

■特集記事

「稀な卵巣癌の関連遺伝子が見つかる」

■癌研究ハイライト

- ・子宮頸癌患者に対して生存期間を延長する治療レジメン
- ・肛門癌標準治療が確認された
- ・大部分の急性骨髄性白血病(AML)患者に対するドナーからの幹細胞移植は自家幹細胞移植よりもよい
- ・マイクロ RNA 発現の正常化はマウス肝臓癌の増殖を抑制
- ・高齢者の大腸内視鏡検査による有害事象は稀である

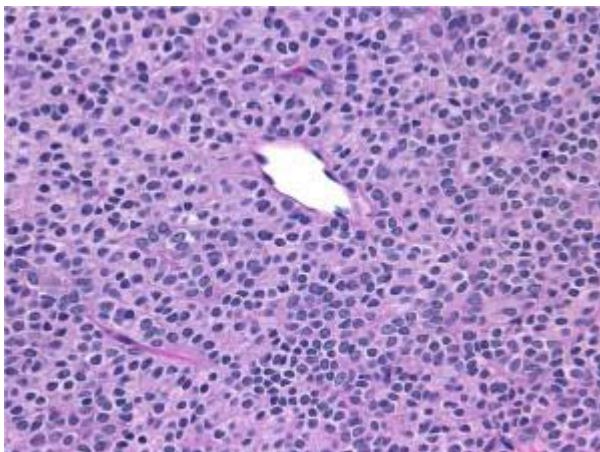
■特別レポート

「有効な標的治療薬のない遺伝子変異には太刀打ちできないのか」

特集記事

■稀な卵巣癌の関連遺伝子が見つかる

顆粒膜細胞腫という稀な型の卵巣癌において通常起こっていると考えられる遺伝子変異をカナダの研究者が同定した。この変異は、顆粒膜細胞腫の女性患者4人から採取した腫瘍のRNAをシーケンス解析(遺伝子の塩基配列を決定)することにより発見された。顆粒膜細胞腫は卵巣癌全体の5%を占める。



顆粒膜細胞腫(上)の多くは同一の遺伝子変異を有する。

この研究結果は New England Journal of Medicine 誌電子版の先週号に掲載されており、DNAが「1文字分」入れ替わるという変異により、顆粒膜細胞腫のうち主たる型である成人型を発症すると考えられると研究者は述べている。

このことについて2つの証拠が提示されている。第一に、腫瘍の発生源となる細胞が正常に成長するために不可欠な遺伝子(FOXL2)において変異が起こっていること、第二に、研究者らが調べた顆粒膜細胞腫のほぼ100%にこの変異が発見されたことである。

「本研究で、成人型の顆粒膜細胞腫はすべて同じ点変異を有することが実際に明らかとなりました」と、研究責任者でブリティッシュ・コロンビア癌研究所(British Columbia Cancer Agency)のDr. David Huntsman氏は述べた。さらに同氏は、今回得られた知見は、診断ツールの改良と、遺伝子変異がもたらす影響に対抗する標的治療の確立の双方に役立つ可能性がある、と付け加えた。

顆粒膜細胞腫の標準的治療法としては、手術以上の

ものは存在しない。加えて、顆粒膜細胞腫は比較的稀な癌であり、他の癌に類似する場合もあることから誤診されることも多い。FOXL2 遺伝子をベースとした分子テストが開発されれば現在の診断法より正確な診断が可能となり、患者の利益となる可能性がある、と研究者らは述べた。

Huntsman 氏らはまず 4 検体の腫瘍におけるメッセンジャーRNA (DNA 類似の化学物質) の全塩基配列を決定し、すべての検体で FOXL2 が変異していることを発見した。さらに研究を進めたところ、顆粒膜細胞腫 89 検体のうち 86 検体で変異が存在していたのに対し、300 検体を超える卵巣上皮性腫瘍および乳癌ではこの変異は存在しないことが示された。

今回の変異も予想外の発見であった。バイアスが生じない方法でゲノム解析を実施するとしばしばこのように予想外の変異が発見される。ヒトゲノムにおいて 30 億個もある DNA のうち 1 個が腫瘍細胞では常に変化している—あるいは、そのような変異が顆粒膜細胞腫と生物学的に関連性のある遺伝子に起こる—ということは研究者も予想していなかった。

DNA ではなく RNA に着目したことで、同じサンプルで全ゲノム配列決定に要するコストの何分の一かで、重大な意味を持つ可能性のある変異を発見したとして、[付随の論説](#)では本研究を賞賛している。

RNA のシーケンス解析は全ゲノムシーケンス解析に比べればコストダウンとなるが、得られる情報もまた少ない。今回の研究では、顆粒膜細胞腫は比較的均一な疾患であり、また安定した染色体を持つ疾患であることから RNA のシーケンス解析が功を奏し、RNA のゲノムワイドな分析を可能にしたと、研究者らは述べた。

対照的に、大半の癌では、どの変異が癌にとって重要であるかを決定するには、何百もの癌サンプルのシーケンス解析を行わなければならないくらい多種の遺伝子変異を有している。

今回発見された FOXL2 変異は、癌ゲノムのシーケンス解析のための強力な新技術を用いた初めての臨床的意義のある発見のひとつである、と Huntsman 氏は話した。だが、今後もこのような変異が発見されることは確実で、FOXL2 以上に重要な部分がおそらく存在する、と続けた。

「今回の事例は、シーケンス解析により癌細胞のしくみを明らかにすることで、癌やその他の疾患に対する考え方が完全に変わるという 1 つの例にすぎません」と Huntsman 氏は付け加えた。

—Edward R. Winstead

癌研究ハイライト

◆子宮頸癌患者に対して生存期間を延長する治療レジメン

国際的な第 3 相臨床試験の結果によると、化学療法剤 **ゲムシタビン** を局所進行子宮頸癌の初回治療薬の 1 つとし、初回治療後の治療にも使用することで局所進行子宮頸癌患者の生存期間が著しく改善した。

2009 年 **米国臨床腫瘍学会 (ASCO)** 年次総会で最近発表された試験結果は、開発途上国における子宮頸癌患者の治療に重要な意味を持っている。広く利用される検診プログラムがないため、開発途上国では女性の 70~80% は局所的に進行した段階で診断されると、本試験主任研究者であるメキシコ国立癌研究所の Dr. Alfonso Dueñas-González 氏は述べた。

IIB 期から IVA 期の 500 人以上の子宮頸癌患者が、パキスタンやパナマのようにさまざまな国々から本試験に参加した。患者は無作為に割り付けられ、試験治療群は外部放射線療法と **シスプラチン/ゲムシタビン** の同時併用治療後、小線源療法に加えてシスプラチン/ゲムシタビンによる補助化学療法を行った。標準治療群は、シスプラチンと **外部放射線療法** による同時併用治療後、小線源療法のみ治療を受けた。

治療後 3 年間癌が進行しなかったのは標準治療群が 65% であったのに対して、試験治療群ではおよそ 75% であった。全生存期間は 40% 以上改善したことを研究者らは報告した。当研究チームはゲムシタビン

を加えて毒性が増すことを予測したが、実際そのとおりであった。

「全体では、グレード 3、4 の毒性の頻度は試験治療群の方が高く、主に血液毒性であった」と Dueñas-González 氏は語った。グレード 4 は全体的には少なく、概して試験群の毒性は「忍容できるも

ので管理可能であった」と同氏は付け加えた。

本試験は、局所進行子宮頸癌患者に対して「おそらく新たな標準治療と規定されるものである」とダナ・ファーマー癌研究所婦人腫瘍科主任の Dr. Eric Winer 氏は述べた。

◆ 肛門癌標準治療が確認された

肛門癌患者を対象として最大規模の臨床試験を実施したところ、現在の標準治療を変更すべきではないことが判明した。さらに、当被験者は再発予防を意図した維持化学療法による恩恵を受けなかったと、940 人が参加した第 3 相ランダム化 ACTII 試験により報告された。

毎年米国で肛門癌と診断される患者 5,000 人のうち大多数は、放射線療法と化学療法が奏効することの多い扁平上皮型である。10 年間、肛門癌治療は放射線療法 + 5-フルオロウラシル (5-FU) とマイトマイシン-C による化学療法であった。本試験で、英国の研究者らはマイトマイシン-C をシスプラチンに置き換えることで患者の転帰を改善するかを調べたが、結果は、改善されなかった。さらに、シスプラチン + 5-FU 併用の維持化学療法による利益もなかった。

しかし、現在までに発表された国際的ないくつかの臨床試験と比較して、被験者は概ねきわめて良好な結果を示したとケントにあるメイドストーン病院の Dr. Roger James 氏は指摘した。同氏は最近の ASCO 年次総会でその知見を発表した。6 カ月で両群の 95% の患者は癌の徴候が完全に消失しており、本試験の患者の約 85% の患者は 3 年間生存した。

シスプラチンは肛門癌以外の扁平上皮癌の治療に一般的に用いられるので、今回は肛門癌の治療について評価されたと研究者らは述べ、シスプラチンは投与しやすい薬ではなくマイトマイシン C による化学療法とは異なる毒性があると付け加えた。今後の試験はおそらく特定の患者が他の維持療法から恩恵を得るかどうかを問うものとなるであろう。

◆ 大部分の急性骨髄性白血病 (AML) 患者に対するドナーからの幹細胞移植は自家幹細胞移植よりもよい

プロスペクティブ臨床試験のメタ分析に基づくエビデンスが発表され、その結果は急性骨髄性白血病 (AML) 患者の治療に、ドナーからの (または同種) 幹細胞移植の使用を支持するものであった。この **研究結果** は、Journal of the American Medical Association 誌 6 月 10 日号で発表された。

AML 患者は通常、この疾患に関連のある遺伝子的要因により、予後良好、標準リスク、予後不良と分類される。予後良好群の患者は回復の可能性が最も高く再発の危険性が最も低い。National Comprehensive Cancer Network (NCCN: 全米癌総合ネットワーク) によると、予後良好群は初回化学療法後に自家幹細胞移植を行うか、できない場合は 2 回目の化学療法を

受けるべきであり、予後不良群は化学療法後に同種幹細胞移植を行うべきであるとされる。また、標準リスクの疾患がある人はどちらの方法が良いか明らかではないのでどちらの方法で治療を受けてもよいという。

今回、ダナ・ファーマー／ハーバードがんセンターの Dr. John Koreth 氏主導による国際研究チームは、無再発生存率と全生存率に基づき各リスク群の患者に対してどの治療をエビデンスが支持するかを明らかにするため、同種および自家幹細胞移植を比較する文献をレビューした。研究者らは成人患者 6,007 人を対象とした米国、欧州、日本の 24 件のプロスペクティブ臨床試験を検討した。

予後良好群の患者は自家幹細胞移植を受けても同種幹細胞移植を受けても無再発生存または全生存において有意な差を示さなかった。しかし、標準リスク群と予後不良群は自家幹細胞移植に比べて同種幹細胞移植を受けた際、明らかな有益性を示した。

全体として、研究者らは標準リスク群と予後不良群の

患者に対する同種幹細胞移植の有益性は著しく明らかであると述べた。しかし「患者の年齢、併存疾患、他の分子病変の存在などの要因に基づき、同種幹細胞移植の決定を一層個別化する必要がある」ことを彼らは指摘した。

◆マイクロ RNA 発現の正常化はマウス肝臓癌の増殖を抑制

ジョンズホプキンス大学医学部の研究者らは、肝臓癌細胞に欠如している単一のマイクロ RNA (miRNA) の発現を回復させることでマウスの腫瘍増殖を阻害できることを示した。MiRNA は短い RNA で、遺伝子の活動を制御しており、それらの遺伝子のなかには癌に関与するものもある。この研究結果は 6 月 12 日号の Cell 誌上で発表された。

研究者らは、正常な成人の肝臓組織には豊富に存在するが、ヒト肝臓癌(肝細胞癌、HCC)や実験用の HCC マウスモデルにはともに欠乏しているマイクロ RNA・miR-26a に注目した。

マウスモデルで肝腫瘍の形成を開始した後、肝臓組織を特異的に標的とするよう改変されたウイルスを注入して、腫瘍細胞内の miR-26a 発現を回復した。このウイルスは、miR-26a 遺伝子とともに蛍光たんぱく質の遺伝子を持ち、導入の成否を視認できる。

MiR-26a 遺伝子を含むウイルスを注入されたマウス

10 匹のうち 8 匹は、ほんの小さな腫瘍しか発生しないか、あるいは検知可能な腫瘍は発生しなかった。悪性腫瘍を発症した 2 匹のマウスでは、肝臓組織への導入が成功した miR-26a 遺伝子がきわめて少なかった。MiR-26a 遺伝子を注入されなかった対照群のマウス 8 匹のうち 6 匹では、悪性度の高い腫瘍が発生した。

miR-26a の標的は、肝臓腫瘍のイニシエーション(発癌の初期段階)に主たる役割を果たしている特異的な癌遺伝子ではないと考えられている。むしろ癌細胞の増殖を広く抑制し、アポトーシス(細胞死)を誘導するように作用する。正常な肝細胞では、特に影響は見られないが、これは miRNA がもともと高レベルであるためと考えられる。

本研究では、「miRNA の全身投与が臨床的に実施可能な対癌治療戦略になりうるという概念の検証ができた」と著者らは結論づけている。

◆高齢者の大腸内視鏡検査による有害事象は稀である

外来で大腸内視鏡検査を受ける高齢者では有害事象のリスクは低い。しかしながら年齢の上昇とともに、あるいは糖尿病、脳卒中、うっ血性心不全など特定の健康問題を抱える場合にリスクは増大する。この知見は、高齢者の外来大腸内視鏡検査による問題を評価する初めての研究で明らかになったものである。NCI の研究者らは、2001 年から 2005 年までの間に大腸内視鏡検査を受けた 66 歳から 95 歳までの 53,220 人のメディケア(高齢者の健康保険)記録を解析した。

「大腸癌検診はその疾患の予防にとっても大切です。そして大腸内視鏡検査が、高齢になっても安全な大腸癌検診の手法であるかどうか、またリスクを増大させ

る可能性のある特定の健康状態があるのかどうか、知る必要があります」と試験責任者の Dr. Joan Warren 氏(NCI 癌制御・人口学部門)は言う。「今までこれらの問題に対するデータは全くありませんでした。」

Annals of Internal Medicine 誌に本日報告されているように、大腸内視鏡検査から 30 日以内に発生した重篤な消化管合併症のリスクは 1000 件中 6.9 件であった。ただし、85 歳以上の人の重篤な消化管合併症のリスクは、66 歳から 69 歳の人に比べて 2 倍以上であった。

この結果は米国予防サービス特別委員会が昨年 10 月に行った**勧告**と整合している、と Warren 氏は指摘する。この委員会では、リスクに対して潜在的利益が小さいとして、85 歳以上の高齢者の大腸癌の検診をしないよう助言している。同委員会の勧告はまた、76 歳から 85 歳の人に対する定型的な(個々の事情をあまり考慮しない)検診に対しても否定的である。

今回の知見は、老齢あるいは、健康上の事情により平均余命が限られている人に対する検診目的の大腸内視鏡検査の使用について、現在進行中の議論に寄与するものとみられる。報告書は臨床医に対し、大腸内視鏡検査のリスクについて患者と話す場合に、この結果を踏まえることを促している。

特別レポート

■有効な標的治療薬のない遺伝子変異には太刀打ちできないのか

すべての癌のうち、およそ 3 分の 1 で KRAS 遺伝子に変異が認められるが、この遺伝子変異を標的とする治療薬はない。KRAS が特殊なのではなく、その他の一般的な癌遺伝子もまた、「それらを標的とした治療薬がつかれない」とされてきた。

しかしながら、新たな 2 つの研究が示すように、これらの遺伝子によって生じる癌細胞は、別の種類の攻撃に弱い可能性がでてきた。RNA 干渉と呼ばれる技術は、「正常遺伝子」のなかでも癌細胞の生存に不可欠なものを同定することができ、これらが癌細胞の一つの急所となるかもしれないのである。

ハーバード大学医学部の研究者らが率いる 2 つのチームは、この方法を用いて、KRAS 遺伝子に変異をもつ癌細胞の脆弱性の可能性を調べたところ、両チームは、タンパク質キナーゼなど、細胞の生存能力に必須であるタンパク質を発見した。これらは、治療薬によって阻害することのできる有望なターゲットである。**イマチニブ**(グリベック)がその一例である。

RNA-interference technology offers a way to develop inhibitors of oncogenes that have until now been undruggable.

—Dr. Charles Sawyers

「RNA 干渉技術は、これまで治療薬がなかった癌遺伝子に対する阻害剤を開発する方法を提供する。」

—Dr. Charles Sawyers

Cell 誌 5 月 29 日号で報告されたように、研究者らは RNA の小さな断片を用いて、細胞の個々の遺伝子を標的として不活性化を試みた。患者において、このア

プローチが功を奏するかどうかは臨床試験を行ってみたいとわからない。この知見は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の薬剤標的候補を明らかにした研究をはじめ、他の**小規模な研究**においても支持されている。

「こうしたスクリーニングが、新たな癌治療薬の開発につながる可能性がある」と、この研究の主導者の一人である Dr. Stephen Elledge 氏は述べ、「腫瘍が依存しない非癌遺伝子の一連のネットワークが存在するはずだ」と指摘する。しかし、それらの遺伝子は変異や変質を伴わないため、発見するのが非常に難しい。

彼のチームは、治療標的になりうる PLK1 と呼ばれるものの他、有糸分裂に関連するたくさんの遺伝子を同定した。腫瘍細胞内では、KRAS 変異によって有糸分裂の精度が低下し、これらの遺伝子が阻害されると細胞は死滅する。このように KRAS 変異を有する細胞は、こうした遺伝子を標的とする抗有糸分裂剤に対して脆弱である可能性があるという研究者らは述べている。

癌細胞のシグナル伝達が再配線される

研究者らの**発見**は、癌を誘発する変異のある細胞において遺伝子は再配線され、この過程を通じて新しい依存性を獲得する、という見解を支持するものである。例えば、成長と生存の経路は癌細胞において広範囲にわたって再生され、そして多くの非癌遺伝子はこれらの経路が作用する上で極めて重要な役割を果たす。

癌と関連のない遺伝子の一つである STK33 は、Dr. William Hahn 氏および Dr. Gary Gilliland 氏ら主導の**第 2 の研究**の最有力候補であった。この遺伝子は KRAS 変異遺伝子依存性細胞の生存にとって必要不可欠であるため、研究者らは STK33 タンパク質を阻害することによって、KRAS 変異遺伝子に関連

するさまざまな腫瘍を治療することが可能となる旨を提言した。

付随の論評において、スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Charles Sawyers 氏は、「これらの結果を臨床現場へ導入することは“重要かつ即時的な”影響がある」と述べた。また、「STK33 及び PLK1 阻害剤をつくることは比較的容易であるはずで、そのような臨床試験は、一般的には、1、2 年以内に開始することが可能であろう」と、癌の標的治療薬開発を主導した Sawyers 氏は言及した。

当面、これらの研究にとって重要なことは「RNA 干渉技術によって、現在まで標的とする分子がなかった癌遺伝子阻害剤を開発する手段が提供できると示すことだろう」と、Sawyers 氏は電子メールにて述べた。KRAS 変異は非常に一般的で、そのため阻害剤を開発することがその分野において長年の目標であった。

その技術が到来した

1997 年に、フレッド・ハッチソン癌研究所の研究者らは、癌細胞が遺伝子依存性を有し、それらは薬剤開発において活用することが可能であると予測した。しかし、つい最近までこれらの関連性を発見するために利用できるツールはなかった。Elledge 氏、Hahn 氏、および Gilliland 氏らによる報告は、腫瘍細胞から 1 つの遺伝子が「なくなった」ときに何が起こるかを、ゲノムスケールで如何にして観測できるかを示した最初の

知見の 1 つである。

RNA 干渉スクリーニングが将来さらに一般的なものとなるか否かは費用によるところがあるとみられる。Gilliland 氏のチームは一般の学術研究者らでは手の届かない技術を用いたが、同氏ら以外のチームが用いたツールは入手しやすく、価格的にも購入可能なものである、と Sawyers 氏は言及した。

「われわれはこれらの遺伝子スクリーニングを行う人材をさらに必要としている」と Elledge 氏は述べた。また、これを実行するための情報と道具を提供したことで、お膳立てすることができたのではないかと願っている」と、同氏は述べた。

癌の複雑さに加え、単一の薬剤に対して耐性が生じるという腫瘍の性質を考えると、この疾病を患う人々を治療するためにさらなる標的が確実に必要である。遺伝子スクリーニングはこの問題に対する解決策の一部となり得るだろう。

「重要なのは、癌細胞には潜在的な脆弱性が多くあり、それらを発見するための技術が今到来したということである」と Elledge 氏は述べた。

— Edward R. Winstead— Carmen Phillips

『NCI 広報誌キャンサーブレティン日本語版』

★メルマガ登録

<http://merumaga.yahoo.co.jp/Detail/7846/p/1/>

すべての記事タイトル訳が読めます。

『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp>

NCI キャンサーブレティン 2009 年 6 月 16 日号

監修者名 大藪 友利子 (生物工学)

林 正樹 (血液/腫瘍医)

鶴川 邦夫 (消化器・内科医/鶴川病院)

後藤 悌 (呼吸器内科医/東京大学大学院)

顧問 古瀬 清行 (JMT0: 日本・多国間臨床試験機構)

久保田 馨 (呼吸器内科/国立がんセンター中央病院)

この翻訳に関して細心の注意を払っておりますが、全内容を保証するものではありません。

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ