

### ■特集記事

「新法により FDA がタバコを規制」

### ■癌研究ハイライト

- ・小児白血病に対する放射線治療不要論
- ・ホジキンリンパ腫サバイバーにおける脳卒中リスクの増加
- ・神経芽細胞腫に関与するもうひとつの遺伝子変化: DNA の減少
- ・幹細胞様の特性を有する免疫細胞がマウスの腫瘍を破壊する

### ■特別レポート

「癌の検出と治療に有望なマイクロ RNA」

## 特集記事

### ■新法により FDA がタバコを規制

バラク・オバマ大統領は、「米国人の命を救う」法案『Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act(家族の喫煙予防とタバコ規制法)』に署名し、成立させた。この新法は、米国食品医薬品局(FDA)にタバコ製品を規制する権限を付与するもので、同法のもと、今後 FDA はタバコの製造、宣伝、および販売に関わる強力な権限を新たに持つことになる---これは、従来 FDA に付与されてきた公衆衛生基準をさらに拡大適用した権限である。

本法案は何百人もの米国連邦議会議員や国内トップクラスの公衆衛生機関および医療機関の職員らから支持を得ており、その成立は彼らから賞賛を受けた。

「FDA にタバコ製品規制の権限を付与するという長年の懸案に、オバマ大統領が署名したこの日は、特別に賞賛すべき日です」と、同法を上院議会で創案し、タバコ規制に熱心に賛同してきた Edward Kennedy 上院議員(マサチューセッツ州・民主党)は述べた。

FDA にタバコ製品を規制する法的な権限を与えようとする動きは、一部の議員や公衆衛生機関の間で 1990 年代半ばに本格化した。しかし、2000 年春に米国最高裁判所で、FDA にタバコを規制する権限を与えず、その権限を付与するには議会の同意が必要である、との決議が 5:4 で下されてから、この動きは活発化していた。

新法案はまさにその同意を得たもので、FDA に数々の包括的な法的権限を与えており、例えば、以下のようなことを求めている。

- タバコの潜在的な有害性および成分についての警告ラベルを新しく、現状よりも大きくわかりやすくして製品に表示、また「ライト」や「マイルド」などの誤解を招くような表現の使用を禁止
- 店頭や 10 代後半の若者の読者が多い雑誌

での白黒広告文の規制、およびスポーツや娯楽イベントでのタバコ企業のスポンサー活動の全面禁止など、10代の若者および子供たちを対象にした宣伝を大幅に制限

- タバコメーカーは2年おきにFDAに登録をし、新製品の市場前審査報告を含め、流通を希望するすべてのタバコ製品の製造および成分に関する総合的な情報を提出
- タバコにキャンディーのような風味やその他の添加物を加えることを禁止

新法のもとでFDAが規制に取り組む際には、当局が管理を行っている薬品およびその他の品目に適用している「安全かつ効果的な」基準には従わない、とワシントンD.C.のPinney Associatesで政策および戦略通信担当部長を務め、1990年代にFDAタバコプログラム事務局の指揮をとった、Mitch Zeller氏は説明している。むしろ、FDAのタバコに対する規制活動は公衆衛生保護に適した基準に従うことになるという。

「非常に大まかな基準です」とZeller氏は続けた。「例えば…FDAが提案する製品規格などといった規制機能のことにすると、その基準がどのようなものかは

議会で明らかになります。」

このような法的柔軟性は非常に重要である、とTobacco Free Kids(タバコ・フリー・キッズ)運動に参加しているVince Willmore氏は言う。つまり、FDAはタバコに関して「公衆衛生保護の目的で追加措置を取る必要がある場合に、その都度議会へ足を運ばなくてもよい」ということである。

「この法案ほど強力なタバコ規制措置を議会が承認したのは初めてだと思います」とWillmore氏は述べている。

本法令は、タバコメーカーおよび輸入業者に手数料を課すことで、FDAにタバコ規制活動の資金を供給する仕組みも構築している。さらに、FDA内にCenter for Tobacco Products(タバコ製品センター)を新たに設け、とりわけ新法施行を円滑に進めるためにTobacco Products Scientific Advisory Committee(タバコ製品科学諮問委員会)を設けることを命じている。

## 新法が成立 --- 今後どうなるのか？

FDAはCenter for Tobacco Productsのスタッフ雇用およびインフラ構築に着手することになり、その規模は同局の生物製剤や医療機器のセンターに並ぶものとなるだろう、とZeller氏は述べている。規制活動について言えば、本法令は特定の活動について具体的な期限を設定しているとWillmore氏は説明している。

それには以下のような規制の発令が含まれている

- 3カ月以内に、キャンディ、フルーツ、およびその他の風味の添加を禁じる
- 12カ月以内に、「ライト」および「低タール」などの表現を製品ラベルに用いることを禁じる
- 15カ月以内に、十代の若者および子供たちへのタバコの宣伝および販売を制限する、これには店頭や10代後半の若者の読者が多い雑誌での白黒広告文の規制も含まれる
- 24カ月以内に、現状よりも大きく、図を多く用いた警告ラベルを求める

Zeller氏の指摘によると、ニコチンに関しては本法令ではタバコ製品からニコチンを除去するようFDAが求めることは禁じているが、ニコチン濃度を中毒の閾値以下に引き下げよう求めることを禁じる記述はないという---このことは現在、検討中の課題である、と彼は述べている。

Zeller氏は、新法のもと、FDAはまず10代の若者

および子供たちへのタバコ製品の販売および宣伝の制限に取り組むであろうとしている(上記枠内参照)。またFDAは、世界保健機関(WHO)より昨年発行の、タバコ規制優先地域を特定した**指針書**を参考にするとみられる。

FDAによる規制が米国内の喫煙普及率低下を大きく促進するのに役立つと期待される一方で、これは万能

の解決策ではない、と NCI の Tobacco Control Research Branch (タバコ規制調査課) 長を務める Dr. Cathy Backinger 氏は述べる。「規制は、包括的なタバコ規制政策において非常に重要な要素ではありますが、進歩を遂げるためにわれわれがなすべきことはそれだけではありません」と彼女は言う。「科学的根拠に基づいたプログラムおよび政策を実行し、どうすれば若者と成人両方の喫煙普及率を引き下げることができるのかを理解するために研究努力を続ける

ことも必要なのです。」

#### 【動画下文訳】

6月22日、バラク・オバマ大統領が Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act (家族の喫煙予防とタバコ規制法) に署名

— Carmen Phillips

## 癌研究ハイライト

### ◆小児白血病に対する放射線治療不要論

最も多いタイプの白血病の小児において、患者個人のニーズに合わせて処方された化学療法レジメンを受けた場合、再発予防のための放射線療法を見送ることができる。これは、急性リンパ性白血病(ALL)患者498人を対象とした臨床試験のエビデンスによるものであり、患者の約94%が治療5年後も生存したという同試験の結果は、その他のALL治療関連試験に比べて良好なものである。

今回、この試験で採用された治療戦略および治療は、その他の医療センターでも適用可能であることが、メンフィスにある聖ジュード小児研究病院の研究者らによって示され、その結果は New England Journal of Medicine 誌 6月25日号に発表された。

1960年代以降、脳への癌再発の予防として全脳照射が用いられてきた。聖ジュード病院の研究者が初めて導入したもので、それが突破口となって、癌における生存率が約50%まで改善した。化学療法が改善され続けているおかげで、今日では、ALLの小児の90%が治癒している。

しかし、癌サバイバーが増え、放射線照射による二次癌および認知障害のエビデンスが明らかになるに伴

い、多くの治療センターでは再発リスクのある患者への実施を制限している。本試験では、Dr. Ching-Hon Pui 氏らが各患者にあわせた化学療法レジメンを処方し、薬物送達には最新技術を用いてその有効性を観察した。数週間後、残存腫瘍細胞が判明した場合は投薬調整が行われた。

ALL患者に関する歴史的データとの比較およびその他に基づいて、研究者らは、個別の化学療法レジメンは、全脳照射を含む治療法よりも好ましいと結論づけ、再発リスクの程度によっては患者に放射線療法を施行しないことも推奨している。「この試験でこれらの患者が放射線療法を受けていたとしたら、患者の90%が不要な放射線療法を受けることになっていた」と、研究者らは説明した。

「1960年代のALLに対する放射線療法導入により、ALLに関する議論に「治癒」という言葉が出るようになった」と、共著者である聖ジュード病院院長 Dr. William Evans 氏は述べた。「本試験の重要性は、われわれが今、治療から放射線療法を除こうとしている点である。それが可能になったのは、われわれが化学療法の使用法をより洗練させ、向上させたことによる」

### ◆ホジキンリンパ腫サバイバーにおける脳卒中リスクの増加

Journal of the National Cancer Institute 誌 7月1日号の報告によると、ホジキンリンパ腫に対して放射線療法を受けた患者は、脳卒中またはのちに「ミ

ニ脳卒中」とも呼ばれる一過性虚血性発作(TIA)のリスクが増加する可能性がある。このリスクは主に頸部および胸部への照射と関連があり、治療後数年間は、

高リスクにとどまる。

オランダ癌研究所の Dr. Flora E. van Leeuwen 氏が主導する研究者らは、1965～1995 年までの間に 50 歳以下でホジキンリンパ腫の治療を受けた癌サバイバー 2,201 人の追跡調査を行った。追跡期間の中央値は約 18 年間で、96 人のサバイバーが脳卒中または TIA を発症した。癌サバイバーにおける脳卒中の発症率は一般集団の 2.2 倍、TIA の発症率は 3.1 倍であった。

全般的に、これらの事象は比較的若年で発症していた(年齢の中央値は 52 歳、範囲は 24～80 歳)。特に脳卒中および TIA のリスクが高いホジキンリンパ腫の若年癌サバイバーについて、医師はリスクを低減する戦略(高血圧の治療およびライフスタイルの変更など)について検討すべきであると、研究者らは述べる。

米国国立加齢研究所の Dr. Dan Longo 氏による付随論説によると、この知見は、ホジキンリンパ腫に対して放射線療法を用いることが「近視眼的」であるというこれまでの多くのエビデンスをさらに支持するものである。1995 年以降、本症に対する治療において放射線投与線量を低減しても、癌サバイバーの晩期障害が少なくなるという証拠は依然として認められない。

「残念ながら、放射線療法の使用により、生涯にわたって晩期障害リスクが高くなるとすれば、安全性を示すデータが得られるまでは、明確な利益が認められないのに患者をリスクにさらし続けることはできない」と、Longo 氏は付け加えた。

## ◆神経芽細胞腫に関与するもうひとつの遺伝子変化: DNA の減少

小児においてもっとも多く発症する癌である神経芽細胞腫に関わる共通の遺伝子変化が一連のゲノム試験により、初めて明らかになった。本研究に基づいて、これらの調査対象はさらに DNA の増加や減少などの構造変化にまで発展してきている。Nature 誌 6 月 18 日号で発表されたこの研究により、神経芽細胞腫の一部の小児には第 1 染色体の領域が欠けており、それが本疾患の一因である可能性が明らかとなった。

コピー数の変化(CNV)として知られる DNA の増加や減少は、自閉症や統合失調症などの疾患と関連づけられていたが、今回の試験では、癌の発生要因として果たす役割が初めて示された。フィラデルフィア小児病院の Dr. John Maris 氏らは、神経芽細胞腫の小児および非神経芽細胞腫の小児 1,600 人の DNA をスクリーニングすることでこれを発見した。異なる 2 群で、第 1 染色体上の DNA が欠けていることが確認され、細胞を用いた実験を行ったところ、それが神経芽細胞腫に対して果たす役割についてさらに証拠が得られた。

神経芽細胞腫は、小児において交感神経系から発生する細胞に発症する。第 1 染色体の不安定領域は、中枢神経系の発達に関わる遺伝子ファミリーの近傍

に存在する。細胞を用いた実験では、この領域内にあって、以前はわからなかったこの遺伝子ファミリーの活性を CNV が変化させることを確認した。CNV だけでは神経細胞腫を引き起こすには不十分である、と研究者らは指摘している。

事実、現在では確認済みの CNV を含め、多様な遺伝子変化が本疾患に寄与している。これまでの研究(NCI プレティン 2008 年 5 月 13 日号参照、9 月 9 日号参照)で、小児腫瘍グループの Maris 氏らは、2 種類の遺伝子変化—突然変異および一塩基多型(SNP)(DNA が 1 文字だけ人によって異なるゲノムの状態)が関係しているとした。

「CNV が癌に対し何らかの役割を果たす可能性がある」と広く考えられているが、エビデンスに欠けている。われわれの研究の成果が、癌における CNV および SNP を対象とするゲノムワイド関連研究を拡張する重要性を示すエビデンスとなることを希望している」と、この新たな研究の筆頭著者であるフィラデルフィア小児病院の Dr. Sharon Diskin 氏は述べている。

## ◆幹細胞様の特性を有する免疫細胞がマウスの腫瘍を破壊する

NCI 癌研究センターの研究者らにより、Wnt-β-カテニン経路と呼ばれる細胞シグナル伝達ネットワークが、癌に対する免疫療法を強化させる種類の免疫細胞の発生を促すことを実証した。免疫療法とは、身体の免疫系を利用して癌細胞を攻撃するものである。

電子版 Nature Medicine 誌 6 月 14 日号で発表された論文のなかで、研究者らは、白血球の一種である T 細胞を Wnt 経路の成分に似た薬剤と一緒に培養したとき、T 細胞が幹細胞様の特性を獲得したことを確認した。T 細胞は自己再生が可能であるとともに、癌細胞を認識し、攻撃する成熟 T 細胞に分化する娘細胞を産生することも可能であった。

マウスを用いて、CD8+ の記憶幹細胞と呼ばれるこれらの細胞について、大きな黒色腫の腫瘍（約 10 億個の悪性細胞を含む）に対する治療法として実験を行った。比較的少数（約 4 万個）の T 細胞と腫瘍ワクチンおよび免疫系刺激剤であるインターロイキン 2 を併用投与することにより、大きな腫瘍は破壊され、生存率を改善することができた。移植された記憶幹細胞は、マウスにおいて調べられたその他の種類の T 細胞より

10～30 倍多かった。

「この新しいリンパ球のカテゴリーは、早期の実験で使用された T 細胞より優れている。なぜなら、自己再生、増殖、分化、および最終目的である腫瘍細胞を死滅させる能力が高いからである」と、筆頭著者である Dr. Nicholas Restifo 氏は談話で述べた。

養子免疫療法（体外で増殖させた抗腫瘍 T 細胞の再注入）は、転移性疾患を有する患者を完全寛解させる数少ない新しい治療法として有望であることがすでに示されている。この方法は、これまで、実験室で作製し、増殖させた腫瘍特異性の T 細胞を大量に移植することが必要な、時間とコストのかかるプロセスであった。しかし、癌患者に対し、より少数の「幹細胞様」T 細胞を使用することで、この治療法の利用を拡大することができる。ヒトにおいて CD8+ 記憶幹細胞から有望な結果が得られることを確認するには、さらに試験が必要である」と、Restifo 氏は結論している。

## 特別レポート

### ■癌の検出と治療に有望なマイクロ RNA

50 年以上前にワトソンとクリックが DNA 構造を解明して以来、全世界で何万もの研究者が継続的に行ってきた実験により、分子生物学のセントラルドグマ（※ 1958 年、両氏によって提唱された分子生物学の基本的概念）が導き出された。すなわち、遺伝子（DNA）が RNA をコードし、次に RNA がタンパク質の構造を決定する。こうして、遺伝子コードにより産生された数十万の固有のタンパク質が、さらにどの遺伝子をいつどの組織で発現させるかといった調節などの体の働きを制御する。

近年、マイクロ RNA と呼ばれる長さがわずか 20 ヌクレオチド程度の小さな RNA を含む機能性低分子 RNA が発見されたことにより、ヌクレオチドは遺伝情報の受動的な運搬役にすぎないと信じられてきた長年の概念が覆された。マイクロ RNA はノンコーディング RNA す

なわちタンパク質構造の情報を伝えないが、タンパク質と同様に遺伝子発現の強力な調節因子として働く。マイクロ RNA はメッセンジャー RNA (mRNA) に結合し、その翻訳を阻害するか、あるいは mRNA を細胞システムによる破壊の標的にする。

今では、マイクロ RNA は、細胞増殖（細胞分裂）や細胞死（アポトーシス）などの細胞プロセスに関与するものを含む、哺乳類の全遺伝子の半分以上でその発現を制御していると考えられている。これらのプロセスがその制御に失敗してコントロール不能に陥った結果、癌になる可能性がある。

### 癌研究の拡大分野

「どのようなプロセスで遺伝子が発現し、どのように細胞システムが制御されているかを理解する上で、マイクロ RNA はおそらくこの 10 年間で最も重要な分子生物学分野での発見であると思います」と、NCI の癌生物学部門の副部長 Dr. Daniel Gallahan 氏は述べた。「今や、癌プロセスに関連する新しいマイクロ RNA の発見が日常的にみられています。」

これらの発見は、オハイオ州立大学ヒト癌遺伝学プログラムの責任者 Dr. Carlo Croce 氏の研究室で、慢性リンパ性白血病のほとんどの症例で 2 つのマイクロ RNA が欠損、または下方制御（発現が抑制）されていることが示された 2002 年に始まった。これはヒトの癌でマイクロ RNA の異常発現が見つかった最初の例であり、これによりこの分野の研究の門が開かれた。今日まで、調査されたすべてのタイプの腫瘍でマイクロ RNA の異常発現が見つかり、癌の進行や転移に関連していた。

研究者らは現在、これらの知見をどのように癌臨床に応用できるかを研究している。マイクロ RNA はそれぞれの組織に非常に特異的、すなわち脳には肝臓や膀胱とは異なるマイクロ RNA が存在し、また同じ組織内でも細胞の種類により異なるため、研究者らはそれらの分子の診断的適用を探っている。「マイクロ RNA は診断や予後診断に有用になることは間違いないと思います」と Croce 氏は述べた。

例えば、最近の研究では、マイクロ RNA により**原発巣不明の癌**の正確な組織が 90%以上の精度で区別できた。「この成果は今までの mRNA-発現レベルを用いた時の最良の結果と比較しても遜色はなく、おそらくより多くのマイクロ RNA 発現の試料セットが収集されてプロファイリングされるにつれ、さらに改善されていくであろう」と、イスラエルの Rosetta Genomics 社の Dr. Nitzan Rosenfeld 氏と Dr. Ranit Aharonov 氏が率いるグループの著者らは結論づけている。

## 治療に関する将来性

発癌におけるマイクロ RNA の役割は、マイクロ RNA を有望な治療標的にすることでもある。特に期待される点は、ひとつのマイクロ RNA が、ときに数百におよぶ標的遺伝子を制御している可能性があるという事実である。科学者らはヒトの体内に 1000 を超える異なるマイクロ RNA が存在すると推定しているが、その標的遺伝子は、これまでごくわずかしき同定されていない。

「この分野では、マイクロ RNA によりコントロールされた非常に影響力の強い表現型が、非常に強く制御さ

れている少数の標的であるのか、それとも非常に弱く制御されている多くの標的であるのかということを理解しようとする熱心な取り組みが続いています。さらに、その制御の強さも、強いまたは弱いだけでなく、その間でさまざまな可能性が考えられます」とジョンスホプキンス大学の小児科および分子生物学・遺伝学部門の准教授である Dr. Joshua Mendell 氏は説明した。

しかし、治療を目的とする場合、発癌を促進するマイクロ RNA が同定できれば、その標的遺伝子を見つけることが常に必須であるとは限らない。最近、Mendell 氏らはマウスを用いた **proof-of-concept 試験**により、肝臓癌細胞の 1 つのマイクロ RNA を正常に発現するよう修復すれば、このマイクロ RNA が腫瘍のイニシエーターである癌遺伝子を標的としていなくても、十分な腫瘍縮小効果が得られることを示した。ここで使用した技術は、すでにマイクロ RNA を発現している正常な肝細胞には、まったく毒性を及ぼさなかった。

この考え方により、KRAS 遺伝子のように「**undruggable targets (薬剤の標的とならない)**」と呼ばれる遺伝子、すなわち治療標的とすることが極めて困難であることが実証されている癌遺伝子が引き起こす腫瘍についても、治療の見込みがでてきた。「特定の遺伝子を標的とする治療ができない癌では、私たちはショートカットに加えて制御を受けない下流のマイクロ RNA、基本的には遺伝子変異の結果を標的とすることができる可能性がある」と Croce 氏は説明した。

## 今後の方向性

マイクロ RNA の研究は急速に増え、関心も一気に高まったことから、癌生物学部門 (DCB) は、癌生物学におけるマイクロ RNA に関する 2 日間のシンクタンクを開催し、マイクロ RNA の生物学の分野で最先端の研究を行う研究者を集めた。

Gallahan 氏は「私たちは、この分野が進む方向を見極め、この研究を進めていくために私たちにできることがあるのかどうかを検討したいと思いました」と述べた。

参加者らは、これらがあればマイクロ RNA の研究が急速に進むとみられる領域を確認した。「具体的には、マイクロ RNA の標的遺伝子を予測するためのさらに優れたアルゴリズム、既知のマイクロ RNA の系統的な塩基配列決定法、トランスジェニックマウスモデルなどです。個々のマイクロ RNA が癌に果たす役割を理解するために、役立つものだと考えています。もちろん、資金提供やこうした資源の共有方法についても確認しました」と、このシンクタンクを開催し、DCB の Tumor

Biology and Metastasis Branch(腫瘍の生物学・転移学課)のプログラムディレクターである Dr. Chamelli Jhappan 氏は語った。

ウェブサイトに掲載の予定です。配布を希望する方は、Dr. Jhappan宛([jhappanc@dc37a.nci.nih.gov](mailto:jhappanc@dc37a.nci.nih.gov))にご連絡ください。

このシンクタンクの報告書全文は、年末までにDCBの

— Sharon Reynolds

『NCI 広報誌がん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がんサーブレティン2009年6月30日号

監修者名 小宮 武文 (呼吸器内科/NCI研究員・ハワード大学病院)

中村 光宏 (医学放射線)

関屋 昇 (薬学)

大藪 友利子 (生物工学)

顧問 古瀬 清行 (呼吸器内科/JMTO: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