

■特集記事

「遺伝子マーカーに基づいた大腸癌治療により医療費は節約できるとの試算」

■ハイライト

- ・卵巣切除及び卵管切除により BRCA1/2 キャリア患者の発癌リスクが低下
- ・多発性骨髄腫に自己幹細胞の二重移植は必要ではない
- ・トリプルネガティブ乳癌において人種は生存率に関連する要因ではない
- ・新たな技術により、一般的な癌に遺伝子融合が存在することが明らかに

■クローズアップ

「クラゲ遺伝子の先に見えてきた癌のイメージング研究」

■注目の臨床試験

「小児における腫瘍の血管新生阻害」

特集記事

■遺伝子マーカーに基づいた大腸癌治療により医療費は節約できるとの試算

突然変異を起こしていない正常な KRAS 遺伝子を持つ転移性大腸癌患者の治療にのみ抗 EGFR(上皮成長因子受容体)薬のセツキシマブ(アービタックス)を用いることにより、年間6億ドル以上の医療費が節約できるとの研究結果が、サンフランシスコで開催された消化器癌シンポジウムで1月14日に発表された。

一部の医療サービス研究者らは、節約領域を限定できる可能性のある様々な要因を十分に説明できるものではないかもしれないと主張し、単一の研究による知見は慎重に解釈されるべきであると警告した。

サニーブルック保健科学センター(トロント)の医療効果・医薬経済研究センター事務局長であり、カナダ国立癌研究所カナダ臨床試験グループの経済分析作業部会の共同議長である Dr. Nicole Mittmann 氏はこれを「マクロ経済声明」と呼び、この研究は転移性大腸癌患者に対するセツキシマブや他の EGFR 阻害剤

の使用に対して、さらに的を絞ることにより医療費の節約の可能性を示した幸先の良い「世界的な試算」であると述べた。

この研究は、2008年の転移性大腸癌の予想罹患率、KRAS 遺伝子発現を調べる市販検査の平均費用、CRYSTAL 試験のデータを参考にした患者1人に対するセツキシマブの平均投与量および KRAS 遺伝子変異を有するとみられる患者数などの経済モデルを基にしている。正常な KRAS 遺伝子を持つ患者のみに投与するという節約プロジェクトから全参加患者の検査費用を引いた後、最終的な節約額は概算で6億4千万ドルに達した。

再発した場合や変異型 KRAS 遺伝子を持つ患者の治療毒性の管理に関連する費用の節約を含んでいないため、これは控えめに見積もった額かもしれないと、この研究の主執筆者であり Robert H. Lurie 総合がんセンターの Dr. Veena Shankaran 氏は記者会見

で強調した。

セツキシマブは正常型 KRAS 遺伝子を持つ患者のみに臨床的効果があることを示した複数の大規模試験の後ろ向き解析結果をうけて、転移性大腸癌患者において KRAS 遺伝子発現状態を検査することは徐々に標準となってきたと、ノースショア大学保健システムの Dr. Jennifer Obel 氏は会見で語った。

この研究結果が発表された同日、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) は、すべての転移性大腸癌患者に対してセツキシマブや同様な薬である**パニツムマブ** [panitumumab] (ベクチビックス [Vectibix]) による抗 EGFR 治療の適応があるかどうかを調べるために KRAS 遺伝子変異検査を行うべきと通知する「**暫定的な臨床見解**」を初めて発表した。

昨年 11 月、全米総合癌情報ネットワークは同様の通知を**大腸癌治療のガイドライン**に付け加えている。(これを読むには無料登録が必要である。)

新しい癌治療の費用を考えると、「挑戦できるとしても、

費用を払いきれぬでしょうか？臨床効果が期待できる遺伝子特性を持った患者のみに治療を行えばこれらの標的治療薬の値段も適正と感じられるかもしれません」と Mittmann 氏は語った。

セツキシマブの製造元であるイムクロン社 (最近イーライリリー社に買収された) とパニツムマブのアムジェン社から提出された KRAS 遺伝子発現状況と臨床効果の関連性データを表示する薬のラベル変更の要望に対し FDA は未だ決定を下していないが、現在、ほとんどの保険会社はごく普通に KRAS 遺伝子検査費用を支払っていると Obel 氏は指摘した。

FDA の抗腫瘍薬諮問委員会 (Oncologic Drugs Advisory Committee) は、先月、両社より薬のラベル変更申請の**要望**を聞いたが、同委員会はラベルを推薦する依頼は受けていなかった。

消化器癌シンポジウム—その他の話題

EGF 遺伝子に特定の変異がある胃食道逆流性疾患 (GERD) 患者は、変異がない GERD 患者より**食道癌**の発症リスクが高いと、トロント大学とハーバード大学の研究者らがサンフランシスコで開催された 2009 年**消化器癌シンポジウム**で発表した。GERD に罹患していなければこの変異は影響を及ぼさなかった。GERD は食道癌の危険因子として知られているが、ケースコントロール試験を行っている研究者らによると、悪性腫瘍の発症リスクが高い GERD 患者を予測できるかもしれない特定の遺伝子変異が確認されたのはこれが初めてである。頻繁に GERD 症状に悩まされていたり、あるいは、15 年以上 GERD を発症したりしている EGF 変異を持つ患者は癌の発症リスクが一番高かった。

同シンポジウムで発表されたドイツの研究者らによる第 2 相試験結果では、稀な癌で治療方法がほとんどない中腸 (あるいは小腸の下部) に発生する悪性の神経内分泌腫瘍患者にとって、重要で新しい治療オプションが示された。多施設研究で、オクトレオチド LAR (サンドスタチン LAR) 投与群の患者の腫瘍が増悪するまでの中央値は 14.3 カ月であり、対するプラセボ群の患者では 6 カ月であった。投与開始 6 カ月後、投与群の患者の 64% は病状が安定しており、対するプラセボ群では 37.2% であった。全生存率データはまだ利用可能な段階ではない。記者会見で、イリノイ州にあるノースショア大学保健システムの Obel 氏はこの研究結果を「**診療を変える**」と評した。

◆卵巣切除及び卵管切除により BRCA1/2 キャリア患者の発癌リスクが低下

卵巣及び卵管を切除する手術は卵管卵巣摘出術とよばれ、女性患者に BRCA1 または BRCA2 遺伝変異がある場合、その乳癌または婦人科癌のリスクを低下させる上で最も効果的な手段の 1 つである。しかし、その本当のリスク低下効果についてこれまで明確にはされてこなかった。10 の独立した臨床試験のメタ解析を改めて行うことにより、この外科手術が卵管卵巣癌のリスクを 80% 低下させ、乳癌のリスクを 50% 低下させることが明らかになった。この解析の結果の全ては電子版 Journal of the National Cancer Institute 誌の 1 月 13 日号で発表された。

ペンシルバニア大学の Dr. Timothy R. Rebbeck 氏が率いた研究チームは、全体的な乳癌リスク、BRCA 遺伝子変異による乳癌リスク、卵巣または卵管癌リスクをそれぞれ調査した。この研究によると、BRCA1 遺伝子変異のある女性および BRCA2 遺伝子変異のある女性らは同等に、術後の乳癌リスクにおけるベネフィットを得た。しかし著者らの指摘によれば、手術が BRCA2 遺伝子変異のある患者に、よりベネフィットを生むことを示した過去のプロスペクティブスタデ

イの結果とは食い違っている。

「レトロスペクティブまたはケースコントロールスタディでは、このような差はみられず、したがって、全体の推定値には差はなかった」と彼らは述べ、この問題はさらに研究する必要があると述べている。術後の婦人科癌リスクに対する BRCA タイプによる差異をメタ解析するためのデータはなかった。

関連する論説で、NCI の癌疫学・遺伝子学部門の Dr. Mark H. Greene 氏と Dr. Phuong L. Mai 氏は、遺伝子型は表面的に類似しているにもかかわらず生物学的には重大な違いがある BRCA1 および BRCA2 遺伝子変異保持者間に存在する可能性のある差異を明らかにしようとする著者らの試みが、この論文の知見を強化していると述べ、著者らを賞賛している。「本試験で示されているリスク評価は、リスクを低下させる卵管卵巣摘出手術から得られる可能性のあるメリットを評価した現在最も正確なものである。遺伝学の提供者はこの評価を、日常の診療に用いるべきである」と Greene 氏は述べた。

◆多発性骨髄腫に自己幹細胞の二重移植は必要ではない

電子版 Journal of the National Cancer Institute 誌の 1 月 13 日号で発表された単一移植と二重移植を直接比較した臨床試験のメタ解析によれば、患者自身の（自家性）血液細胞を用いた 2 回目の（二重の）造血性幹細胞移植 (HSCT) を追加しても、無再発生存率または全生存率は改善しないとみられる。H・リー・モーフィットがんセンター研究所の Dr. Ambuj Kumar 氏が率いた研究チームは、「二重移植を現在の形態で普通に用いることは正当ではない」と結論づけた。

この結論は、彼らの考察中のもう一つの知見を反映している。つまり、二重移植を受けた患者で奏効率が 21 パーセント改善したが、治療関連死亡率 (TRM) はこの群では 71% 増加した。このデータは、2003 年以来発表または投稿された 6 つのランダム化対照臨床

試験から得られており、計 1,803 人の患者が登録されたものである。

多発性骨髄腫は稀にしか治癒できない形質細胞の悪性腫瘍ではあるが、特に自家性 HSCT 治療に入る前に別の併用化学療法を受ける患者の場合は高率で治療が可能である。1990 年代初めに二重移植が可能になったことから、その後この 6 つの試験は臨床的治療におけるその価値と安全性を明らかにするために実施された。

2003 年のもっとも初期に発表された臨床試験から、二重移植が全生存率および無再発生存率を改善することが示された一方、メタアナリシスの著者らは、このような結果から、「二重移植は全ての患者に同じように有益なわけではなく」、その後の臨床試験では、リスク

に影響すると考えられる生物学のおよび遺伝的因子にしたがって患者を層別化したわけではないと記している。したがって、二重移植を受ける一部の患者集団において「全生存率に関する利点が存在するか」は不

明であり、「TRMを減らす戦略が改良されることで生存面で有利になるかどうかは不明である」と著者らは述べている。

◆トリプルネガティブ乳癌において人種は生存率に関連する要因ではない

白人女性に比べ、若年のアフリカ系アメリカ人女性では、3つの受容体陰性(TN;トリプルネガティブ)乳癌の発生率が高く、腫瘍がホルモン療法やトラスツズマブ(ハーセプチン)による治療に反応しない。白人女性と比べてアフリカ系アメリカ人女性に乳癌の死亡率が高い理由の1つとして、社会的要因および経済的要因とともに、この癌の発生率が高いことが主要な生物学的要因として提唱された。

現在、テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターの研究者らが実施した新たな研究が Journal of Clinical Oncology 誌 1月10日号に発表された。TNであったアフリカ系アメリカ人女性と白人女性を同一施設で同一治療を施した場合に同等の生存率結果であることが示唆された。

研究者らは、M.D.アンダーソン癌センターで1996年から2005年にかけて術前化学療法をうけた471人のTNであった乳癌患者から収集したデータを考察し

た。全女性患者は、化学療法後に手術を受け、術前化学療法が奏効しなかった場合は放射線治療をうけた。乳房切除術を受けた女性、乳房温存術を受けた女性、リンパ節を切除された女性の割合は、人種間に有意な差はみられなかった。

アフリカ系アメリカ人女性の治療後の3年無再発期間率は68%であり、白人女性および他人種の女性では62%であった。3年全生存率は両群とも71%であった。両群で、術前化学療法が病的に完全奏効となった女性(乳房および腋窩リンパ節の浸潤性疾患がみられなかった)では生存率が良好であった。

「TN性疾患の女性のための特別な癌治療施設内で同等の治療と術後観察が施された場合、黒人患者と、白人および他人種の患者との間の生存率は同等である。このような観察は、より大規模のプロスペクティブ臨床試験の中で確認していく必要がある」と著者らは結論づけている。

◆新たな技術により、一般的な癌に遺伝子融合が存在することが明らかに

癌細胞中で異常に融合した、疾患を進める可能性がある遺伝子を探索する方法を研究者らが開発した。この遺伝子配列は血液癌で多くみられ、最近の研究では他のタイプの腫瘍、特に前立腺癌および肺癌で重要な可能性があることが示唆されている。しかし現在までに、このような遺伝子をつきとめる効率的な方法がなかった。

ミシガン大学医学部の Dr. Arul Chinnaiyan 氏が率いた研究チームおよび NCI 早期発見研究ネットワーク(EDRN)の研究者らは、解決策として「統合型トランスクリプトームシーケンシング」という方法を開発した。この方法には、2つのタイプの「次世代」シーケンシング技術を用い、癌細胞からメッセンジャーRNAを解析する。この方法は(別の技術によって産生した)多数の比較的短いシーケンスを組み立てるための骨格となる比較的長い RNA シーケンスを産み出す。この統合は、各方法では、それぞれ多くの偽陽性の結果が出され

ていることから、今回の報告は重要な意味があると、1月11日の電子版 Nature 誌で発表した。

この技術の証明として、研究チームは、慢性骨髄性白血病における BCR-ABL1 等の既知の融合遺伝子を「再発見」したほか、以前は知られていなかった発見もあった。一度融合遺伝子が発見されれば、次は、その融合が他の患者でも発生しているか、癌の進行を進める働きをしているかなどを検討していくことになる。彼らは強調する。

「あらゆる分野で、この遺伝子融合を探索しており、われわれの研究は、次世代シーケンス技術を用いて、癌細胞の RNA に焦点を当てれば、融合遺伝子を発見できることを示している」と Chinnaiyan 氏は述べ、融合遺伝子は、腫瘍サンプルの遺伝子シーケンスで見逃されやすく、過小評価される遺伝子変異である。

クローズアップ

■癌のイメージングの研究はクラゲ遺伝子よりさらに先を見据えている

クラゲは海流に乗って漂う生物である。しかし、これら生物は、癌細胞を含む多くの種類の細胞におけるタンパク質の挙動および相互作用に関して、研究者らに革新的な追跡法をもたらしてくれる。

緑色蛍光タンパク質(GFP)は 1962 年にオワンクラゲ(Aequorea Victoria)から分離された。

この緑色蛍光タンパク質は昨年度のノーベル賞によって認識されるようになった。3 人の科学者がオワンクラゲ中の緑色蛍光タンパク質を発見し、それを強力な研究用のツールの一つに変えたことでノーベル賞を受賞した。マウスおよびその他の動物において、GFP の発光によって、癌の拡がりなどといった長い間視覚的にとらえることができなかった生物学的な様相が照らし出された、とノーベル賞委員会は述べた。

GFP の素晴らしい点は、このタンパク質がクラゲの体外でも発光するという点である。通常の実験では、GFP を別のタンパク質と遺伝子工学的に結合させる。そうして、結合させたタンパク質が活性化された際に GFP も活性化し、適切な光の下でタンパク質の活性化を示す光を発する。

GFP が 1962 年に初めて発見されて以来、さらに多くの種類および色が自然界で発見されたり、研究室において開発されている。最近の研究によって観察可能な対象が拡がり、この技術が臨床において強力なイメージング・ツールとなるであろうことが示された。

癌の拡がりを観察する

従来まで研究者らが GFP を使用してマウスの癌細胞の拡がりを観察できるのは数日間であった。しかし、この新たな手法によって観察期間は数週間まで延長されるようになる。この手法は、珊瑚由来の GFP 類似タンパク質を産生するように操作された腫瘍細胞に、特殊な光を当てたものである。この光を当てると、腫瘍細胞は緑から赤に色が変わるため、細胞の動きを追跡することが可能となる。

デモンストレーションとして、アルバート・アインシュタイン医科大学の Gruss Lipper バイオフォトニクスセンター (GLBC) の研究者らは、同一の乳腺腫瘍から採取

された 2 つの群の細胞を数週間に渡り追跡した。研究者らが観察時に容易に細胞を見つけることができるように、この研究ではマウスの乳腺に「イメージング・ウィンドウ(可視化ウィンドウ)」が挿入された。

「今やわれわれは腫瘍細胞の色を緑から赤に変えることによって光学的にマークすることが可能であり、それらの細胞が体内でたどる運命を描けるようになった」と同僚である Dr. Jeff Segall 氏とともに本研究を主導した GLBC の Dr. John Condeelis 氏は述べた。彼らの研究結果は Nature Methods 誌 2008 年 12 月号に掲載された。

本研究によって、血管付近の腫瘍細胞はその他の腫瘍細胞と比較した場合、より肺へ拡がり易いことが示された。これは癌の拡がりにおいて局所的環境が重要であることを示唆するものである。「同じ腫瘍でも、部位によって転移の形式が異なっていた。」と筆頭著者であり、現在オランダのヒュブレイト研究所にいる Dr. Jacco van Rheenen 氏は述べた。

イメージングプローブ

GFP ツールボックスが大きくなる一方で、この技術には、タンパク質が産生される前にゲノム中にコードされる必要があるという制限がある。しかし、癌患者に使用する場合には、蛍光化合物はおそらく注射または経口投与される必要がある。NCI および日本の研究者らによる新しい研究は、投与された化合物がどのように作用するかを示唆している。

この研究チームは、腫瘍特異的な抗体に付着し、抗体が生きた癌細胞の中へ取り込まれた場合にのみ発光する蛍光化合物を開発した。マウスで、乳癌治療薬であるトラスツズマブ(ハーセプチン)を使用してこの合成物をテストしたとき、「プローブ」はほとんど常にその標的を狙い撃ちした。

「われわれが観察するのは健康な癌細胞だけである。」と NCI 癌研究センター(CCR)、分子画像評価プログラム小林久隆氏は述べた。小林氏は、東京大学の化学者である浦野泰照氏とともに pH 感受性抗体を開発した。彼らの研究は Nature Medicine 誌に今月掲載される。

ほとんどのイメージングプローブは、細胞がダメージを受けたか、あるいは死滅した後でさえシグナルを発生し、正常細胞にも結合してしまう。これは、増殖する可能性のある癌細胞だけを識別したい医師に対して誤った情報となるおそれがある。小林氏らが開発した新しいプローブは、ライゾゾームと呼ばれる細胞の一部(細胞内小器官)へプローブを運搬できる細胞の中でだけ活性化されるように設計されたもので、ライゾゾームは正常細胞の中で酸性環境を維持するため、このようなpH感受性プローブの大部分は生きている癌細胞の中でのみ活性化される。

臨床へ

さらに開発が進めば、この技術を利用して癌を診断し、治療効果をほとんどリアルタイムで観察できるようになると小林氏は述べた。その他の可能性のある適用例としては、癌患者の腫瘍組織を切除する際に外科医を誘導することなどが挙げられるであろう、と同氏は述べた。

画像原文参照 <http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012709/page7>

【画像1】緑色蛍光タンパク質は1962年にオワンクラゲ(*Aequorea victoria*)から分離された。

【画像2】乳腺の可視化ウィンドウを通して観察される、生きたマウスの乳腺腫瘍。腫瘍細胞は緑色で、光学的に標識された腫瘍細胞は赤色である。細胞外マトリックスは青色である。(Dr. Jacco van Rheenenによって提供された画像)

【画像3】最低限のバックグラウンド蛍光で可発プローブ(右)は転移卵巣腫瘍を判別する。コントロールの「常時オン」プローブ(左)では、バックグラウンド蛍光が大きいため、癌細胞焦点の明確な輪郭が欠けている(小林久隆博士によって提供された画像)。

臨床応用に向けてのステップとして、NCIは卵巣癌の治療と発見を向上させるための方法として、「酸性環境下で活性化される」プローブなど、異なるイメージング・ツールをテストする共同臨床試験を実施している。

「癌という疾患では、手術で癌をできる限り切除するほうがよりよい結果をもたらすことはわかっています」と共同著者であり、NCI癌研究センターの分子画像評価プログラムを指揮しているDr. Peter Choyke氏は述べた。またさらに、「これらの「酸性環境下で活性化される」プローブによって癌の徴候をできるだけ早い段階で検知し、治療結果を向上できる可能性がある。」と同氏は続けた。

—Edward R. Winstead

注目の臨床試験

■小児における腫瘍の血管新生阻害

◇臨床試験名

難治性や再発性の急性骨髄性白血病患児または頭蓋外の悪性固形腫瘍患児を対象としたCediranib〔セディラニブ〕の第I相試験(NCI-06-C-0152)。プロトコル要旨を参照のこと。

◇臨床試験責任医師

Elizabeth Fox 医師、NCI 癌研究センター

◇この試験が重要な理由

化学療法の進展や、臨床試験における多くの患児の参加のおかげで、小児癌の治療はここ30年目覚ましい進歩を遂げてきた。しかし、この進歩は、近年新たな治療展開をみせることなく、停滞の危機に面している。

一部の成人癌を対象に、治療の有効性が示されたアプローチには、腫瘍血管新生阻害というものがある(腫瘍血管の形成を遮断)。血管新生なしに、固形腫瘍が2~3mm以上に増大することは不可能である。小児のほうが、成人に比べて、血管新生阻害剤による種々の副作用を引き起こす可能性があるため、小児

癌患者に同薬剤を用いる場合は入念な検証が必要である。

本試験では、**固形腫瘍**(脳腫瘍を除く)または**急性骨髄性白血病**(以下 AML)のような血液癌を有する患児を対象に、血管新生阻害薬 **cediranib** の試験を実施する。AML では固形腫瘍は形成されないが、腫瘍血管新生に重要であるとして知られるタンパク質 (VEGF: **血管内皮細胞成長因子**) が、AML 細胞の成長においても同様に重要であり得るとするエビデンスがある。Cediranib は、VEGF の受容体タンパク質として認識されている3種すべてを遮断する。

「小児の固形腫瘍は、血管の豊富な腫瘍である傾向があります。また、VEGF 高値を示す AML 成人患者は、一般的に、低値を示す患者と比べて、生存期間が短いです」と Fox 氏は言う。「ですから、この種の癌に VEGF 阻害剤を用いる理論的根拠には説得力があり

ます。一方、cediranib の毒性を評価すること、患児に対する適切な用量を確立することは非常に重要です。」

「さらに、cediranib が癌の進行に関連する一連の **マーカー** にどう影響を及ぼすのかを試験し、少なくとも予備的に、cediranib に対する患者の腫瘍反応を判定する予定です」と同氏は語った。

◇問い合わせ先

適格基準リストおよび**臨床試験に関する問い合わせ**を参照、または NCI Clinical Trials Referral Office 1-888-624-1937 まで。この電話は米国内からフリーダイヤルで、秘密は厳守されます。

- ◆監修者: 鵜川 邦夫 (消化器内科) 小宮 武文 (呼吸器/Howard University 内科) 島村 義樹 (薬学)
村中 健一郎 (生物物理学) 九鬼 貴美 (腎臓内科)
- ◆顧問: 古瀬 清行 (JMTO 日本・多国間臨床試験評価機構理事)
久保田 馨 (呼吸器内科/国立がんセンター東病院)
- ◆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 法人がんネットジャパン** (<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 キャンサープレティ日本語版」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 法人がん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 法人がんネットジャパンは、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