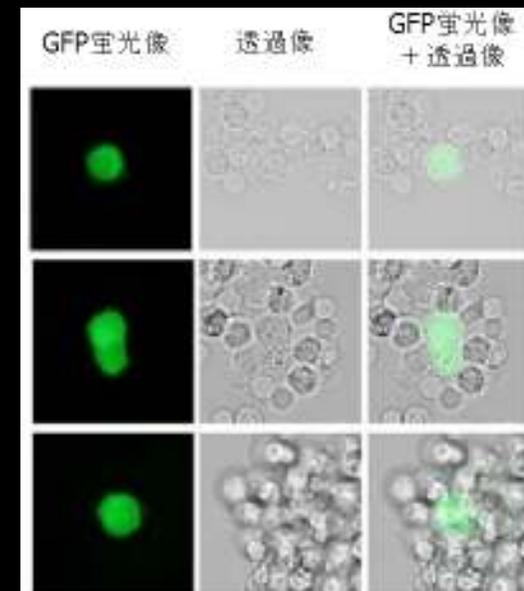
癌の**転移**に関係し、CTCを検出する事で、がんの予後予測や治療効果判定に有用であると報告されている

マウスに移植した癌細胞に対してテロメスキャンを投与する事により癌細胞を視覚化可能
また、腫瘍表面だけでなく中心内部の蛍光発光も確認できる





テロメスキャンによる乳癌細胞CTC検出例



テロメスキャンによる肝癌CTC検出例

～テロメスキャンの主な使用方法～

A) CTCを用いた**Companion Diagnostic**のための**Liquid Biopsy**

- ・癌細胞種の解析および細胞内の遺伝子解析
- ・最適な抗癌剤の選択(抗体医薬・分子標的抗癌剤)

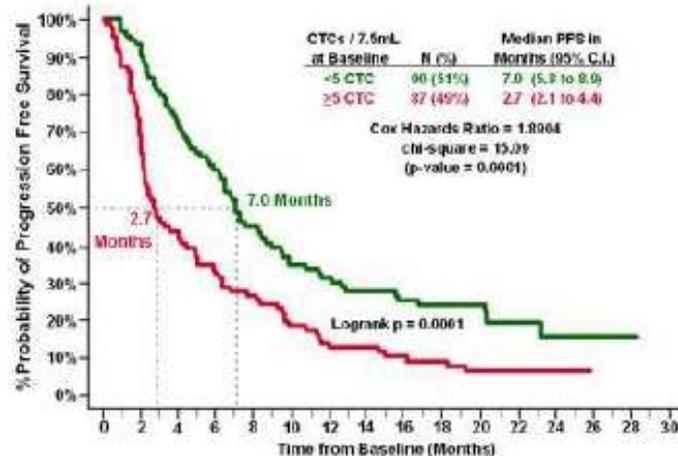
B) 高感度, 高特異度での**CTC**数のカウント

- ・腫瘍摘除後の治療法選択
- ・癌治療の効果モニター
- ・**超早期癌**の発見

癌患者におけるCTC数と予後の関係

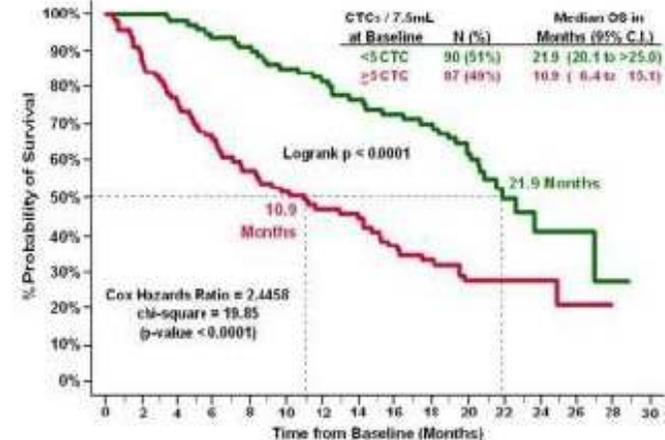
1. 米国では転移性乳がん、大腸がん、前立腺がん患者の 無増悪生存率 (progression-free survival; PFS) および全生存率 (overall survival; OS) の予測として適用されている。
2. 転移性乳がんと大腸がんでは、末梢血7.5mL中のCTC数が5個以上 の患者群は5個未満の患者群と比べて、生存期間が有意に短いという結果が得られている。

Predictive Value: PFS of Patients with <5 or ≥5 CTC at Baseline (N=177)



N Engl J Med 351:781, 2004

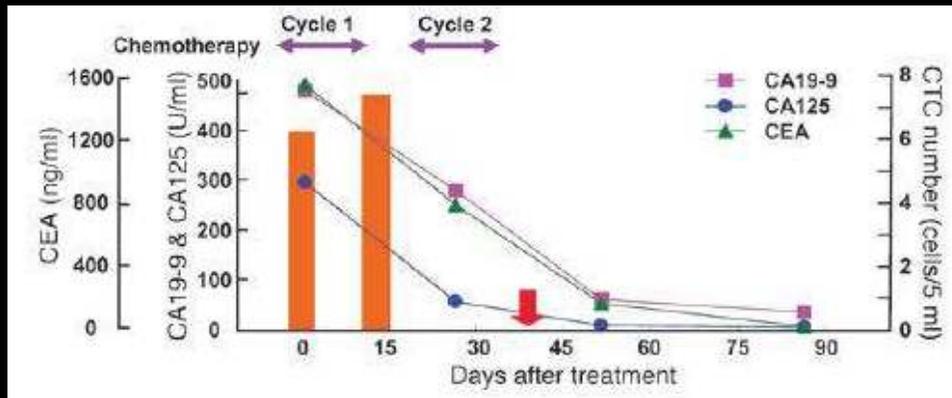
Predictive Value: OS of Patients with <5 or ≥5 CTC at Baseline (N=177)



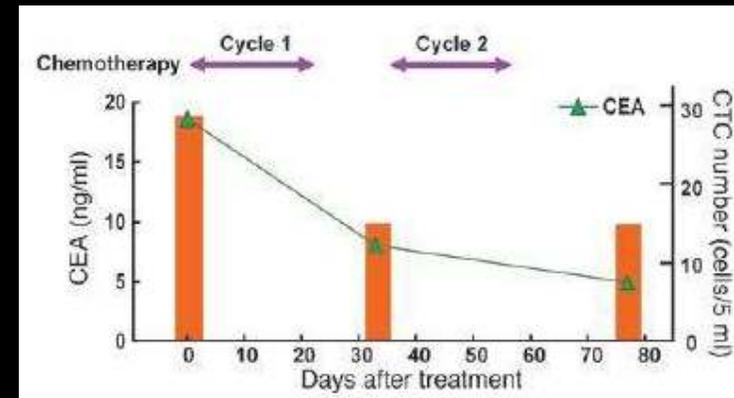
N Engl J Med 351:781, 2004

癌患者の治療前後におけるCTC数の変化

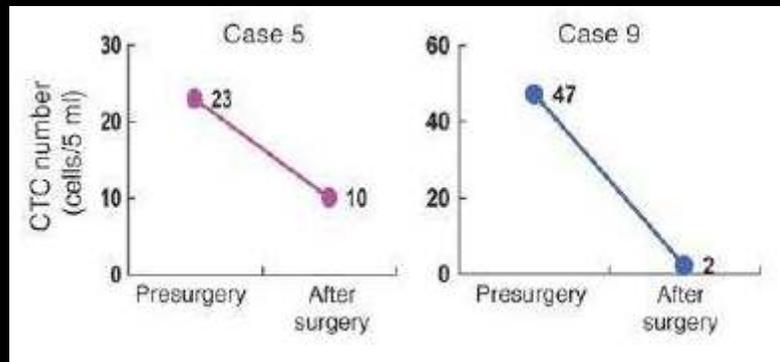
胃癌および大腸癌患者への化学療法あるいは摘出手術実施前後において、腫瘍マーカーの減少と平行してCTC数の減少が確認された



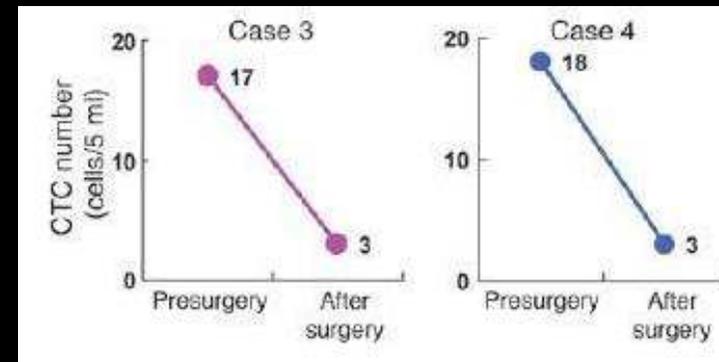
肝転移のある進行胃癌患者における化学療法前後のCTC数の変化



リンパ節に再発が認められた胃癌患者における化学療法前後のCTC数の変化



胃癌患者における手術前後のCTC数変化

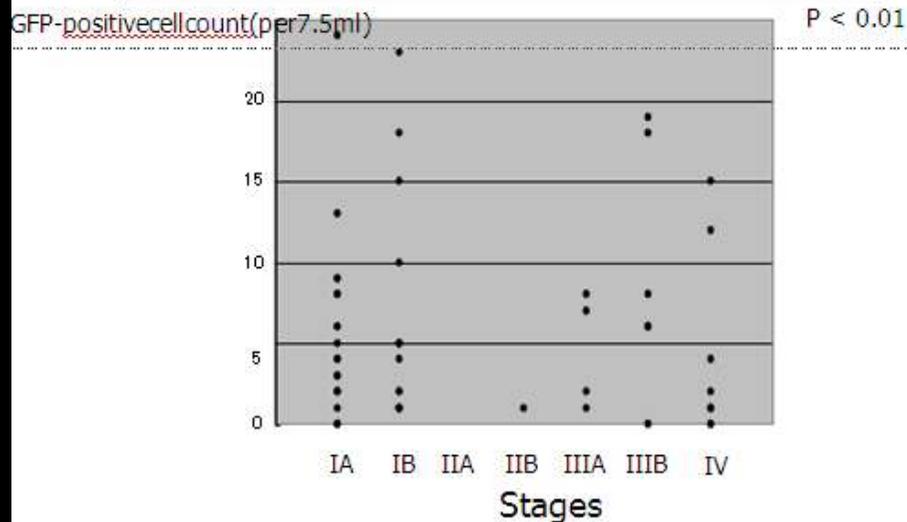


大腸癌患者における手術前後のCTC数変化

肺癌患者末梢血を用いた臨床研究

All cases (n = 58)

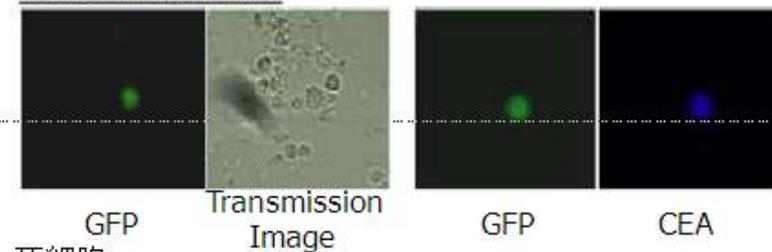
Marker	Cut-off	n	Positive rate
CEA	>5 ng/ml	58	24 (41%)
OBP-401	≧ 1 cell/7.5ml	58	51 (88%)



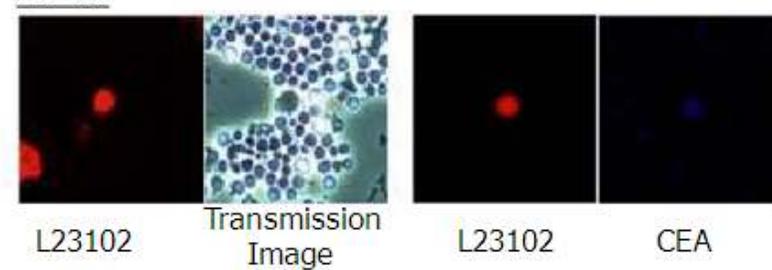
Patients with one or more GFP-positive cell were judged to be "positive."
No significant correlations among the clinical stages was observed.

肺癌患者において、TelomeScan (88%)はCEAマーカー(41%)と比較し高感度の陽性率

生きた GFP陽性細胞

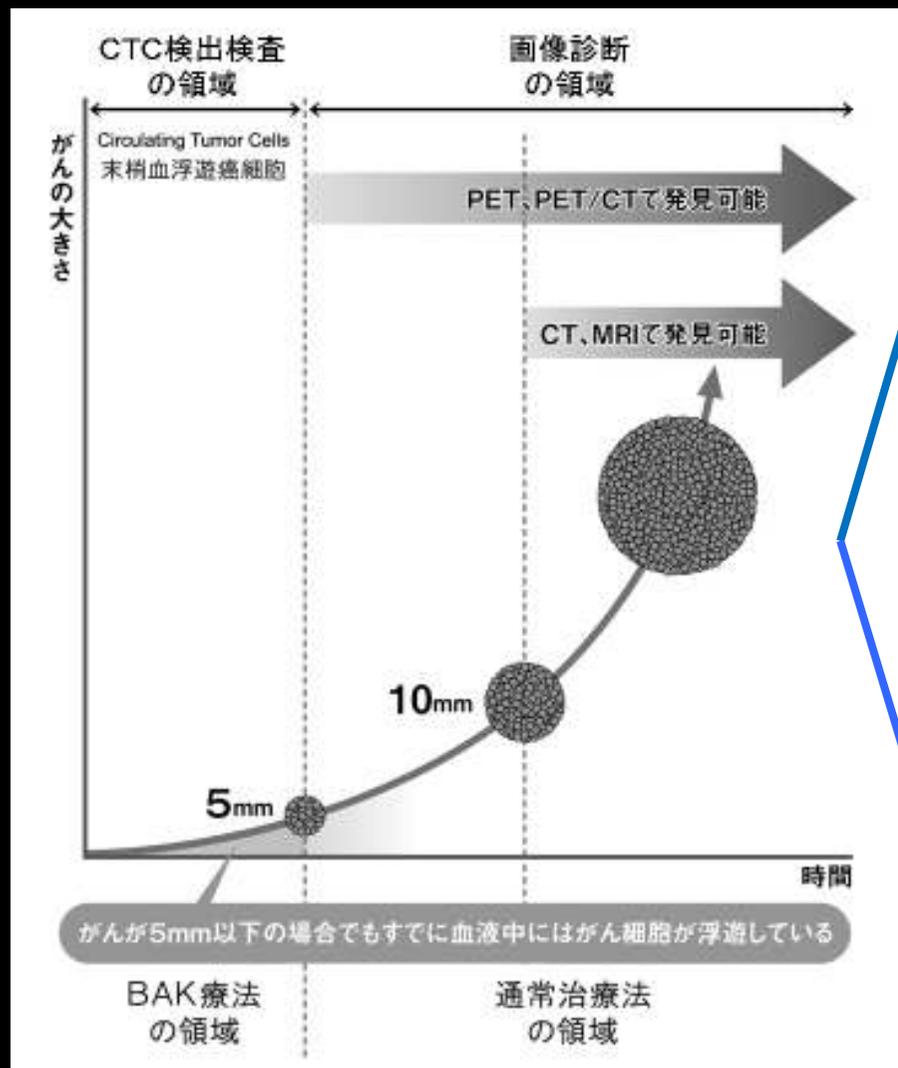


死細胞



Kitasato Univ., Circulating tumor cells in peripheral venous blood of primary lung cancer patients; detection using adenovirus GFP labeling, 101st AACR in 2010

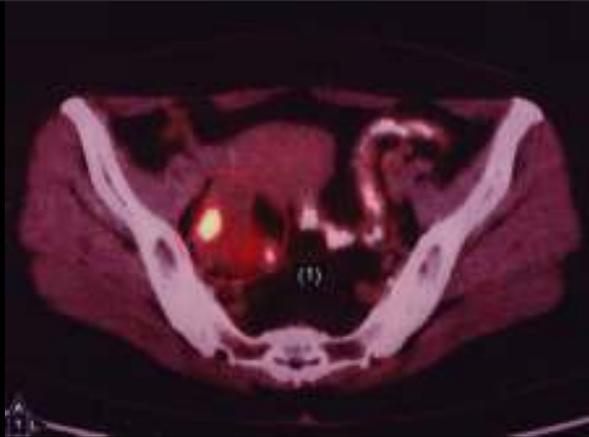
各種検査の流れイメージ図



- ①テロメスキャン(予防医療)
- ②画像診断による早期発見
- ③外科的手術
- ④術後のテロメスキャンによるスクリーニング・フォローアップ
 - 陽性かつ、画像診断で有意義な所見なし
→BAK療法等の免疫療法
 - 陽性かつ、画像診断にて所見あり
→化学療法・放射線治療等の通常治療
 - 陰性
→テロメスキャンによるフォローアップ

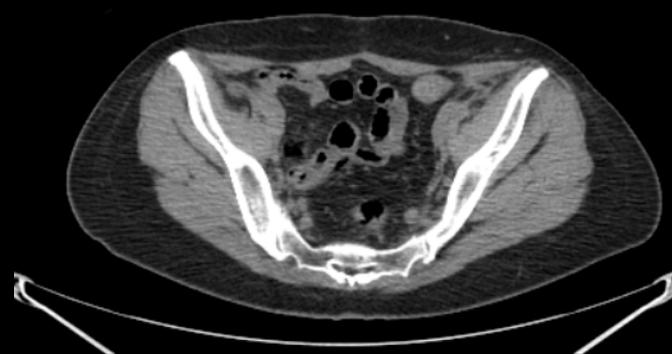
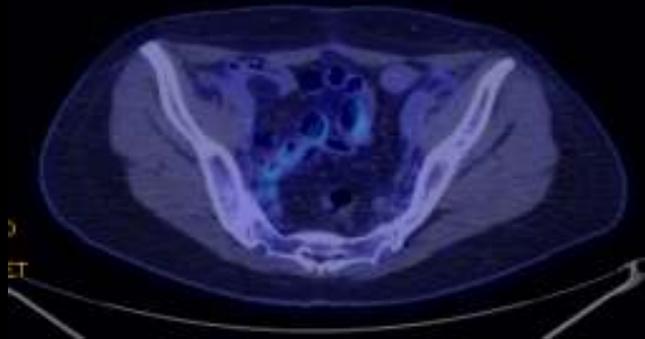
臨床情報

2011年9月に卵巣癌の診断にて手術
病理の結果はovarian serous systadenoma、Stage II cの診断
追加療法としてTaxol 210mg,CBP 400mg×6回施行
今回、セカンドオピニオンのためPET/CT、MRI、テロメスキャン施行



術前PET/CT

術後PET/CT



今回の画像診断では転移・再発を認めない。

CTC検査画像 1

GFP陽性細胞(サイトケラチン陽性/CD45陰性)

①テロメスキャン(GFP)

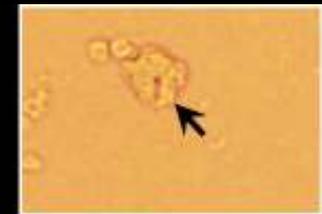
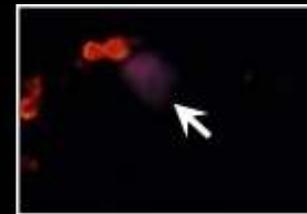
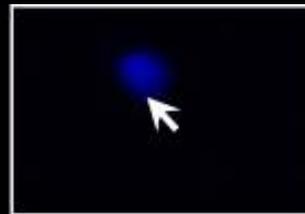
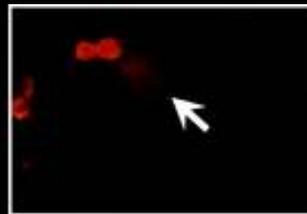
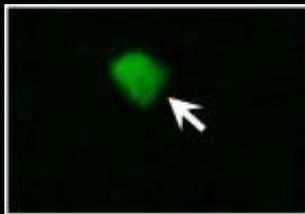
②CD45

③サイトケラチン

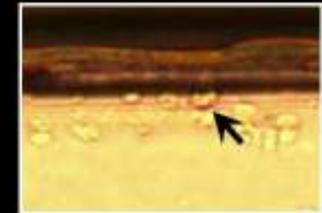
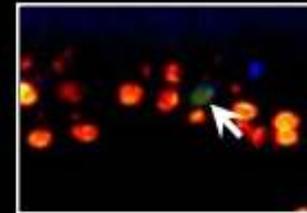
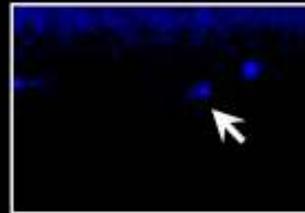
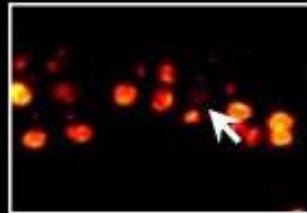
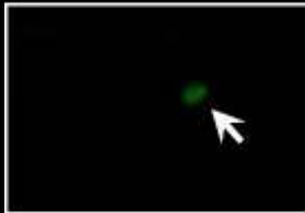
①~③の重ね合せ像

明視野像

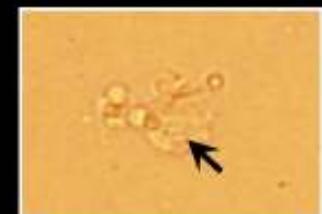
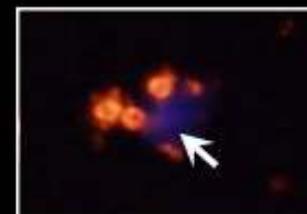
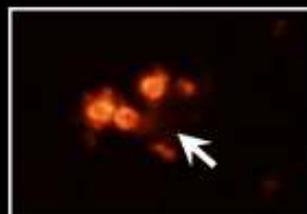
CTC #1



CTC #2



CTC #3



CTC検査画像 2

GFP陽性細胞 (サイトケラチン陽性 / CD45陰性 / 形態不明瞭)

①テロメスキャン(GFP)

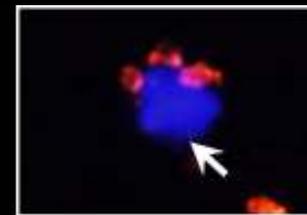
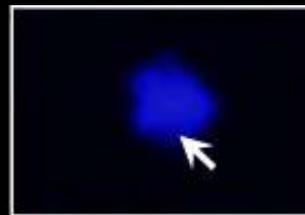
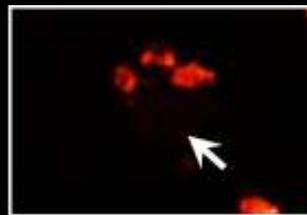
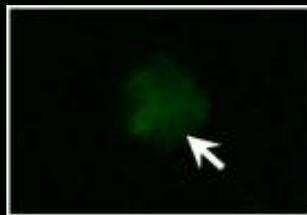
②CD45

③サイトケラチン

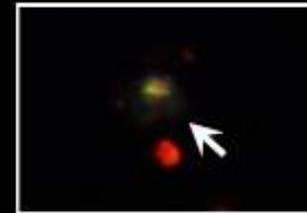
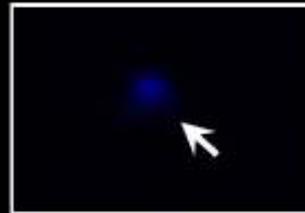
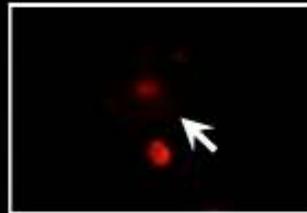
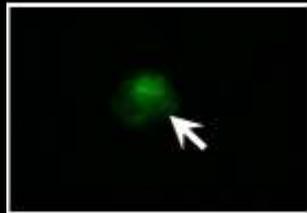
①~③の重ね合せ像

明視野像

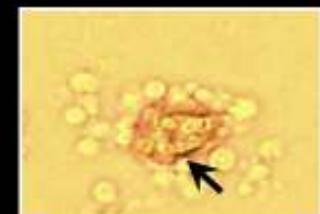
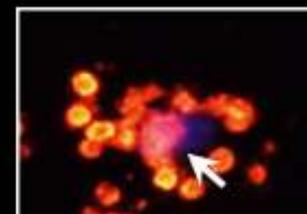
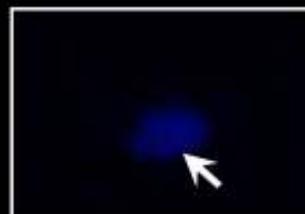
GFP陽性細胞 #1



GFP陽性細胞 #2



GFP陽性細胞 #3



CTC検査画像 3

①テロメスキャン(GFP)

②CD45

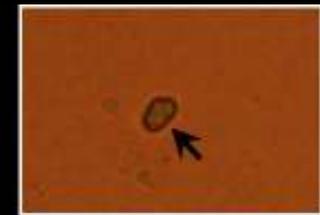
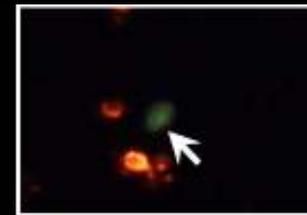
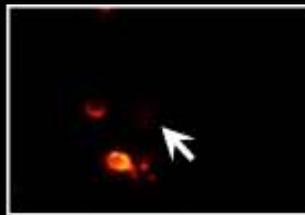
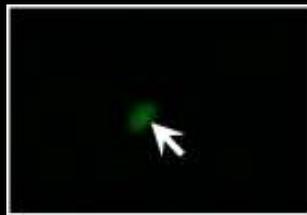
③サイトケラチン

①~③の重ね合せ像

明視野像

GFP陽性細胞(サイトケラチン陽性/CD45陰性)

CTC #1



GFP陽性細胞(サイトケラチン陽性/CD45陰性/形態不明瞭)

GFP陽性細胞 #1



画像診断では再発所見は無いが、CTC陽性の為、免疫療法の予定。



BAK療法 見えない「がん」を退治する



BAK療法

見えない「がん」を退治する

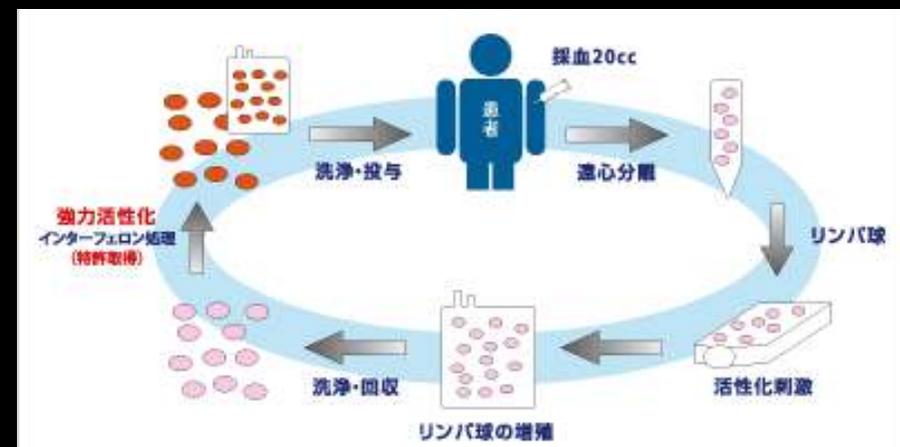


BAK療法とは・・・

正常細胞を認識してそれ以外を攻撃。
 がん治療 免疫細胞「BAK療法」では、培養する免疫細胞が正常細胞を認識し、それ以外の異常な細胞、つまり、がん細胞を分子レベルで攻撃する。
 したがって、正常細胞以外の異常な細胞(がん細胞)を攻撃するため極めて高い有効率になる。

治療方法・・・

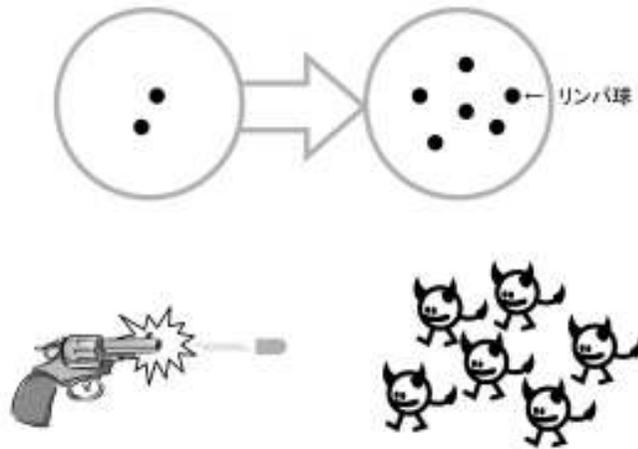
採取した血液を2週間かけて培養し免疫細胞を増殖させる。
 採血から2週間後、点滴により体内に再投与。
 入院等の必要は無く、また副作用も無いため仕事をしながらの治療が可能。



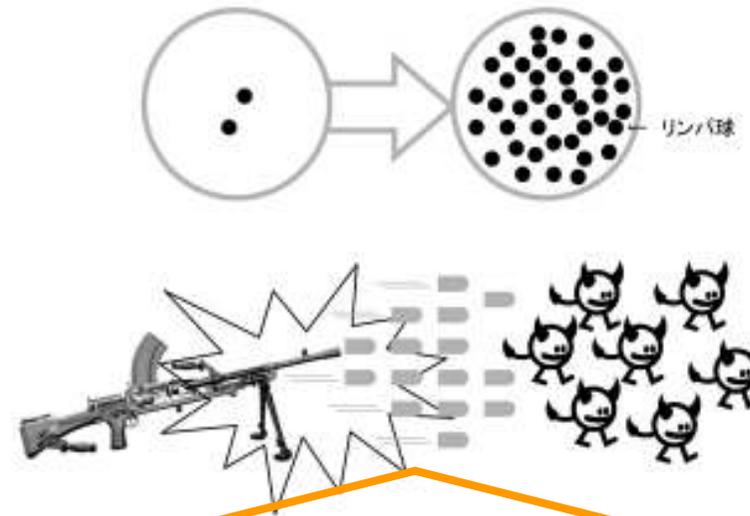
BAK療法

見えない「がん」を退治する

従来の免疫療法



BAK療法では



これまでの免疫療法は、培養で増やすことができるリンパ球が少なく、これでは悪性細胞を小さなピストルで撃つようなもの。

BAK療法では、 10^{10} 個まで免疫細胞を増やすので、まるで悪性細胞をマシンガンで撃つようなイメージ。

～臨床例～ Case 1

2012.3

胃癌術後

Aorta周囲へリンパ節転移

ステージIV

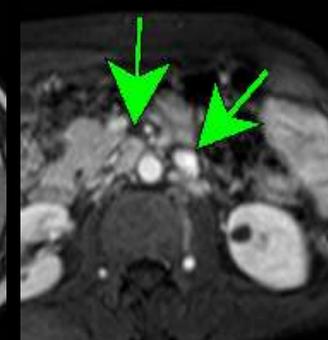
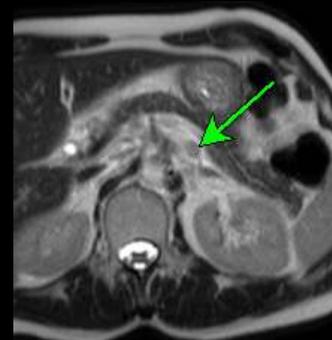
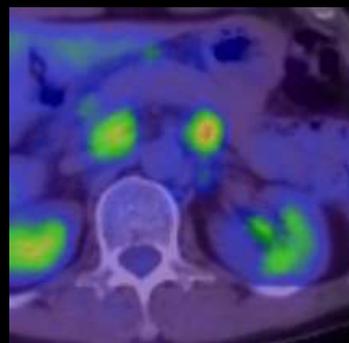
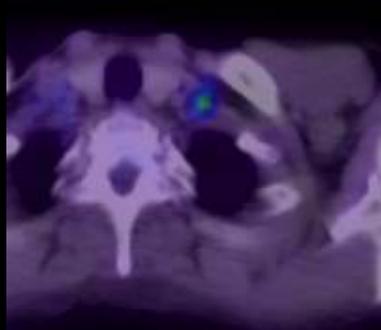
現在TS-1、CDDP療法施行

リンパ節の縮小

CA72-4軽度高値(90)

化学療法開始

BAK療法開始

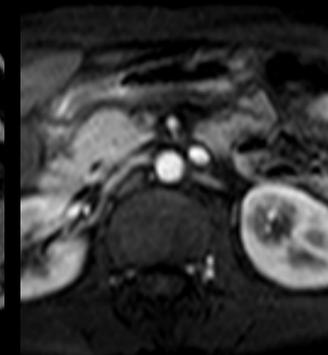
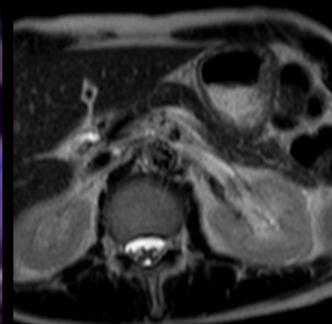
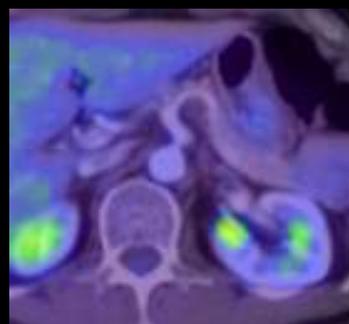
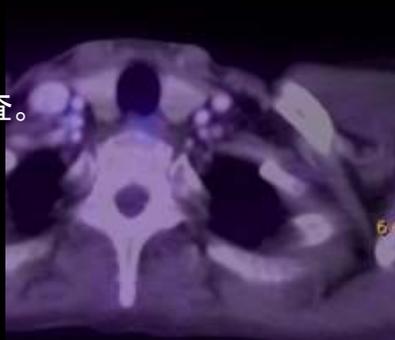


2012.5

BAK療法

治療効果判定のPET/CT検査。

CR。



α 1-酸性糖蛋白値

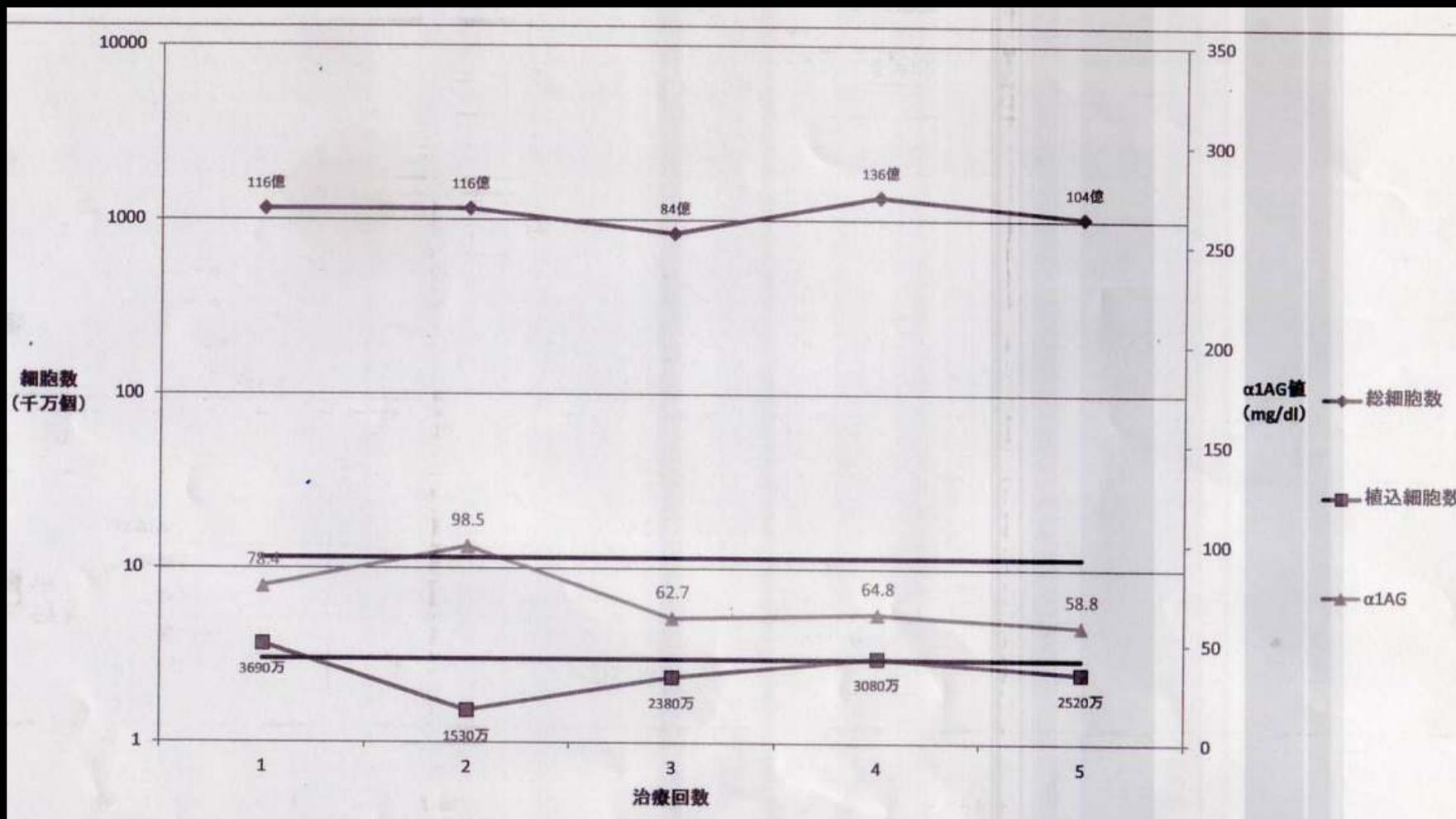
2012.3.13 **78.4**

2012.4.7 **98.5**

2012.4.24 **62.7**

2012.5.16 **64.8**

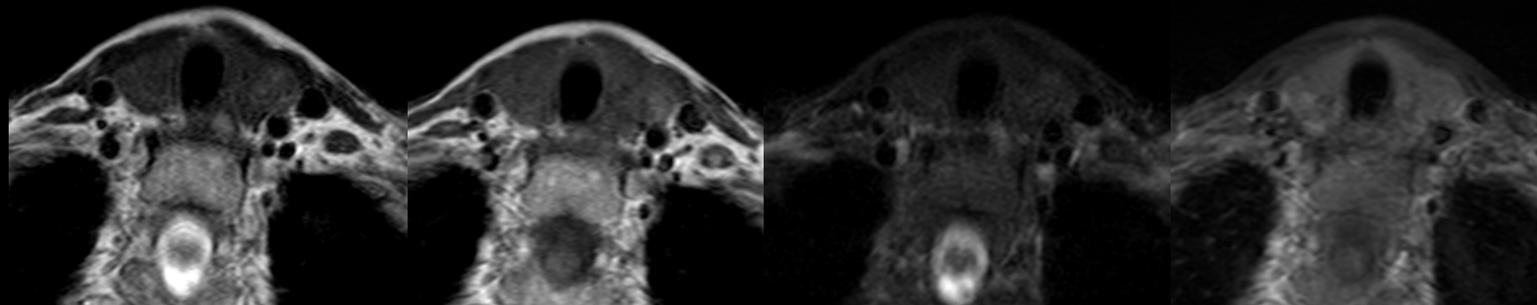
～臨床例～ Case 1 治療経過グラフ



～臨床例～
Case 2 MRI

2011.7

濾胞腺癌の診断
BAK療法開始



T1w

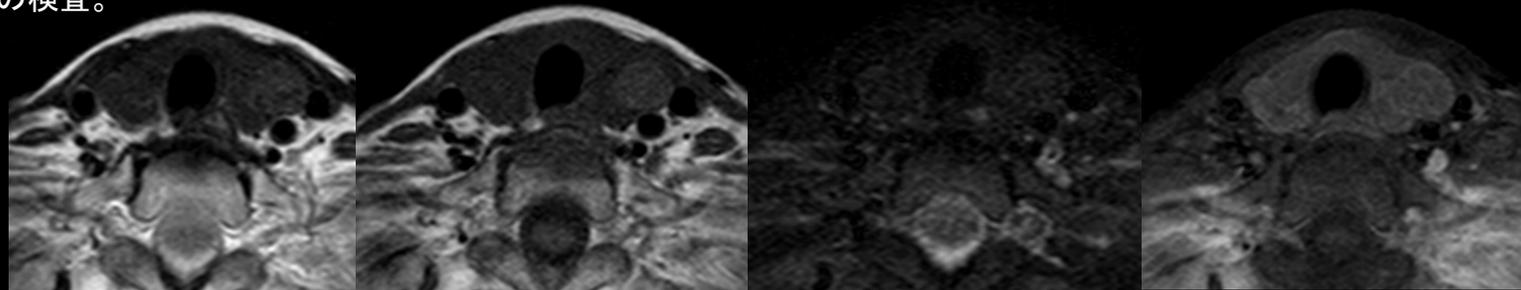
T2w

STIR

CE

2012.6

BAK療法
治療効果判定のための検査。



T1w

T2w

STIR

CE

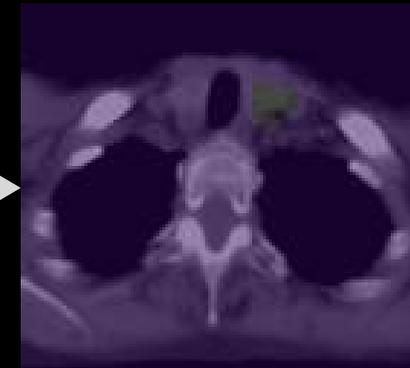
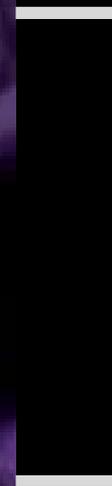
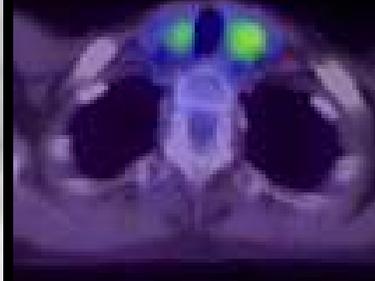
～臨床例～
Case 2 PET/CT

2011.7

PET検査にて甲状腺に集積を認める
甲状腺癌疑いにて生検
濾胞腺癌の診断
BAK療法開始



Max: 2.8 SUV
Mean: 2.0 SUV



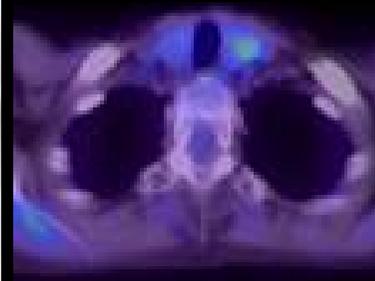
Subtraction

2012.6

BAK療法
治療効果判定のPET/CT検査。
集積の低下を認める



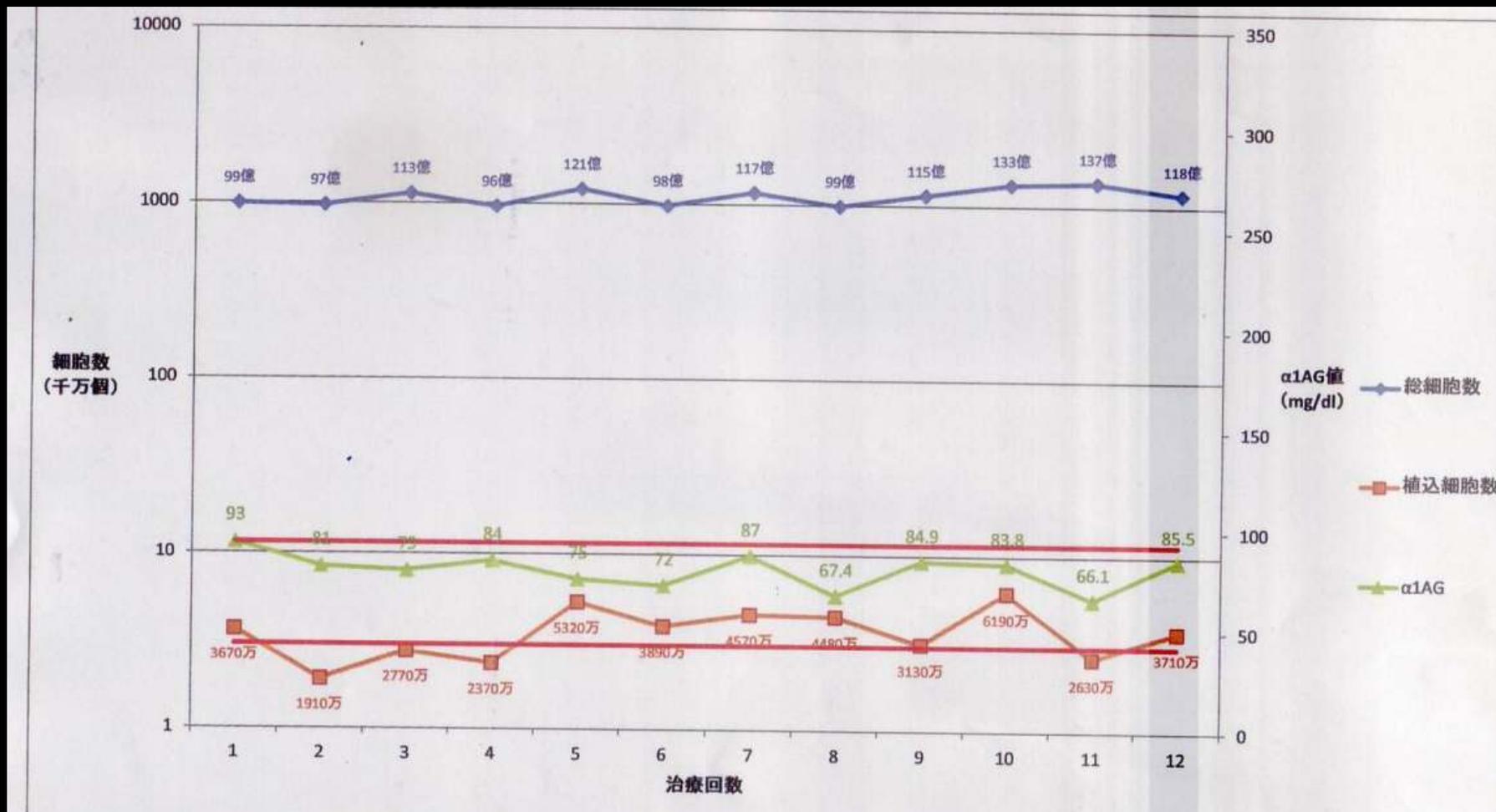
Max: 2.0 SUV
Mean: 1.6 SUV



α1-酸性糖蛋白値

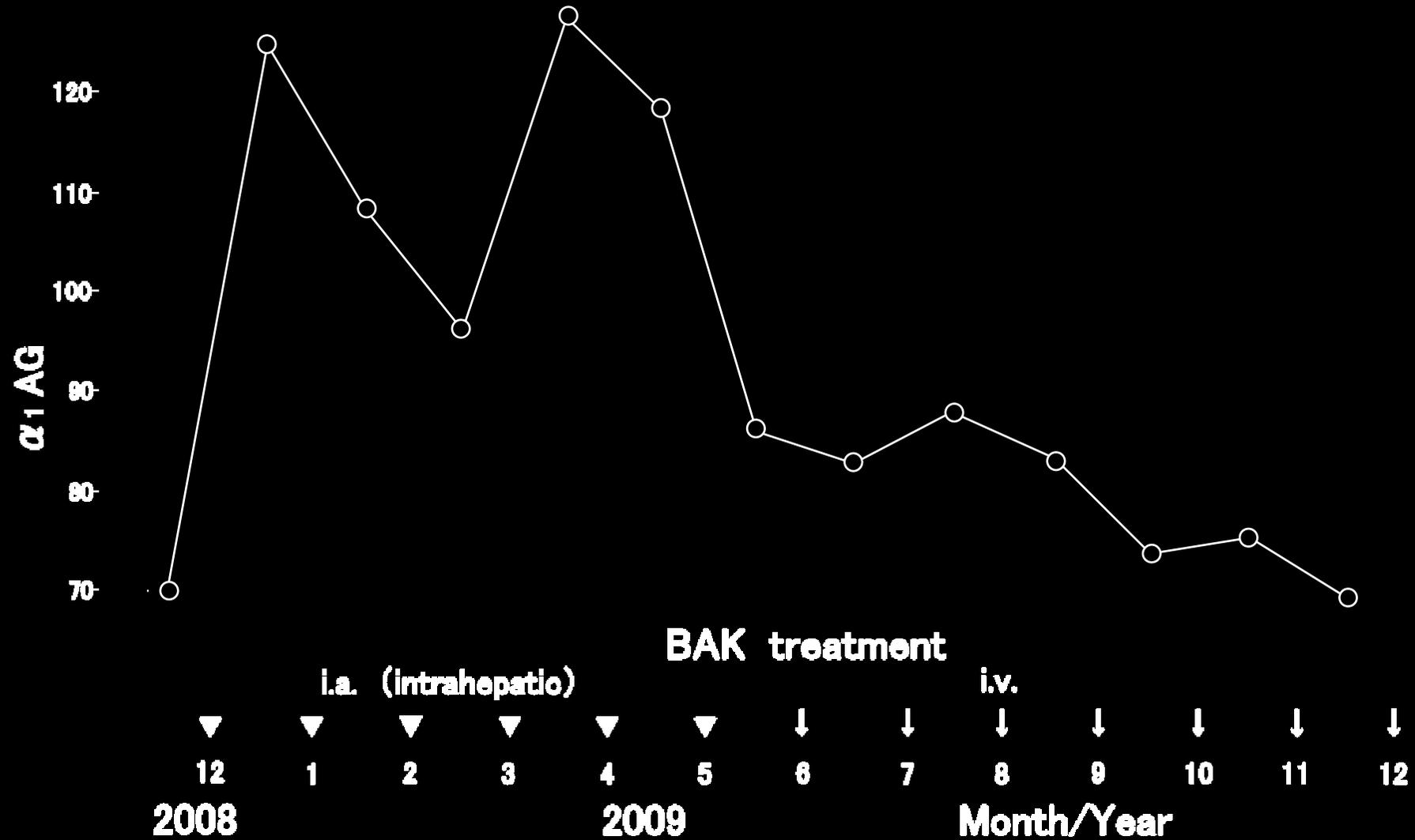
2011.12 80.9 2012.1 83.6 2012.2 71.9 2012.3 67.4 2012.4 83.8 2012.5 66.1

～臨床例～ Case 2 治療経過グラフ



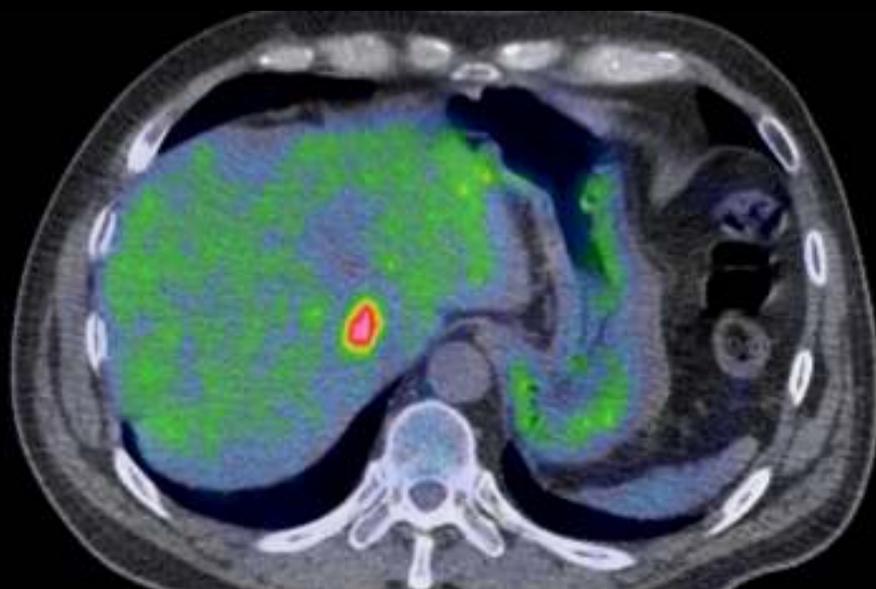
～臨床例～
Case 3

Present illness : rectum cancer , postoperative metastasis of liver

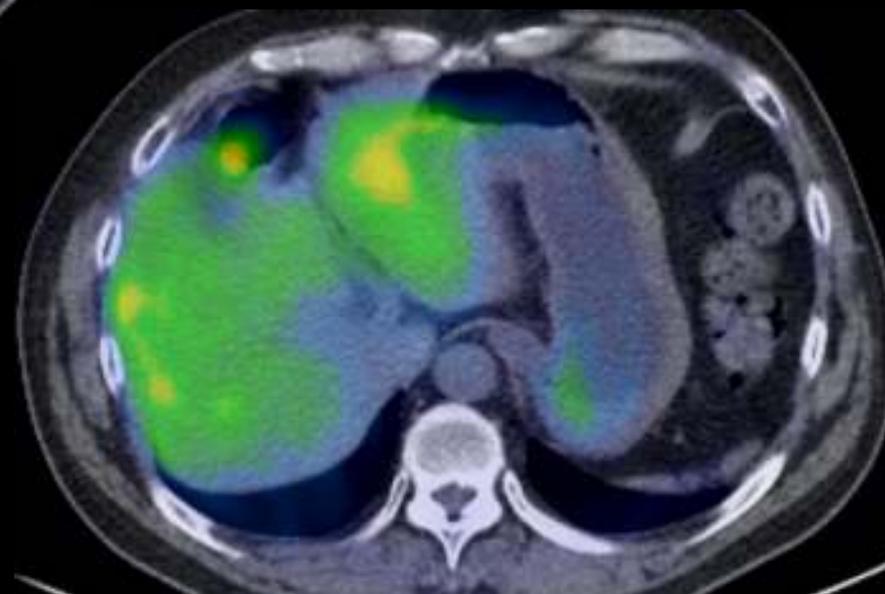


~臨床例~
Case 3

Present illness : rectum cancer , postoperative metastasis of liver



2008/7/24



2011/1/26

～臨床例～ Case 4 食道癌術後



2011.7

PET検査にて下部食道に
集積を認める
SUV=6.0
リンパ節転移疑い
食道癌の診断

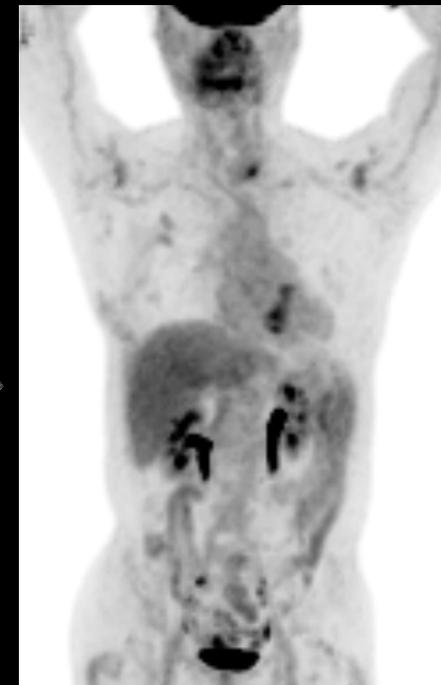
化学療法
放射線治療
実施



2011.11

PET検査にて下部食道に
集積を認める
SUV=5.5
PR診断

2012.4
食道切除
BAK療法開始

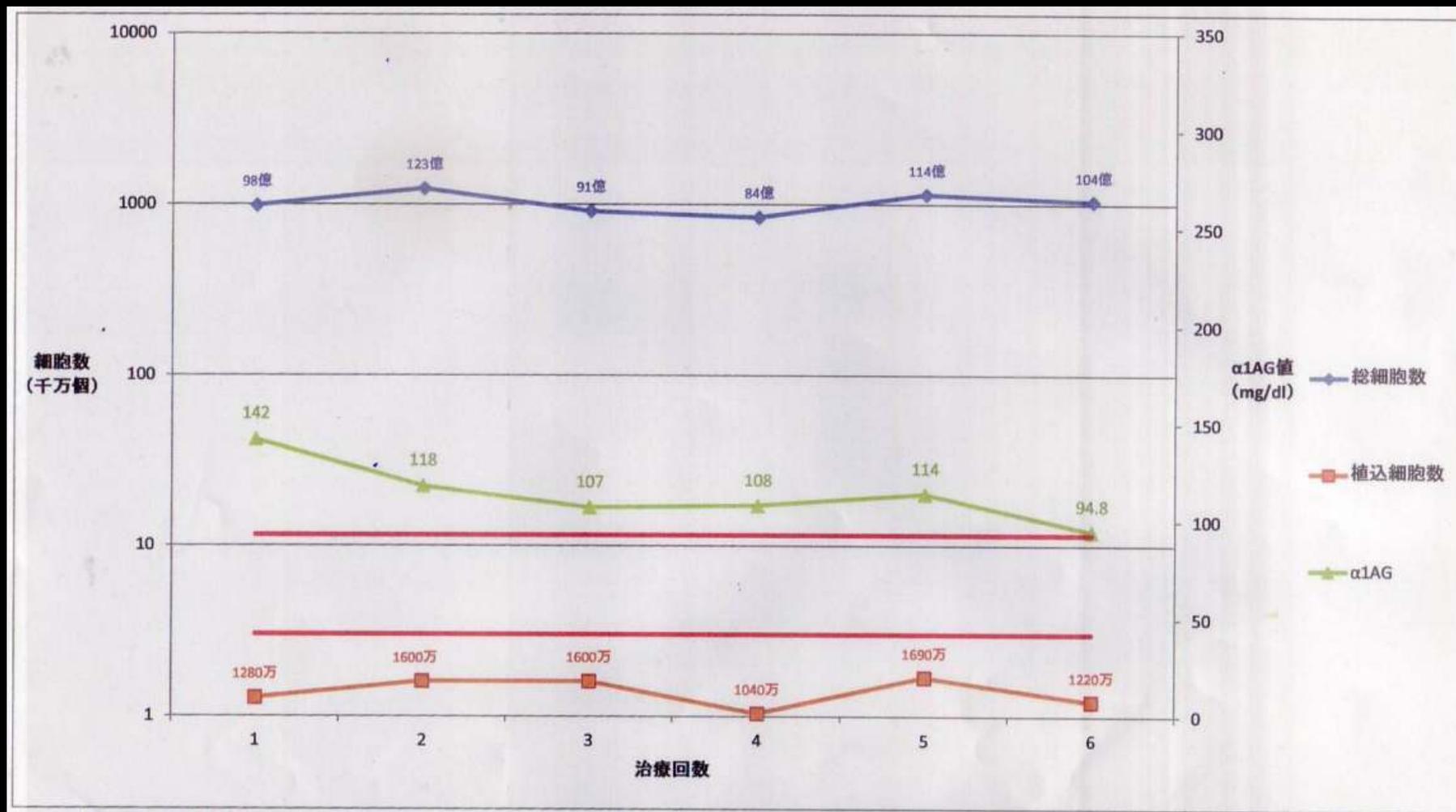


2012.6

PET検査にて左鎖骨上窩
に集積を認めるが、頸部食
道～胃吻合部のペッツに
一致する。
切除術に伴う術後性変化、
または炎症疑いの診断

～臨床例～

Case 4 食道癌術後 治療経過グラフ



3D Tomosynthesis マンモグラフィ装置



3D Tomosynthesis マンモグラフィ装置



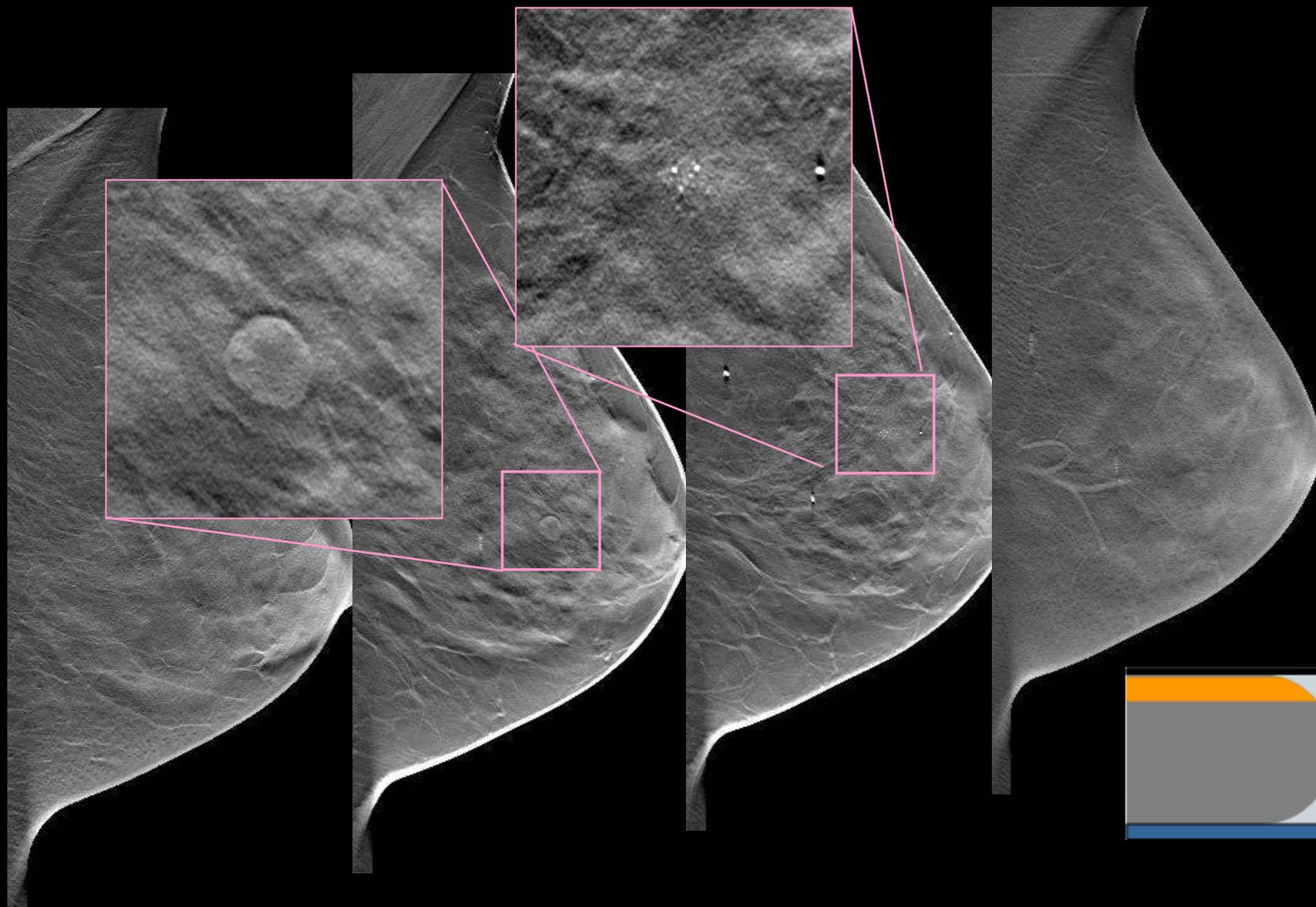
両方向振り角 $\pm 25^\circ$

25 ばく射

撮影時間 < 25 秒

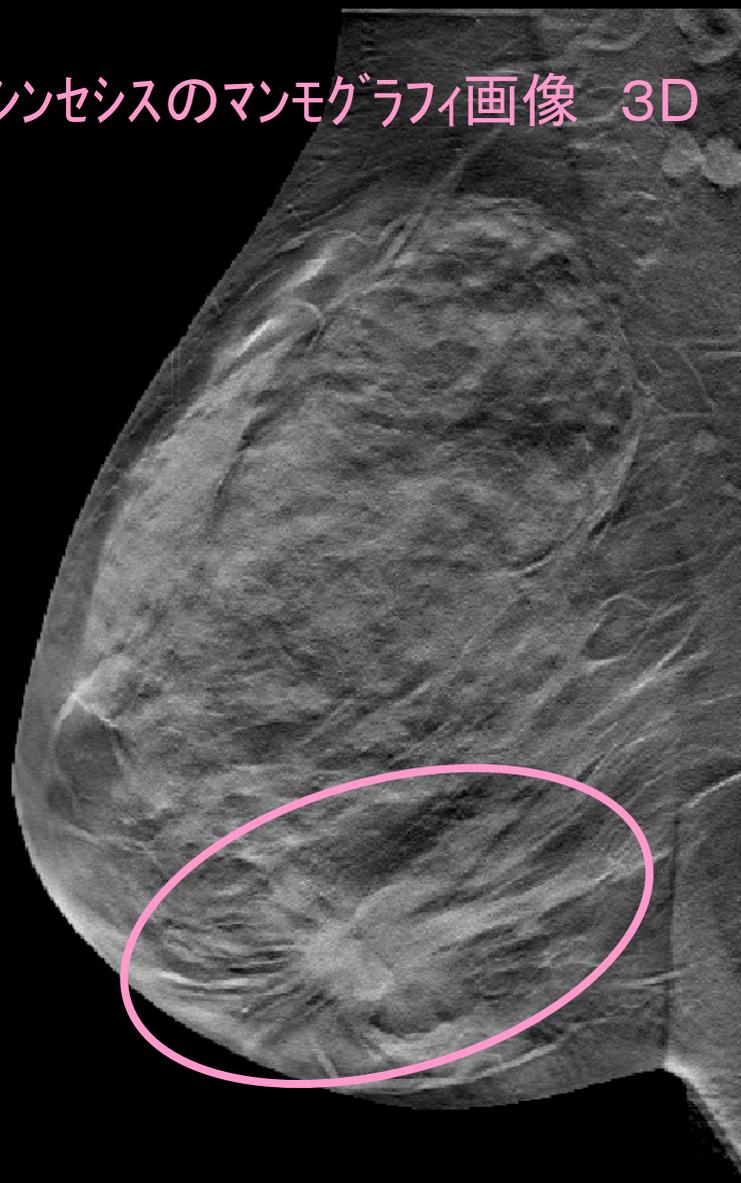
MLO, CC 撮影可能

3D Tomosynthesis マンモグラフィ装置

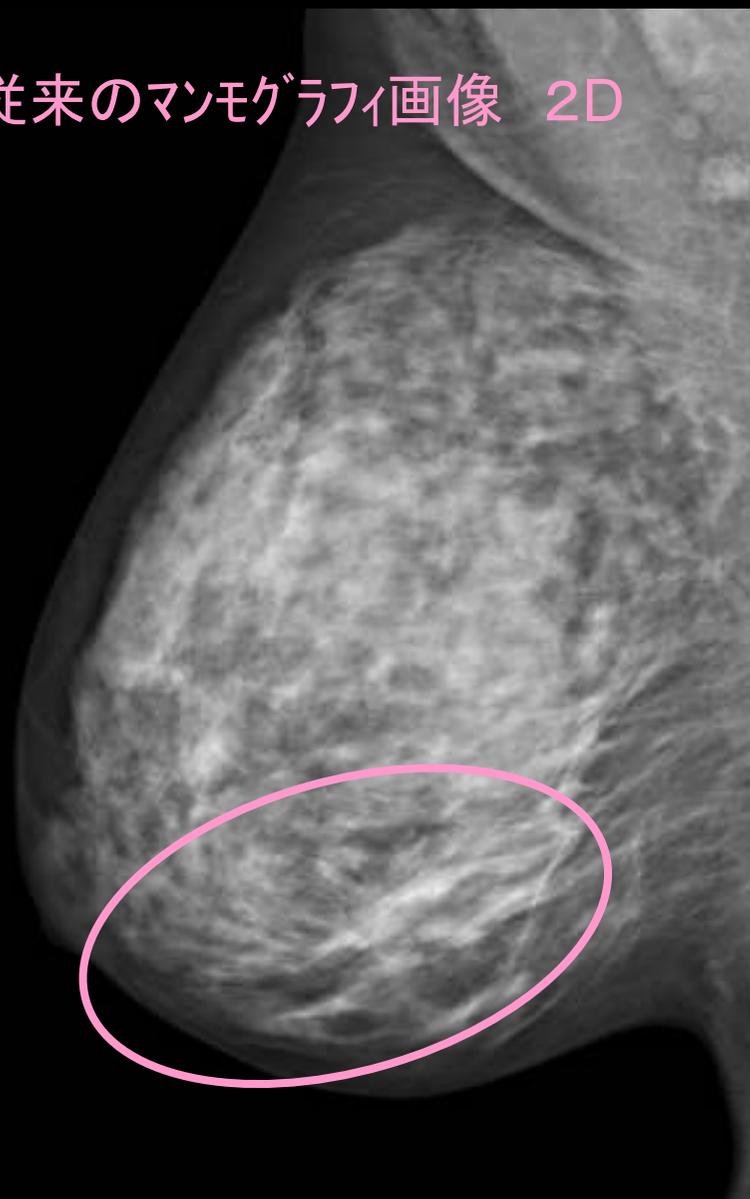


3D Tomosynthesis マンモグラフィ装置

トモシンセシスのマンモグラフィ画像 3D



従来のマンモグラフィ画像 2D



Parametric Map

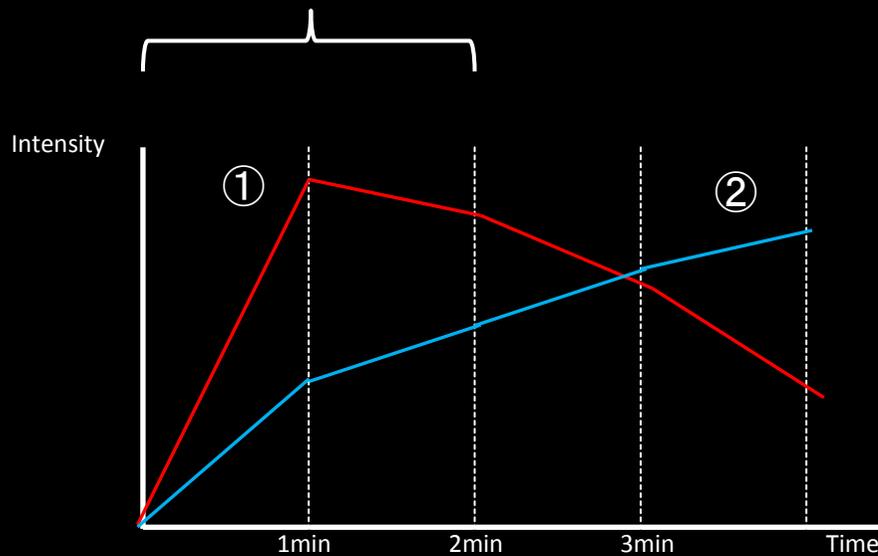
Dynamic MRIを撮影した際の、Voxelごとの造影剤の取り込み具合を
カラーマップで表示した画像



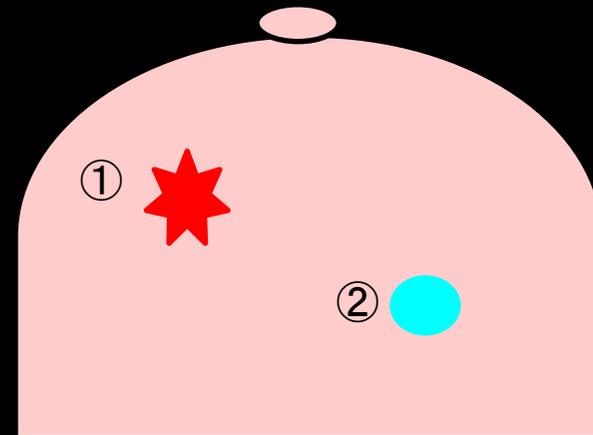
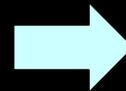
従来のDynamic Curveに比べ、腫瘍内の造影剤分布が細かく観察できる

0min~2minが...

- ① Wash Outパターン(悪性疑い) ... 赤
- ② 漸増パターン(良性疑い) ... 青



Time Intensity Curve



Parametric Map

① 石灰化症例
レディースブックにて来院

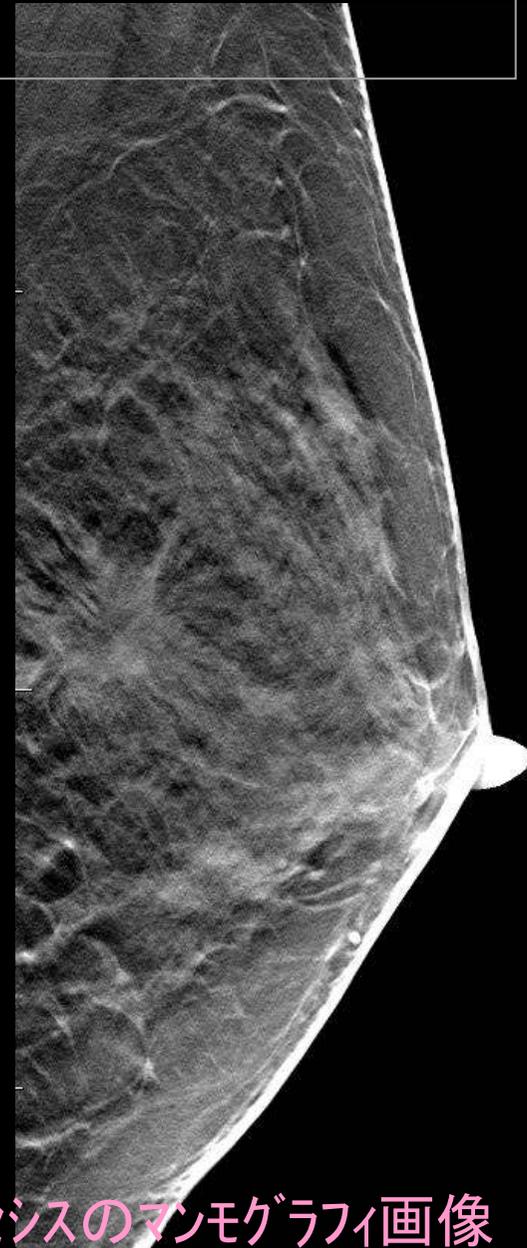
従来のマンモグラフィ画像 2D

トモシンセシスのマンモグラフィ画像 3D

② 乳癌症例
レディースブックにて来院

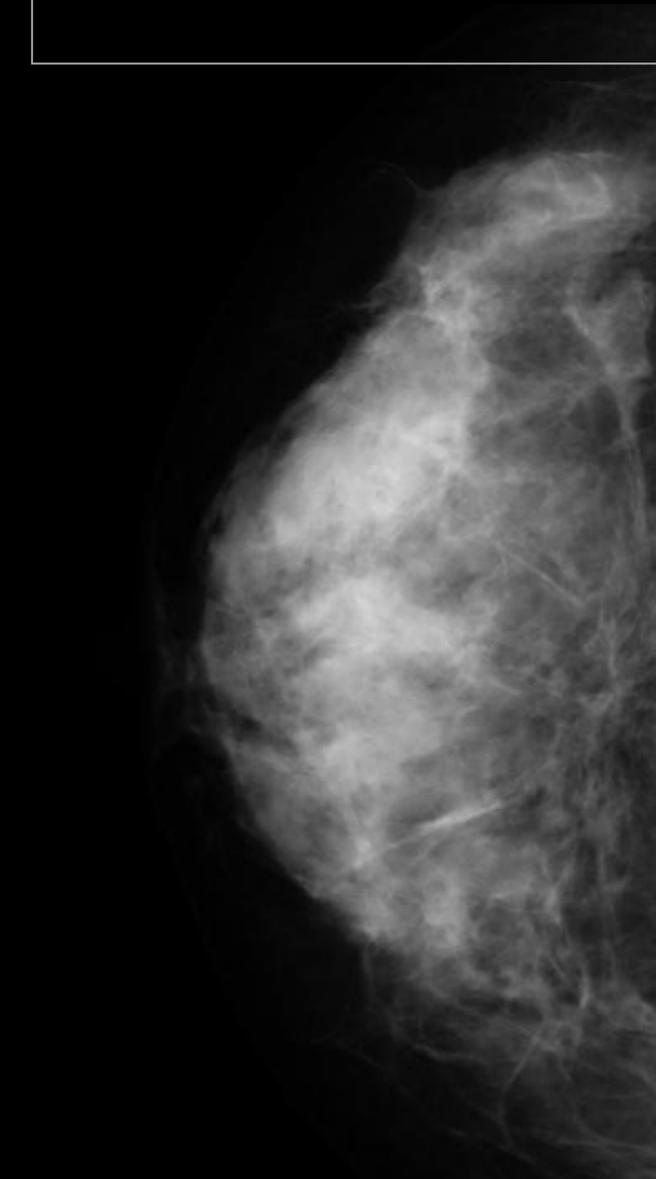


従来のマンモグラフィ画像 2D

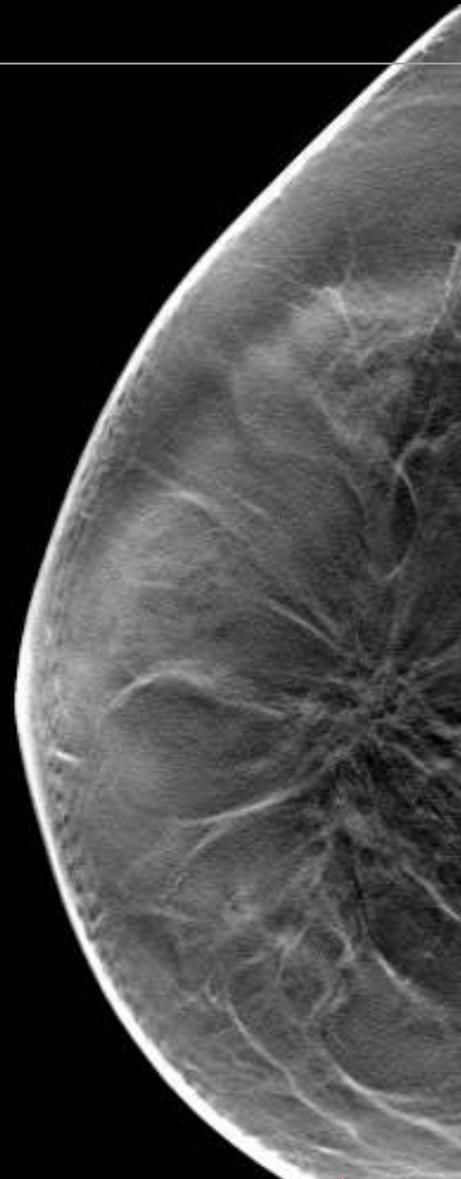


トモシンセシスのマンモグラフィ画像 3D

③ Radial scar症例(CC画像)



従来のマンモグラフィ画像 2D

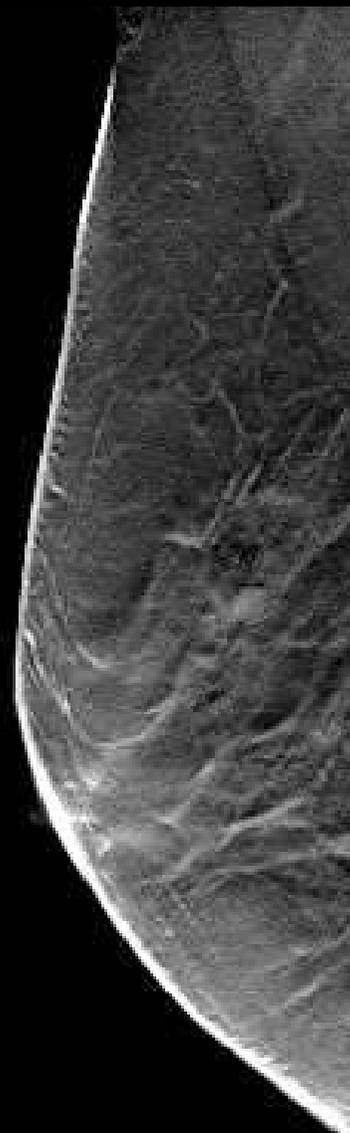


トモシンセシスのマンモグラフィ画像 3D

④ MMGではみつからずTOMO・MRで病変が見つかった症例

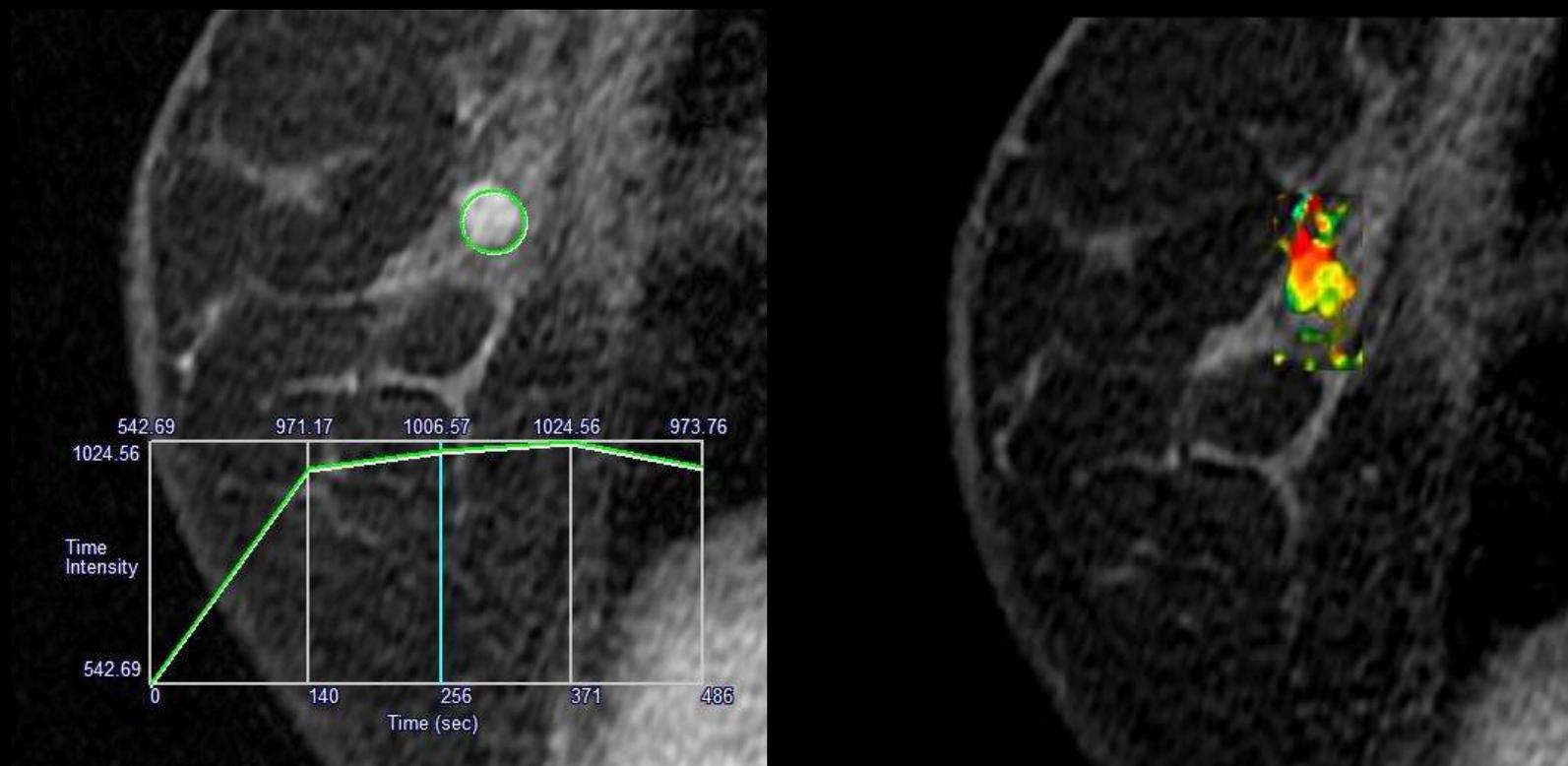


従来のマンモグラフィ画像 2D



トモシンセシスのマンモグラフィ画像 3D

④ MMGではみつからずTOMO・MRで病変がみつかった症例



MR所見：右A領域の硬癌

右乳房部分切除術＋センチネルリンパ節生検(陰性)

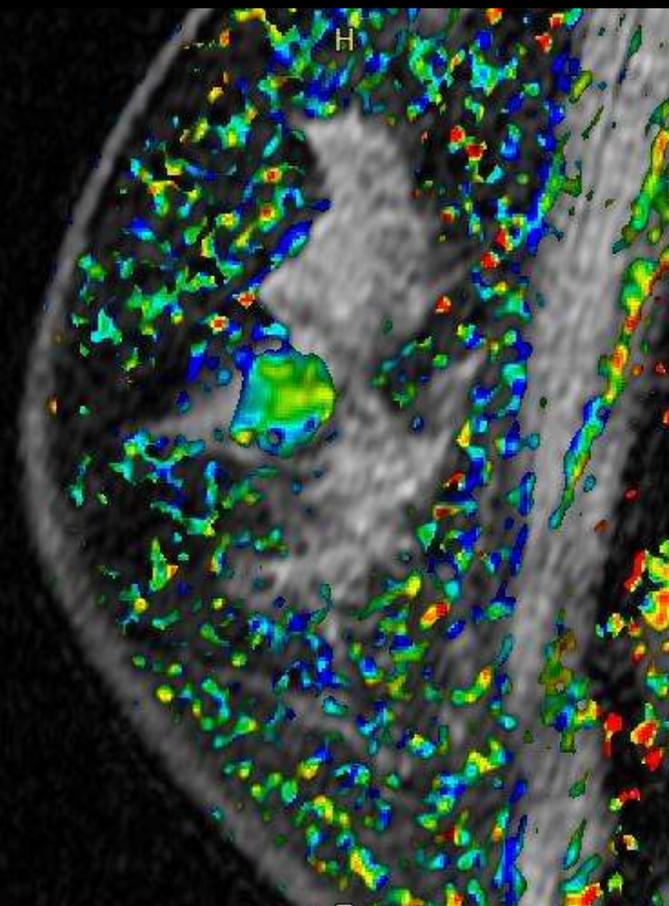
病理結果：硬癌

T1(8×6mm) N0(SLN 0/1) M0 stage I

ER4＋PgR6＋HER2 1＋

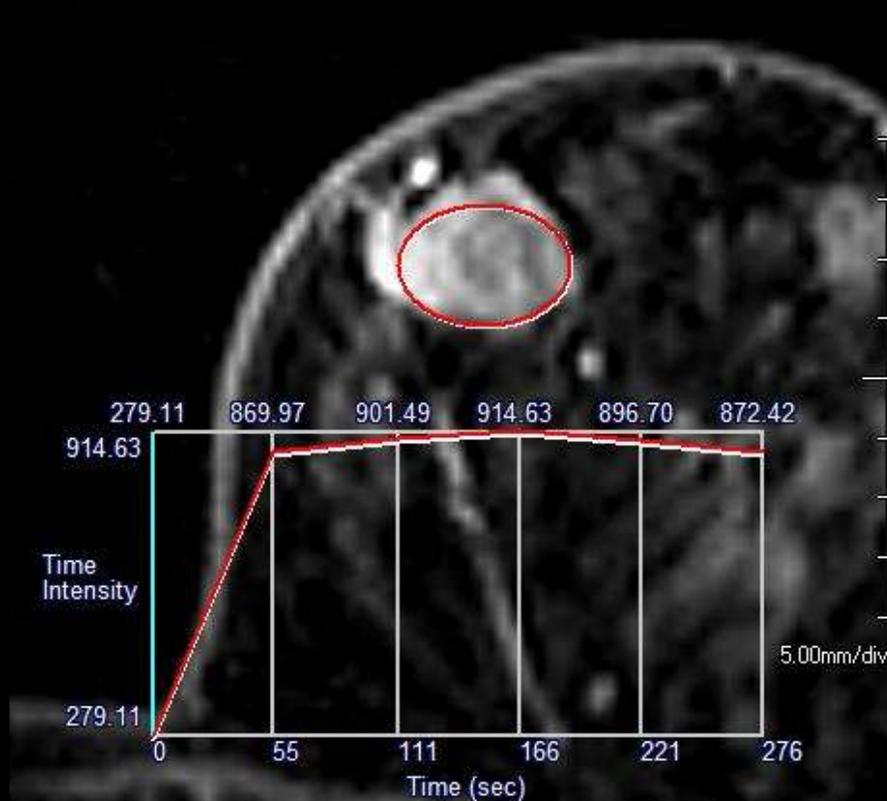
Ki67index 5%

③検査依頼症例



Breast MRI (51歳女性 乳癌①)

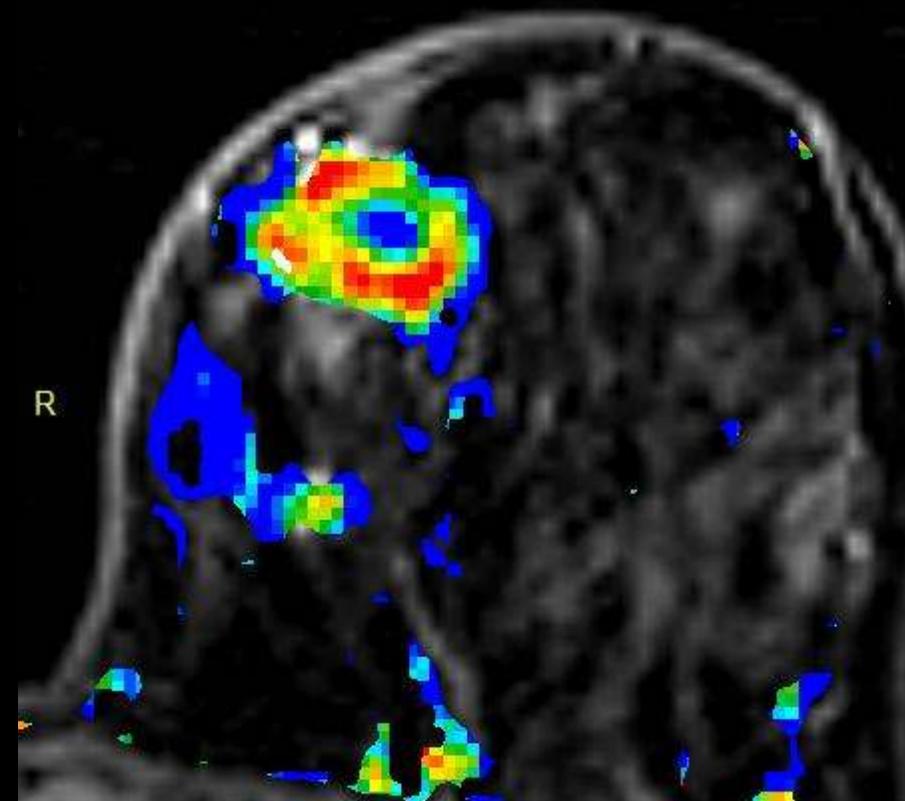
(左乳房B領域)



従来

(Time Intensity Curve)

ROI内の造影剤取り込み方を平均化していたため、ROIの設定方法により傾きが変化

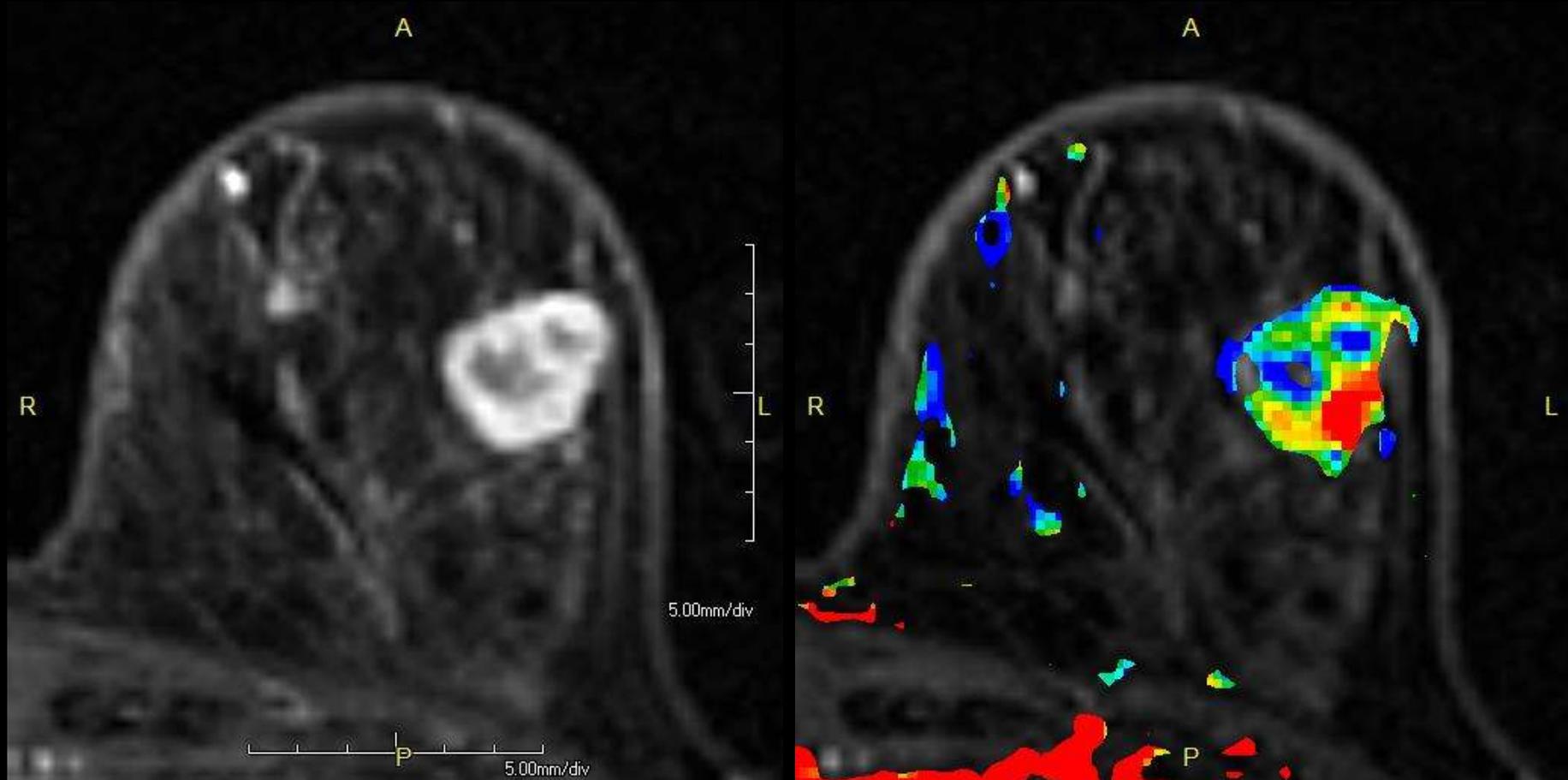


Parametric Map

Voxel毎の造影剤取り込み方が表示され、腫瘍内の造影剤の分布がわかる

Breast MRI (同一患者 乳癌②)

(左乳房D領域)



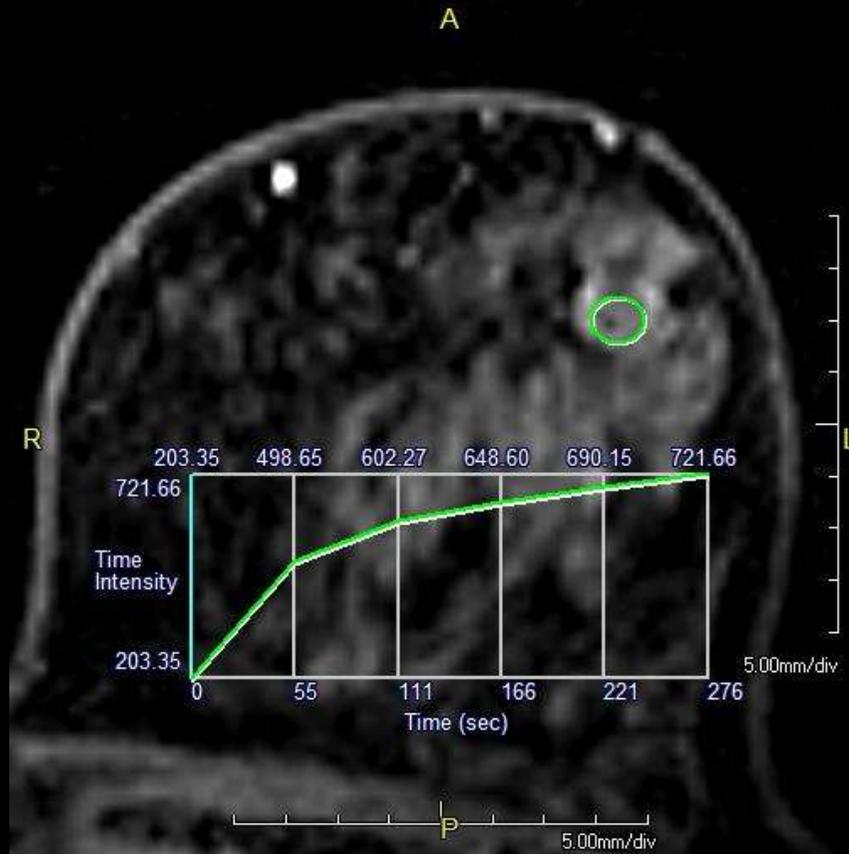
従来

Parametric Map

Parametric Mapを作成することで、腫瘍内部の核の部分判別できる

Breast MRI (同一患者 線維腺腫)

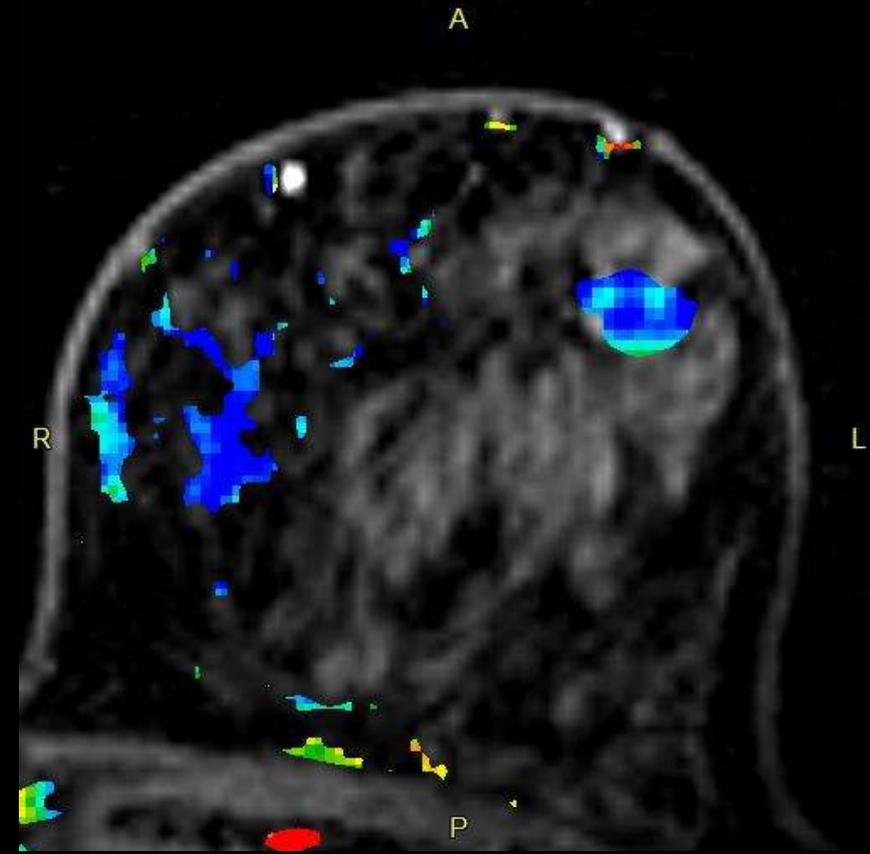
(左乳房C領域)



従来

(Time Intensity Curve)

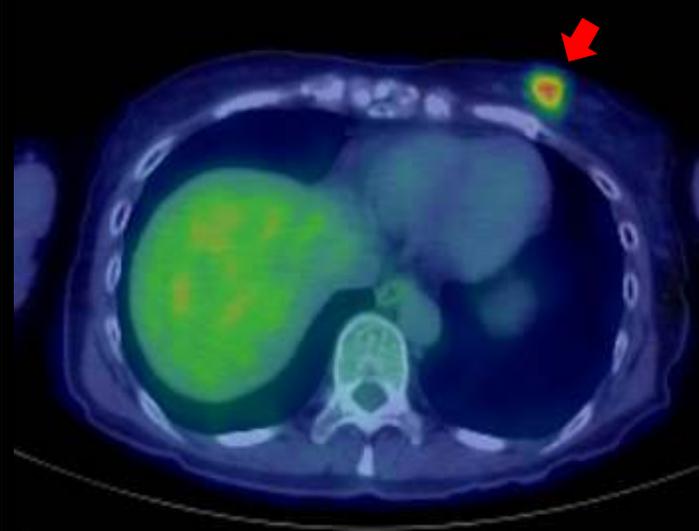
漸増パターンを示しており、良性の線維腺腫と診断できる



Parametric Map

Parametric Mapでは青く表示され、良性であることがわかる

PET-CT



TRA



SAG

左乳房B・D領域にFDG集積

Early:2.4 → Delay:3.0

診断

左乳癌

T4bN0M0:stage - IIBA

徹底的な予防医療の実践
(自分の身は自分で守る)

民間医療保険の活用

メディカルツーリズムで
海外医療機関とのネットワークを実践

現在のリスクと将来のリスク その対策

「現在」の
健康リスクを守る

高精度な
画像診断による
定期的な健康管理

「いつまでも健康に」
を実現

「将来」の
健康リスクを守る

免疫細胞療法
(BAK療法)
&
循環がん細胞検出
(テロメスキャン)

最良の医療は
皆さんのすぐそばに
あります

予防医療は コストパフォーマンスが高い

がん「早期」と「後期」の治療費の比較

早期

がんの種類	ステージ	治療費総額
胃がん	I期	約80万～約160万円
非小細胞肺癌	0期	約115万～約150万円
乳がん	0期	約75万～約110万円

後期

がんの種類	ステージ	治療費総額
胃がん	Ⅲ期	約180万～約290万円
非小細胞肺癌	Ⅲ期	約180万～約280万円
乳がん	Ⅲb期	約450万～約750万円

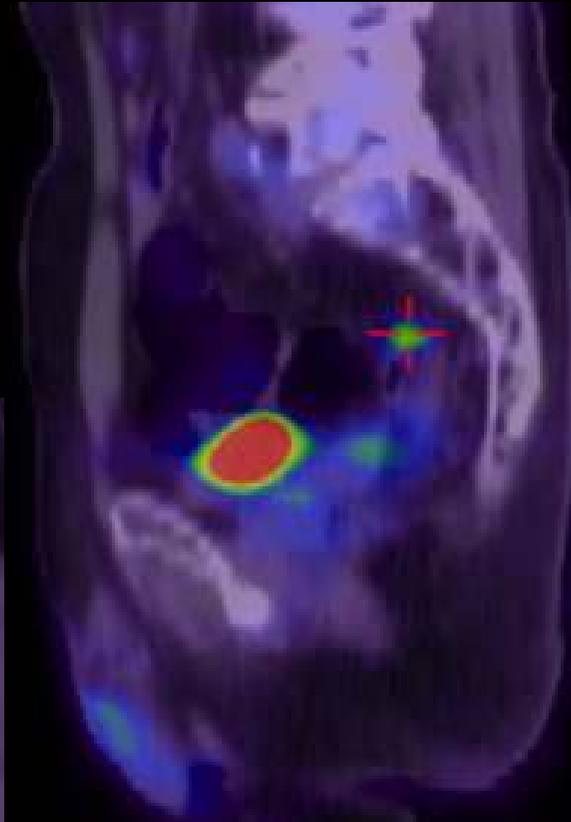
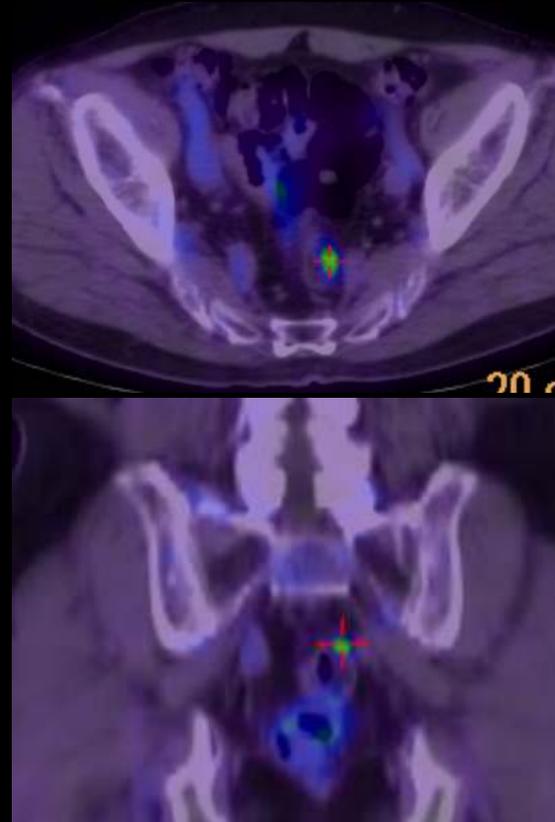
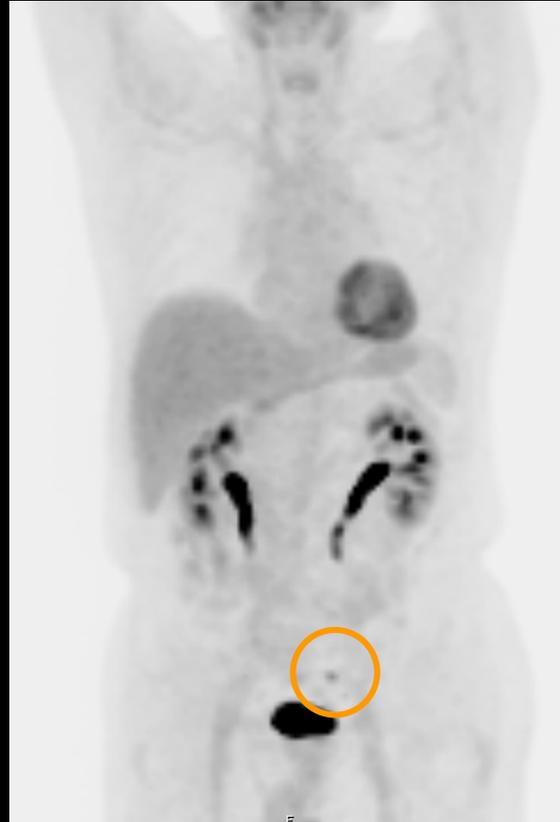
※治療費は5年間治療におけるおおまかな数字です。がん治療費.comより引用。

病気が進行してから発見した場合、治療が可能であっても、その後の長い闘病生活や活動の幅の制限が生じる

→金額に換算できない大きな負荷

**結局、
「予防医療にコストを
かける」という選択肢が
もっとも合理的**





検診でのPET検査受診時に、直腸に軽度の薬剤の集積が認められたため、ポリープの可能性が示唆され、大腸内視鏡検査で精密検査に至る。その結果、ようやく6~10mmという小さなポリープを発見。ポリープを切除し組織検査の結果は「悪性」。がんになる前に早期発見し、治療に至る事ができた好例。

徹底的な予防医療の実践
(自分の身は自分で守る)

民間医療保険の活用

メディカルツーリズムで
海外医療機関とのネットワークを実践

「生命保険で自分を守る！」

セカンドオピニオンサービス等、商品内容の多様化



徹底的な予防医療の実践
(自分の身は自分で守る)

民間医療保険の活用

メディカルツーリズムで
海外医療機関とのネットワークを実践



海外には日本では受けられない高度な医療技術やサービスが多数あります。国内だけでなく海外での治療も視野に。

ご静聴ありがとうございました。

佐藤 俊彦