



■ハイライト

- ・ベバシズマブによる血栓リスクの増大
- ・米国成人の喫煙者は減少しているが、禁煙を試みる喫煙者も減少している
- ・PAX2 は乳癌においてタモキシフェンの効果を仲介する
- ・HPV ワクチン導入に先立ち子宮頸癌罹患状況を評価

■FDA 最新情報

「低悪性度非ホジキンリンパ腫の新たな選択薬が承認」

■特別レポート

「癌ゲノムの塩基配列決定から非常に珍しい変異が判明」

■注目の臨床試験

「進行性甲状腺癌に対する新薬」

ハイライト

◆ベバシズマブによる血栓リスクの増大

腫瘍の血管新生阻害剤として FDA が最初に承認した薬剤ベバシズマブ(アバステン)は癌患者の静脈血栓塞栓症(VTE)のリスクを著しく増大すると米国医師会誌(JAMA)11月19日号に掲載された。

2003年以降に公表された15件のランダム化試験における8,000人近い様々な進行固形腫瘍患者の統合結果から、ベバシズマブ投与患者は、投与していない患者と比べて、VTEを発症する可能性が33%高いことが明らかになった。ベバシズマブ投与患者のVTE発症率は、すべてのグレードについては11.9%、悪性度の高いグレードについては6.3%であった。ベバシズマブ投与患者が高グレードのVTEを発症するリスクは、投与していない患者よりも38%高かった。

週に25 mg/kgほどの少ない用量でもリスクがあった。これは、「いわゆる低用量ベバシズマブはすでに血栓症を引き起こす飽和値に達しているのかもしれないと

示唆するものである」と著者らは考えている。中皮腫および非小細胞肺癌などの気道消化器の悪性腫瘍を有する患者において、より高いリスクが認められることから、著者らはこれらの疾患患者に対してVTEの予防を同時に行うことを勧めている。

「(FDAが現在要求している添付文書に)黒枠警告を追加するべきかもしれない」と、ストーニーブルック大学のDr. Shobha Rani Nalluri氏と研究チームを筆頭とする研究著者らは指摘した。サリドマイドおよびレナリドマイドなどのその他の血管新生阻害剤についてもVTEのリスクを増大することが明らかにされており、著者らはそれらの薬剤とベバシズマブの併用によってその増大したリスクがさらに増す可能性があるかと警告した。

◆米国成人の喫煙者は減少しているが、禁煙を試みる喫煙者も減少している

CDC(米国疾病予防管理センター)が発表した最新報告では、3年ぶりに、米国成人の喫煙率が2006年の20.8%から2007年の19.8%へと大幅に減少したことが明らかにされている。成人喫煙者の約4分の1が時々喫煙すると報告した一方で、4分の3以上は毎日喫煙すると報告した。この記事は11月14日号の**有病率・死亡率週間報告**に掲載された。

国民健康聞き取り調査(NHIS)を通して集められたデータは、面接を終えた人の中から無作為抽出された23,000人を越す18歳以上の対象者からの自己報告であった。

全体的な進展状況にもかかわらず、喫煙率で著しい減少を示したのは、黒人(23.0%から19.8%へ)および65歳以上(10.2%から8.3%へ)の2つの成人グループのみであった。加えて、過去12か月以内に禁煙を試みた「毎日喫煙者」の2007年における割合は1993年よりも低く、18~24歳の対象者の方がより年齢の高い成人よりも禁煙を試みる傾向が強かった。

「包括的な国のたばこ規制プログラムに対する資金不足」が成人の禁煙促進をより一層進めていく上で障害となっていると著者らは示唆している。また、包括的なたばこ規制プログラムの一環として、「臨床医および医療提供システムは喫煙の状況を常に確認して記録し、医療環境で出会うすべての喫煙者を治療し、患者が電話による禁煙相談を利用するように促す必要がある」という点も指摘している。電話による禁煙相談は、フリーダイヤルの**1-800-QUIT-NOW**で現在国内全域での利用が可能となっている。

◆PAX2は乳癌においてタモキシフェンの効果を仲介する

PAX2というタンパクは**タモキシフェン**が乳癌治療で効果を発揮するのに重要な役割を果たしている。腫瘍細胞中にPAX2が存在すると腫瘍増殖を刺激するERBB2(別名HER2)タンパクの生成を阻害し、PAX2が欠損しているとタモキシフェンの効果が減少することを**Nature**誌11月12日号オンライン版で英国の研究者らが発表した。

研究者らは、乳癌細胞系を用いた実験でerbB2遺伝子中の1部位を含むエストロゲン受容体(ER)の数個の新たなDNA結合部位を同定した。また、PAX2はタモキシフェンに曝露されるとERと複合体を形成しERBB2と結合してerbB2遺伝子発現を阻害する事を明らかにした。エストロゲンまたはタモキシフェンを用いた治療では正常細胞中のERBB2量は減少したが、PAX2の発現を阻害すると正常細胞中のERBB2量は増加し細胞増殖を促進した。

腫瘍形成を促進することが認められているAIB-1と呼ばれるもう1つのタンパクは、ER-PAX2複合体とし

てerbB2の同一の遺伝子部位に結合することが判明した。AIB-1とPAX2はこの結合部位を巡って競合していると考えられる。PAX2のタンパク濃度が低下するとAIB-1は優先的にこの部位に結合しタモキシフェンの効果は逆転する。PAX2の濃度が低下しタモキシフェンに耐性がある乳癌細胞系において、研究者らは細胞にPAX2を導入することでタモキシフェンに対する感受性を回復させることに成功した。

英国癌研究所(Cancer Research UK)のDr. Antoni Hurtado氏が主導した研究チームは、原発性乳癌(全員タモキシフェン治療を受けた患者)の組織標本109例を用いて彼らの研究結果を確認した。PAX2陰性患者に比べて、PAX2陽性患者では無再発期間が有意に改善した。

論文発表をかねた記者会見で、研究者らは最終的にこの研究成果がタモキシフェンの効果がなくアロマターゼ阻害剤などの代替療法が必要な女性の特定に役立つ事を期待していると述べた。

◆HPV ワクチン導入に先立ち子宮頸癌の罹患状況を評価

ヒトパピローマウイルス(HPV)に関連して推定 2 万 5 千件の癌が 1998~2003 年の間、毎年 38 州とワシントン D.C. で発生していることが最新の研究で示唆されている。本研究は HPV ワクチンであるガーダシルの導入前に米国における HPV に関連した癌の負担を評価するため CDC(米国疾病管理センター)が検証した新たな症例報告 22 報中の 1 報である。本ワクチンは、子宮頸癌の 7 割に関与する HPV の 2 種と性器疣贅(性器いぼ)の 9 割の原因である HPV の 2 種に予防効果がある。

これらの研究は 11 月 15 日号 Cancer 誌増刊号に掲載されている。

HPV に関連した癌としては子宮頸癌が最も多い癌で米国では年間およそ 1 万 1 千例を数えるが、HPV は 100 種以上あり外陰癌・膣癌・陰茎癌・肛門癌・口腔癌・中咽頭癌にも関連している。(FDA は最近膣癌と外陰癌の予防にもガーダシルの適応を拡大した)

本研究をまとめた CDC の Dr. Mona Saraiya 氏に

よると、HPV ワクチンの導入前に HPV 関連癌を評価することで、子宮頸癌やその他の HPV 関連癌および前癌状態の発生率低下におけるワクチンの効果および子宮頸癌スクリーニングプログラムの評価基準データを研究者らに提供できる。

多数の研究者によって ABHACUS(ヒトパピローマウイルスに関連する癌の罹患状況を評価する)プロジェクトとしてこれらの 22 論文が執筆された。本研究では人種的相違、行動のリスク要因、癌による死亡率など HPV による癌に関連した様々な問題が扱われている。

その結果として最新の報告では例えば、黒人、ヒスパニック系、南部の女性では子宮頸癌の割合が高いことが確認されている。ある研究では子宮頸癌の死亡率データはスクリーニングと予防プログラムの重要性を喚起するものであると結論している。何故なら研究期間中毎年 4 千人以上の女性がこの概ね予防可能な疾患のため亡くなっているからである。

FDA 最新情報

■低悪性度非ホジキンリンパ腫の新たな選択薬が承認

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(NHL)患者に使用する化学療法薬**ベンダムスチン**[bendamustine](トリアンダ[Treanda])の市販承認がFDAより得られたと、10月31日に本剤の製造会社 Cephalon 社が発表した。今回の承認は、モノクローナル抗体**リツキシマブ**(リツキサン)またはリツキシマブを含む治療法を投与中または投与後6か月以内に疾患が進行した患者に対するベンダムスチンの使用に適用される。3月には、FDAは慢性リンパ性白血病患者に対するベンダムスチンの使用を承認している。

今回の承認は、患者100人を対象とする単群第3相臨床試験の結果に基づくものである。全奏効率、すなわち完全寛解と部分寛解を合わせると75%となり、

奏効期間の中央値は9.2か月であった。試験結果は、2007年12月の米国血液学会年次総会において発表された。製造会社の報告によると、治療の主な副作用は倦怠感、悪心、および嘔吐などである。

2007年、米国における低悪性度または進行が緩徐な非ホジキンリンパ腫の症例は約30,000例であった。「低悪性度非ホジキンリンパ腫患者のほとんどが既存の治療に抵抗性を示すようになるため、転帰を改善するにはベンダムスチンのような新たな治療選択肢が必要である」と、ワシントンD.C.のロンバルディ総合がんセンター血液科長 Dr. Bruce Cheson 氏はニュースリリースのなかで述べている。

非ホジキンリンパ腫の第1選択薬としての本剤とリツ

特別レポート

■癌ゲノムの塩基配列決定から非常に珍しい変異が判明

急性骨髄性白血病(AML)に関連する遺伝子変異を発見するため、AMLで闘病中の女性から採取した正常細胞と癌細胞のゲノム塩基配列が決定された。この研究では、癌細胞にのみ存在する10個の変異を特定した。このうち8つは、もともとAML関連遺伝子でなかったにもかかわらず疾患に影響を与えている遺伝子であった。この遺伝子変異がAMLになんらかの役割を果たしている場合、その役割を決定するにはさらに研究する必要があると述べられている。

この研究は、癌患者の全DNA塩基配列を初めて解読した研究ということになる。ワシントン大学医学部(セントルイス)がこの研究を開始する以前は、標的塩基配列解析法を用いた研究はどれも、研究も治療も困難な白血球の癌であるAMLの遺伝学に対して新たな洞察を加えることができなかった。

「次世代の」全ゲノム塩基配列決定法が利用できるようになり、そのコストも下がったことで、研究チームはひとりの患者の正常細胞ゲノムと癌細胞ゲノムを横並びに比較することを計画し、それによってサンガー法などでは見落とされていたであろう遺伝子変異を発見するに至った。

その結果から、新規の癌関連遺伝子変異を発見する上での全ゲノム塩基配列決定法の力が証明されたとDr. Richard K. Wilson氏は述べた。博士はワシントン大学ゲノムシーケンスセンターの代表である。

研究者らは11月6日付けのNature誌上でこの結果を報告し、得られた研究成果を理論的に解明して臨床ツールを発展させるには、数千とはいかないまでも、さらに数百の正常細胞ゲノムと癌細胞ゲノムの塩基配列を決定することが必要であると勧告した。

「癌ゲノムの塩基配列が1つ決定しただけでは患者の治療法はわからない。この研究の一番重要なところは、遺伝子中の変異を全て見つけ出すには、ヒトゲノムの塩基配列をどのように決定すればよいかがあった点です。これはこれまでできなかったことで、技術的に極めて困難な挑戦である」と主席研究者のDr. Timothy J. Ley氏は述べている。

別のタイプの白血病を対象疾患とした薬剤であるイマ

チニブ(グリベック)の開発を率いたDr. Brian Druker氏は、この研究を「偉業」と称し、誰も予想していなかった少数の遺伝子における変異を発見したことが癌ゲノムの大規模塩基配列決定法の足場を整えたと、Druker氏は述べている。同氏は現在オレゴン健康科学大学癌研究所の所長であり、今回の研究には関わっていない。

研究対象となった細胞は、50歳代でAMLを発症し、再発後に亡くなった女性から採取したものである。(この女性は、自分のゲノム塩基配列を公表した初めての女性でもある)ゲノム変異10個のうち9個が、調べた癌細胞全てに存在していた。「これはこの遺伝子変異全てに関連性があることを示唆している」とLey氏は述べた。

この変異は疾患が再発した時にも存在した。「この患者の場合、基本的に同一の癌が再発したということは、われわれにはごく明らかなことである」とLey氏は述べている。元々の癌組織にあった癌細胞の一部が最初の治療を生き延びた可能性が考えられた。

新たに見つかった8つの遺伝子変異は、さらに187人の患者を調べても検出されず、非常に希な変異とみられている。

これまでの解析は遺伝子に限定されていたが、研究者らは現在、ゲノム上の別の部分に注目している。遺伝子はゲノム上の小さい割合しか占めておらず、遺伝子を制御する隠れた要素を持つ他の領域が、癌細胞において重要であるという科学的根拠がさらに増えている。

全てのゲノムプロジェクトと同じく、塩基配列を生成し解析する作業は、ほんのはじめの一步にすぎない。しかし、完全な塩基配列を入手し、将来、ゲノムがどう機能しているかがさらに明らかになった時に、研究者たちは再度立ち返って新たな疑問を投げかけることができると共同責任研究者であるDr. Elaine Mardis氏は述べた。

現在、2人目である寛解状態のAML患者のゲノム塩基配列決定に取りかかっている。さらに3人目のゲノム塩基配列決定の計画もある。

AMLに関連した生物学的経路についての情報を統合することで、おそらくは診断、予後診断ツールの開発や、最終的には標的療法をととして、患者に利益をもたらすことを希望している。

「詰まるところ、この研究の目的は患者への医療ケアの向上である」と Mardis 氏は述べている。

-Edward R. Winstead

注目の臨床試験

■ 進行性甲状腺癌に対する新薬

◇ 臨床試験名

手術不能な局所領域進行、骨髄転移、又は、分化型の甲状腺癌患者に対する 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin (17-AAG) の第 II 相試験。試験プロトコルの概略は以下を参照のこと。

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/MAYO-MC0476>

◇ 臨床試験責任医師

Jeffrey Moley 医師、ワシントン大学(セントルイス)
Robert Smallridge 医師、メイヨークリニックがんセンター

◇ この試験が重要な理由

濾胞性甲状腺癌や甲状腺乳頭癌など、甲状腺癌の多くは**高分化型**であり、進行が遅く、治癒率が高い。そしてしばしば甲状腺切除手術の前後に**放射性同位体ヨウ素¹³¹**を投与する。しかし、これら分化型腫瘍の中には、最終的にヨウ素を取り込むことを止め、悪性度を増し転移をするものがある。**甲状腺髄様癌(MTC)**は異なる甲状腺細胞から発生し、一般的に悪性度が高い。多くの MTC 患者は、初回治療の後、再発や転移を経験する。

ヨウ素抵抗性の甲状腺分化癌や甲状腺髄様癌の多くの患者にとって、外科手術は唯一の治癒的治療である。しかし、患者の中には外科的切除が不可能な腫瘍である場合や、癌細胞が頸部リンパ節、又は、肺、肝臓、骨といった離れた臓器に広がっている場合がある。これらの患者には効果的な治療がなく、新たな治療法が必要とされている。

この第 2 相試験では、**熱ショックタンパク 90 (HSP90)**と呼ばれるタンパク質を標的とする抗腫瘍性抗生物質 17-AAG による治療効果を研究している。癌の増殖に関わる多くのタンパク質は、正しい機能的構造と細胞部位を獲得するのを助長する分子シャペロンと呼ばれるタンパク質ファミリーの 1 つである HSP90 を必要としている。細胞が制御不能に増殖するのを助ける HSP90 は、通常細胞より癌細胞にしばしば多く存在する。甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌やその他の癌に関する研究室での実験では、17-AAG は、HSP90 のシャペロン機能を阻害することで癌細胞の成長を抑制する効果があることが証明されていた。

「多くの甲状腺癌は非常にゆっくり進行し、生存率は 15 年以上と良好ですが、この試験は、悪性度が高く転移性癌を有する患者群を対象としてデザインされたものです」と Moley 医師は述べた。「これらの患者は困難に直面しており、彼らが抱える窮状を救うために実践された試験は多くはありませんでした。」

◇ 問い合わせ先

適格基準と試験の実施施設リストについては下記 URL を参照するか、または NCI の癌情報サービス 1-800-4-CANCER (1-800-422-6237) まで。この電話はフリーダイヤルで、秘密は厳守されます。

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/MAYO-MC0476>

■ NCI キャンサーブレティン 12 月 2 日号は、癌の画像技術特別号です

- ◆監修者： 九鬼 貴美（泌尿器内科） 島村 義樹（薬学） 林 正樹（血液、腫瘍医） 大藪 友利子（生物工学）
中村 光宏（医学放射線）
- ◆顧問： 古瀬 清行（JMTO 日本・多国間臨床試験評価機構理事）
- ◆翻訳： がん翻訳ネットワーク：海外癌医療情報リファレンス（<http://www.cancerit.jp/>）
- ◆提供： NPO 法人キャンサーネットジャパン（<http://www.cancernet.jp/>）

NCI Cancer Bulletin は、National Cancer Institute（米国国立がん研究所）より 2 週間毎に発行されるホームページ上で公開されている、最近の「がん」に関する重要な論文・発表を紹介する on line 情報誌です。お届けする「NCI キャンサーブレティン日本語版」は、NCI から翻訳許諾を得て「がん翻訳ネットワーク」が翻訳・監修し、NPO 法人キャンサーネットジャパンが配信します。

翻訳に関しては、細心の注意が払われていますが、米国国立がん研究所、及びがん翻訳ネットワーク、NPO 法人キャンサーネットジャパンは、その正確性、安全性について保証するものではありません。同様に、翻訳文中にあるリンクに関しても、リンク先の情報を保証するものではありません。

また、記事中に紹介される薬剤・治療法には、本邦における未承認薬、及び適応・用法用量外に関する情報も含まれていることをご留意頂き、これらの情報に基づき生じる一切の医療上の責任を負いません。なお、翻訳文の著作権はがん翻訳ネットワークに帰属します。翻訳・記事に関するお問い合わせは、cancer_bulletin@cancernet.jp までお知らせ下さい。