

NCI キャンサーブレティン2010年1月26日号 (Volume 7 / Number 2) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for January 26, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012610>

■特集記事

「聖ジュード小児研究病院とワシントン大学が小児癌のゲノムプロジェクトを開始」

■癌研究ハイライト

- ・術後化学療法が高齢の大腸癌患者に有益である可能性
- ・脳腫瘍には他の癌と同じく明確な分類が存在する
- ・臍帯血移植をさらに強化する戦略
- ・鍼治療により乳癌患者で関節痛の緩和が可能
- ・癌細胞は、蓄積された脂肪を利用して急速な増殖と転移を促す

■特別レポート

「肺癌治療の進展が期待される試験の数々」

■スポットライト

「乳癌遺伝子変異における予防的選択肢の重み」

■クローズアップ

「画像診断による癌リスク」

■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

- ゲストディレクター報告
- 対談
- 注目の臨床試験
- 地域情報
- 政府規制情報
- その他の情報

特集記事

■聖ジュード小児研究病院とワシントン大学が小児癌のゲノムプロジェクトを開始

聖ジュード小児研究病院とセントルイスにあるワシントン大学医学部が、小児癌患者 600 人以上のゲノム解読を今後 3 年間でを行うことを目標に『小児癌ゲノムプ

ロジェクト(Pediatric Cancer Genome Project)』を立ち上げた。小児癌を引き起こす遺伝子変異の探索のために、全ゲノム解読法が大規模に利用される予

定であり、共同研究として初めての試みである。

「このプロジェクトは聖ジュード小児研究病院 50 年間の歴史において最も大規模で強力な取り組みです」と同病院の責任者である Dr. William E. Evans 氏は昨日、報道への説明会でプロジェクトの発表をした。「DNA はまさに今、こうして説明している間にも解析が進められているところです」と述べている。

聖ジュードには、1970 年代以降に同施設で治療してきた子供たちから得られた生物学的サンプルや臨床情報が保存されている。これらは癌に関する貴重な情報源であり、時とともに大幅に下がり続ける低コスト化により、安価に最新のゲノム技術を用いて精査することが可能となっている。

「これは小児癌の新たな時代です。この研究は幼い子供の正常な細胞が癌化する全ての過程を発見する契機となります」と NIH 責任者 Dr. Francis Collins 氏は説明会で述べた。

6,500 万ドルの費用が見積もられ、聖ジュードから資金提供を受けたこのプロジェクトは、一方では、小児癌という稀な疾患をもつ若い患者へのケアを改善するため、利用できる知識を作り出すこと、他方ではこの疾患の遺伝子レベルの原因を発見することを目標としている。早期の結果から、現在利用可能な薬剤の新たな使用方法が明らかとなり、長期的にはこれらの癌に対する標的薬の開発を導く可能性があるという研究者らは指摘する。

患者を分類して治療するための遺伝子を利用した新たな識別方法も期待されている。子供が予後の悪い型の腫瘍であることを予め知ることができれば、医師は疾病経過の早期に積極的な治療方法を選択できる。同様に、遺伝子プロファイルをもとに予後が良いと考えられる患者に対しては治療を安全に控えることが可能となるかもしれない。

「これら 2 つの優れた NCI 指定の総括的がんセンターは、小児癌をもつ子供を改善することに力を注ぐと再度宣言しています」と NCI 責任者の Dr. John Niederhuber 氏は述べた。

ワシントン大学医学部長で小児遺伝学者である Dr. Larry J. Shapiro 氏は「このプロジェクトにより、癌細胞における変異について詳細かつ完全な模式図を得ることができるでしょう」と説明会で述べた。

ワシントン大学の研究者らは、2008 年に白血病の女性患者のゲノム配列を初めて解読したことを発表¹した。以来彼らは 2 人目の白血病患者のゲノム配列を発表²

し、同様の全ゲノムアプローチを用いて数十もの癌のゲノム配列を解読してきた。

白血病や脳腫瘍、肉腫(骨や筋肉、その他結合組織の腫瘍)に焦点を当てた新たな試みが今後行われる予定である。癌に関連した遺伝的変化を同定するために、研究者らは各患者の癌細胞と正常細胞の両方から DNA を抽出し塩基配列を決定する。

当プロジェクトは、成人癌に焦点を当てた癌ゲノムアトラス(TCGA)研究ネットワークの試みをあらゆる点で補完するものであると Collins 氏は指摘した。先週、TCGA の研究者がゲノム解析と臨床データを用いて脳腫瘍の**新たなサブタイプを同定**したが、同様の知見をこの小児プロジェクトから得られると Collins 氏は期待している。

小児癌におけるもう 1 つのゲノムプロジェクトは、NCI 支援の小児癌 TARGET イニシアチブであり、これには聖ジュードの研究者だけでなく他の小児癌研究者も関わっている。このプロジェクトでの初期の発見は、**新たなタイプ**の急性リンパ性白血病のために開発中の臨床試験を通じて臨床現場へと成果が結びつきつつある。

ワシントン大学のゲノムセンター責任者である Dr. Richard Wilson 氏によると、過去の試みと新しいプロジェクトの相違点は、今回は「全ゲノムを網羅的に解析する」という点であるという。また、これまでほとんどのゲノム研究では、DNA 解析にかかるコストのため、解析対象とする遺伝子群や遺伝的マーカーを限定してきた。現在では、腫瘍細胞と正常細胞の組み合わせ一組の全ゲノムを解読するのにかかるコストは 10 万ドル以内と低下しており、さらに約 1 週間で塩基配列の決定が可能であるという。(今週号記事“**A Conversation with Dr. Elaine Mardis**”(原文を参照)

「このプロジェクトは、一刻も早く実施されなければならないと考えていましたが、実験にかかる費用が、やっと実現可能な価格まで下がってきました。われわれはこの努力をマラソンとみなしており、最初の 3 年間は出発段階でしかありません。この期間の終わりに多くの未解決な問題が残されることは確かであり、成すべき仕事はたくさんあるでしょう」と Evans 氏は述べた。

彼は 100 兆もの断片化したデータ(600 症例が対象であり、1 症例につき 2 ゲノムで、さらに漏れのないことを確かめるため各ゲノムは 30 回解析される)を処理し解読する多大な挑戦であることを認識している。この挑戦に応じるためワシントン大学では新たな機器やコンピュータ類を追加し、研究者は準備が整ったと確信

している。

「データの貯蔵、管理、および分析に関する問題はかなりの難題ですが、このプロジェクトは、われわれの技術的能力の面からみてちょうどよい時に行われています。われわれのデータ産生技術に関しては、最近 6 か月間で本当に大きな進展がみられました」と Wilson 氏はインタビューで語った。

実際、聖ジュードでは、検体保管施設を作成し前臨床試験を行う能力を発展させることにより、45 年間このプロジェクトの準備をしてきた。モデルマウスなどのゲノムデータの検証実験に必要な基盤や資源はすでに聖ジュードに用意しており、「ゲノムプロジェクトにより、これらのパイプラインは分析すべき新たな情報で満たされることになるでしょう」とワシントン大学ゲノムセンター共同責任者の Dr. Elaine Mardis 氏は述べた。

将来的には、DNA 配列の変異を伴わず遺伝子の活動を変える RNA やエピジェネティックな変化など、癌における別のタイプの変化をプロジェクトに加えたいと研究者らは述べている。

情報が確認された時点で、ウェブサイトを通じて結果を公表するつもりであると彼らは強調した。他の研究者が自身の専門知識や考えをデータにあてはめることで科学の進歩に貢献すると期待している。

「われわれはこのプロジェクトを自分たちのためだけでなく世界のために資源をつくることであると捉えている」と Evans 氏は述べた。彼は聖ジュードの設立者である喜劇俳優 Danny Thomas が好んで用いた「メンフィスの子供を 1 人救うことは世界中の 1000 人の子供を救うことである」という表現を引用した。

「もしわれわれの発見が増幅され他の場所で活用されれば、良いことです。そしてそうならなければならないのです」と Evans 氏は付け加えた。

癌研究ハイライト

◆術後化学療法が高齢の大腸癌患者に有益である可能性

大規模臨床試験結果の新たな分析により、70 歳以上の大腸癌患者の一部は比較的新しい薬剤を含む術後補助化学療法によって転帰が改善する可能性があることが示唆された。米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 消化器癌シンポジウムで発表されたこの知見は、そのような有益性はないと昨年発表された他の臨床試験のデータ分析結果と相反している。

1,900 人近い患者を対象とした臨床試験で、カペシタビンとオキサリプラチンを用いた XELOX と呼ばれる療法を受けたステージ III の大腸癌患者は、5-フルオロウラシル (5-FU) とロイコボリンによる従来の療法を受けた被験者よりも術後に腫瘍が進行することなく長く生存した。この試験の全生存データはまだ出されていないと、試験のリーダーであるペンシルベニア大学アブラムソンがんセンターの Dr. Daniel Haller 氏は記者会見で説明した。

3 年間の経過観察後の無病生存率は、XELOX を受

けた患者で 71%であったのに対し、5-FU+ロイコボリン療法を受けた患者では 67%であった。無病生存率を年齢群 (70 歳未満および 70 歳以上) で分析したところ、XELOX では両方の年齢群で患者の無病生存率が向上していたが、70 歳未満の患者でのみ統計学的に有意であった。Haller 氏は、70 歳以上の患者で統計学的有意差がみられなかったことは、この年齢群に当てはまる被験者数が比較的少なく、400 人程度であったためであるとみられると述べている。

70 歳を超える患者がこの術後療法から利益を得られるという今回の結果は臨床的に重要であると Haller 氏は主張している。先ごろ発表された MOSAIC 試験の結果および大腸癌術後療法の 6 つの臨床試験の分析結果では、70 歳以上の患者の術後療法にオキサリプラチンを追加することに有益性はないことが示されており、これらの結果に基づき、一部の腫瘍医は、患者の健康状態にかかわらず、この年齢群の患者への術後療法にこのような比較的新しい薬剤を含めな

いと Haller 氏は言う

この知見によって、臨床医は、術後療法に関するより多くの情報を得た上で、70 歳以上の患者とともに選択できるようになるべきであると NCI の癌治療・診断部門の Dr. Jack Welch 氏は言う。70 歳以上の患者の中にも XEROX 療法に忍容性を示す者もいることを

データは示している、と Welch 氏は続けた。「また、カペシタビンは経口薬であるため、交通手段の選択肢が限られた高齢患者にとって、より利用しやすい治療となるかもしれない」と、Welch 氏は述べており、療法の利便性によって患者の薬剤服用法の遵守が可能となるかもしれない。

◆脳腫瘍には他の癌と同じく明確な分類型が存在する

数百種類の脳腫瘍におけるゲノムの変異の調査で、脳腫瘍の 2 つの新たな分子型が存在することが明らかになり、既知の 2 つの型が同定された。癌ゲノムアトラス (TCGA: The Cancer Genome Atlas) 研究ネットワークによるこの知見は、成人の悪性脳腫瘍で最も多くみられる神経膠芽腫には少なくとも 4 つの分類型があり、それが遺伝子署名によって認識できることを示唆している。Cancer Cell 誌 1 月 19 日号に掲載された論文によると、付随研究では神経膠芽腫の積極的な治療に対する反応は型によって異なることが発見された。

分類型の検出が可能になることで将来の研究のための枠組みが確立され、その患者に最も適した治療を組み合わせることが期待できる。また、乳癌やその他の癌の分類において行なわれているように、それぞれの型に潜在する分子変化を標的とした治療も可能になるとみられる。同様に、それぞれの型の実験モデルも開発される可能性がある。研究結果は、これらの癌の起源となる細胞を同定する上で役立つとも考えられ、治療にとって重要な意味をもつであろう。

この研究は TCGA の著者による最近の論文を基礎としており、この論文では神経膠芽腫で制御されなくなることの多い分子経路の核となる組合せについて述べられている。最新の研究では、ノースカロライナ大学ラインバーガー総合がんセンターの Dr. Neil Hayes

氏ら TCGA 研究班によって、遺伝子コピー数の変化や DNA 変異などの 200 種類の腫瘍に関するさまざまな種類のゲノム情報が統合された。

4 つの変異型は、PDGFRA 遺伝子、IDH1 遺伝子、EGFR 遺伝子および NF1 遺伝子に関連する変異として特徴づけられた。それぞれの腫瘍型では連続した分子反応が生じ、その結果しばしば何千もの遺伝子の活動性に変化が起こる。この知見は、第 2 の集合として用意された 260 の腫瘍で検証された。

「この研究は、神経膠芽腫のような複雑な疾患をさらに解明し、治療するために研究チームが TCGA のデータをどのように用いることができるかを示す力強い一例である」と NCI 副所長の Dr. Anna Barker 氏は言う。

Hayes 氏はこう加えた。「これらの研究は、われわれがこの疾患の研究を進めるための明確な方向性を示してくれる。神経膠芽腫の型に基づいて論理的な方法で患者を分類することができ、最終的には、より個人に合った治療法へと調整することができる」TCGA の研究者らは来年には多数の腫瘍型を分析する予定であることに言及しながら、Hayes 氏は続けた。「この論文はわれわれの希望する方向性のモデルである。われわれには沢山のデータがもたらされるためモデルが示されたことは好事と言えるであろう」。

◆臍帯血移植をさらに強化する戦略

化学療法などの治療を受けて、腫瘍細胞とともに正常な細胞も減少してしまった患者の血液細胞や免疫系を回復させる方法が新たな研究で示された。この方法では、実験室 (ex vivo) において臍帯血前駆細胞の Notch シグナル伝達経路を刺激することにより、臍

帯血から得られる造血幹細胞の数を増加させる。その後、これらの細胞は患者に移植され、免疫系の白血球細胞などの新たな血液細胞が造られる。

フレッドハッチンソン癌研究センター (FHCR) の研究

チームは、急性白血病患者を対象とした第 1 相試験にてこの方法を検討した。Nature Medicine 誌オンライン版に 1 月 17 日付けで掲載された記事によると、改変された移植細胞は正常臍帯血よりも早く一部の免疫細胞を増加させる。1 週間以上早く回復した症例も認められた。本結果は予備的ではあるが、この方法によって移植後に患者の免疫系が回復するまでの期間が短縮すると示唆される。免疫系が抑制されると患者は生命を脅かす感染症に罹患しやすくなることから、このような回復促進は重要である。

Notch シグナル伝達経路は重要な発達調整因子である。FHCRC の Dr. Irwin D. Bernstein 氏らは 10 数年前、Notch 1 遺伝子の活性化亢進は臍帯血前駆細胞数の増加と関連することを発見した。それ以降同

氏らは、遺伝子そのものを変異させることなく臨床にこの発見を転換させる方法を開発し続けてきた。この方法では、経路内のタンパク質と相互作用する分子を介して Notch シグナル伝達を刺激する。

Bernstein 氏は、「本試験では基本的に、治療を目的として多数の細胞を自己再生するうえで、細胞の遺伝子構造を変異させずに既知の発達調整因子を使用できることが判明した」と述べた。同氏は、FHCRC で臍帯血移植プログラムを調整している Dr. Colleen Delaney 氏と共同で本試験を実施した。今回の方法によって患者の転帰が改善するかどうかはまだ不明であるが、現在行われている試験により、この問題が検討される予定である。

◆鍼治療により乳癌患者の関節痛の緩和が可能

小規模なランダム化臨床試験において、アロマターゼ阻害剤(AI)投与が原因で関節痛や凝りを呈する乳癌患者にて鍼治療による疼痛改善が報告された。鍼治療を受けた女性の 80%で 10 点制疼痛尺度にて 2 点以上の改善がみられ、一方、偽治療を受けた女性では 22%であった。これらの結果は、Journal of Clinical Oncology 誌に 1 月 25 日付けで掲載された。

コロンビア大学の Dr. Katherine D. Crew 氏らは、本試験に女性 51 人を登録し、そのうちランダムに割付けたのは 43 人、治療を完了したのは 38 人であった。登録されても治療を開始しなかったり完了しなかった女性の大半は、日程調整の困難さが原因であった。

すべての女性に対し、治療の割付けは知らされなかった。治療は、6 週間の期間中に鍼治療 12 回または偽治療 12 回(鍼を疼痛に影響しないと考えられる部位に軽く刺すだけ)のいずれかを行うこととした。関節痛、凝り、および膝・手首の機能における変化を判定する

ため、異なる 3 種類の尺度が用いられた。

本試験の開始時、鍼治療群の女性では最高疼痛スコア(最高 10 点)の平均点が 6.7 点であったのに対し、偽治療群の女性では同平均点が 5.6 点であった。治療後、鍼治療群の女性では最高疼痛スコアの平均点が 3.0 点であったのに対し、偽治療群の女性では同平均点が 5.5 点であった。これらの点数は、鍼治療群における疼痛スコアの 50%改善に相当する。

Crew 氏らは、「われわれの知る限りこの報告は、AI 関連の関節症状のコントロールを目的として治療介入の適用を初めて確立した初めてのランダム化プラセボ対照試験であり、大規模なランダム化試験で確認するべきである」と結論づけた。

◆ゲノムスキャンから膵臓癌のリスク解明の手がかりがもたらされる

膵臓癌の危険因子が存在するかもしれない 3 つの染色体上の領域が、膵臓癌のゲノムワイド関連研究により、初めて同定された。よって研究者はこの致死的な疾患に関与する遺伝因子を検索するための新たな手

がかりをつかんだことになる。領域の 1 つは第 5 染色体上にあり、複数の疾患と関連し、種々の癌に関与している可能性があるとして、1 月 24 日付の Nature Genetics 誌オンライン版でこの研究の著者は報告し

ている。

「これはまさに膵臓癌のリスク増加に関連する新たなゲノム領域を同定した初の大規模で包括的な研究である」と、筆頭著者であるメイヨークリニックの Dr. Gloria M. Petersen 氏は言う。膵臓癌は比較的まれな疾患であり、多くの患者は診断後の生存期間が1年未満であるため、遺伝学的な研究は困難であると Petersen 氏は述べている。

昨年報告された研究チーム**初の分析結果**では、血液型を決定する ABO 遺伝子における変異が膵臓癌のリスクと関連していることが明らかになった。最新の分析のために研究チームは活動を広げ、世界中の13の異なる研究に参加した4,000人近い患者から DNA を収集した。次に、患者群と対照群の両方で、550,000個の DNA マーカー（一塩基多型）を検査した。その結果最も多かったのは第1、第13および第5染色体上の領域であった。

「3つの領域が膵臓癌のリスクに関連していることに疑いの余地はない。この3領域はゲノムの中では生物学的に新しく、興味深い位置を示している」と上級著者である NCI の癌疫学・遺伝学部門の Dr. Stephen Chanock 氏は言う。第5染色体上の領域は複数の癌で役割を果たしているとみられ、この点で、少なくとも5種類の異なる癌に関連する8q24として知られる第8染色体上の領域に匹敵する可能性がある」と Chanock 氏は加えた。

過去の研究によれば、第5染色体上の領域は、脳腫瘍、肺癌、膀胱癌に加えて黒色腫、白血病、肺線維症に関連づけられている。この領域には、癌に関連する TERT など2つの遺伝子が含まれる。TERT はテロメアと呼ばれる染色体の末端部分を維持するために不可欠な遺伝子で、この遺伝子の活動が変化すると、細胞がより長く生存して癌化する可能性がある」と研究者らは述べている。

特別レポート

■肺癌治療の進展が期待される試験の数々

2つの早期臨床試験の結果から、進行肺癌の患者の生存率を改善する新たな治療選択肢の可能性が示唆された。この試験結果は『肺癌における分子的起源に関する AACR-IASLC 合同会議 (AACR-IASLC Joint Conference on Molecular Origins of Lung Cancer)』（カリフォルニア州コロナド開催）において先ごろ報告された。

肺癌治療の第一人者であるコロラド大学の Dr. Paul Bunn 氏は、今回の所見は、現在ある肺がん治療の進展の明るい兆しの一つであると述べている。同氏は会見の場で「肺癌患者の生存率を改善する新たな薬剤が、毎年のように生まれています。しかし、まだ先は長いでしょう」と語った。

このうち大規模な試験は、未治療の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者100人以上を対象とした第2相試験である。患者は、試験対象の標的薬 vadimezan [バディメザン] (ASA404) の2段階の用量のいずれかと化学療法の併用、または化学療法単独に無作為に割り付けられた。併用治療を受けた患者では、化学療法単独の患者に比べて全生存率が改善していた。また、

扁平上皮癌は、非扁平上皮癌に比べて一般に治療が困難であるが、併用療法を行った患者の生存期間中央値が10.2カ月、化学療法単独では5.5カ月であった。

重篤な副作用については、vadimezan を化学療法と併用した患者と化学療法単独の患者の間に有意差は認められなかったと本試験の試験責任医師であるニュージーランドのオークランド大学の Dr. Mark McKeage 氏は報告している。

Vadimezan は、腫瘍の血管系を攻撃することにより作用するが、血管新生阻害剤とは作用機序が異なる。**ベバシズマブ** (アバステン) のような薬剤は、主に腫瘍に向う新たな血管の成長を停止させることにより作用する。一方、vadimezan は、すでに腫瘍に栄養を与えている血管を崩壊させ、腫瘍内の細胞の死滅を促進することから「血管破壊薬」と呼ばれている。

第2相試験の結果は、「きわめて有望」であり、製薬会社ノバルティスファーマが実施している進行 NSCLC 患者に対する vadimezan の第3相試験の妥当性を

裏づけるものであると、デューク大学総合がんセンターの Dr. Neal Ready 氏は述べた(同氏はこのいずれの試験にも関与していない)。しかし、一方で、特に扁平上皮癌患者の治療で問題となることが多いような重篤な毒性に関しては、さらに大規模な試験を行った場合、今回の第 2 相試験の結果が再現されることを保証するものではないとも述べている。

学術機関の医療施設で実施される小規模な試験には「大規模な第 3 相試験に参加する患者に比べ、若く健康な患者が集まる」ことが多いと Ready 氏は説明し、「そのため、第 2 相試験では確認できなかった毒性が認められる場合があります。われわれは、特に扁平上皮癌の患者のために、より優れた治療選択肢を求めています。第 3 相試験の結果を待たなくてはなりません」と述べた。

この他の試験としては、約 3 年前に開始された第 1 相試験があり、ALK と cMET という 2 つの遺伝子を標的とする試験段階の治療薬 PF-02341066 を検証している。当初この試験は、最大耐量を明らかにするため多種の腫瘍の患者を対象としていた。しかし、前臨床の研究から、薬剤に対する感受性の増加に特定の分子マーカーが関与していることを示唆する結果が得られたため、試験責任医師らは、ALK と他の遺伝子との融合あるいは再構成など、特異的な分子的特徴を有する肺腫瘍の患者を拡大コホートとして追加した。2007 年には、ある試験により NSCLC のごく一部に ALK と EML4 遺伝子の再構成が認められることが報告され、さらに研究が進められた結果、遺伝子異常自体が腫瘍の成長を加速させることが明らかになった。

AACR-IASLC 合同会議でコロラド大学の Dr. Ross Camidge 氏は、腫瘍に EML4-ALK の再構成が確認された患者 31 人に、PF-02341066 を投与したデータを報告した。一部の患者には完全な腫瘍の消失が認められ、奏効(腫瘍の縮小)率は 65%であった。試験に参加した患者の約 2/3 には、すでに 2 種類以上の治療レジメンが実施されていた。

Camidge 氏の説明によれば、NSCLC 腫瘍のなかには、ALK 遺伝子の活性化および腫瘍増殖の促進に、ALK と他の遺伝子(大半は EML4 であるが、他の融合も同定された)との融合を必要とするものがあるという。ALK が関与する再構成は NSCLC 患者の 3~6% で確認されており、特に非喫煙者や軽度の喫煙者、および肺腺癌の患者に認められる傾向があった。

Camidge 氏は、この試験は「臨床現場の研究者が製薬会社と緊密な協力関係を築き、柔軟で迅速な対応をした素晴らしい事例です。小規模な試験であったため、遺伝子の再構成について新たに得られたデータに

対して、研究者が迅速に対応できたのです」と述べた。

この試験(進行中の試験に加えて、当初の計画通り cMET 遺伝子の過剰発現がみられる腫瘍を有する患者の拡大コホートを含む)では、状況に応じた変更が行われたが、これは臨床試験実施における重要な転換の代表例である、とシカゴ大学の試験分担医師である Dr. Ravi Salgia 氏は語った。

さらに Salgia 氏は「これは新たなパラダイムを構築します。早い段階で、われわれは、ある薬剤に最も適した対象患者を特定するための腫瘍の分子学的な特徴を入手し、迅速に医療の現場へ情報を反映させることになります」と述べた。「イマチニブのときとよく似ています。実験室での成果を迅速に臨床へ反映させる、逆もまた然りです」。

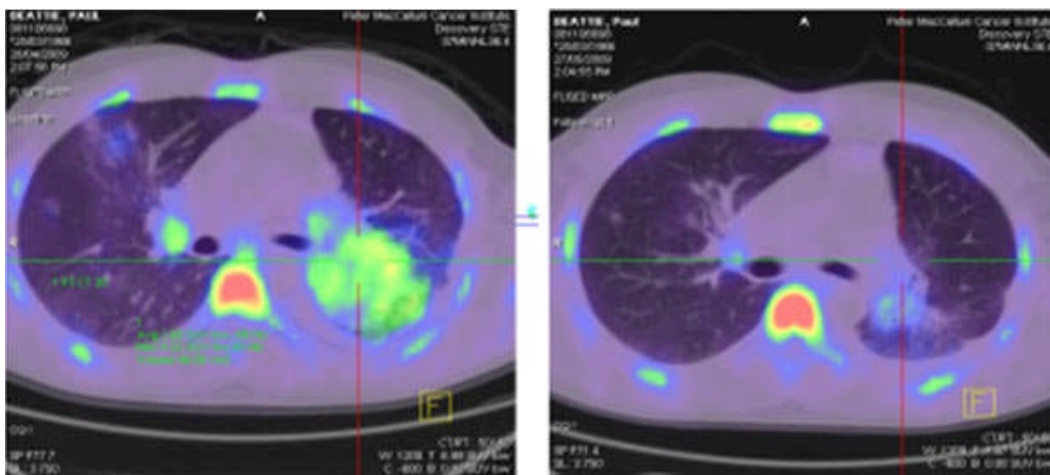
製薬会社であるファイザーは、EML4-ALK 再構成がみられる腫瘍を有する患者のみを対象に、すでに第 3 相試験を開始している。

ヴァンダービルト・イングラムがんセンターの Dr. David Carbone 氏は、ALK 再構成に関するデータに加えて、NSCLC 患者の EGFR 遺伝子変異によりエルロチニブ(タルセバ)への反応が予測可能であることを示した過去の所見を指摘し、このような変異の検査が、肺癌患者には「標準治療の一部」となるべき段階に来ていると述べた。

また同氏は会見の場で、「今や肺腺癌患者の大半に通常の検査として腫瘍の遺伝子検査を行う必要があることは明らかです。臨床的な特徴では、これらの患者を同定することができません。これを可能にするのは変異の検査であり、このような薬剤は今後ますます増えていくでしょう」と述べた。

アボットは、PF-02341066 治療の有効性を高める可能性が高いと考えられる遺伝子再構成について、これを有する患者をスクリーニングする「companion diagnostic(コンパニオン診断:治療薬の選定を目的とした検査)」を開発するためファイザーと共同研究を行っている。

---Carmen Phillips



これらのFLT-PETスキャン画像は、ALK遺伝子の再構成がみられた肺腫瘍を有する43歳非喫煙者のものである。左は、左肺の原発腫瘍および領域リンパ節の病変である（緑部分）。

右は、PF-02341066を4週間投与した後の画像であり、著明な腫瘍の縮小が認められる。

スポットライト

■乳癌遺伝子変異に対して重視される予防的選択肢

米国女性の30万人以上は、乳癌感受性遺伝子1および2(BRCA1、BRCA2)として知られる2つのDNA修復遺伝子の1つに異常がある。Dr.Mary-Claire King氏らによる研究により、第17染色体と第13染色体上の遺伝子に有害な変異を同定した1990年代半ば以降、米国および諸外国で行われた多数の研究によりBRCA1やBRCA2に変異がある女性は、乳癌に罹患する生涯リスクが60%、卵巣癌に罹患する生涯リスクでは15~40%など、ある種の癌リスクがかなり高くなるという事実が確認されてきた。

「真の課題は、女性たちはこの遺伝子変異に対して何ができるか、そして、こうした女性たちが自分の癌リスクが高いことを理解し、それに対処していくのをわれわれはどのように手助けできるか、ということです」とシダーズ・サイナイ医療センターの婦人科癌研究所と婦人科腫瘍部門のディレクターであり、カリフォルニア大学ロサンゼルス校デイヴィッド・ゲフィン医科大学の産科・婦人科教授であるDr. Beth Karlan氏は述べた。「多くの場合、女性はなにか行動しなければならないと

考えますが、リスクを低減するとわかっている予防手段の潜在的影響を十分には理解していないかもしれません」。

予防的乳房切除術を行うことで、遺伝子変異がある人の乳癌リスクが90%減少することは一般に示されている。予防的卵管卵巣摘除術により卵巣癌リスクは約80%低下し、さらに乳癌リスクは半分になる。そして、スタンフォード大学のDr. Sylvia K. Plevritis氏、Dr. Allison W. Kurian氏、Dr. Bronislava M. Sigal氏らが率いる、このハイリスク集団に対して年に1度の乳房MRI検査でマンモグラフィーを補う研究は、許容できる費用対効果で、さらに彼女らのリスク管理を支援した。(この研究に基づき、アメリカ癌協会(ACS)は、2007年にスクリーニングのガイドラインを変更し、BRCA遺伝子変異のある人に対し年1度のMRI検査を加えた。)

このようなリスク低下手段や観察の選択肢があるにもかかわらず、BRCA遺伝子変異がある女性は、これら

の極めて侵襲性の高い治療方針を行う時期とそれを受け入れるかどうかの意志決定に難渋している。それらを受け入れても癌リスクが皆無になることはなく、長期にわたり身体的影響を与えるものである。そして、予防的乳房切除術または予防的卵巣摘除術といった思い切った介入に女性を無作為に割り付けるのは不可能なため、遺伝子異常がある女性に対してどちらかの処置を行うのがよいかを決定するための明確なエビデンスはない。

モデル化が重要なものと認められる

1つのアプローチは、臨床試験、観察研究や臨床的専門知識など広範な情報のエビデンスにしっかりと根付かせたコンピューターシミュレーションを構築し、それによる意思決定支援ツールを開発することである。「目標は、利用可能な最良のデータをすべて統合したモデルを用いてエビデンスとのギャップを埋めることで」と Plevritis 氏は述べた。

2009年12月、Plevritis 氏、Kurian 氏、Sigal 氏の3人は、予防的乳房切除術と予防的卵巣摘除術を集中的スクリーニングと併用した結果を分析した、これまでの研究を進展させた結果を Journal of Clinical Oncology 誌に発表した。彼女らの以前の MRI 研究では、政策レベルの意思決定ツールを提供していたが、現行モデルは個人の意思決定をサポートするように設計されていた。

一般集団においては、25歳女性の84%は70歳まで生存すると思われる。BRCA2 遺伝子変異がある女性は、何らかの原因で死亡するリスクがより高いが、リスクを低減させる介入がなくても、71%は70歳まで生存するとされ、BRCA1 遺伝子変異がある女性が70歳まで生存する確率はわずかに53%とみられる。

このモデルは、特定のリスクを減少させる方法を単独または組み合わせることで70歳まで生存する確率がどのように改善されるかを示している。一番積極的なリスク減少戦略は、25歳で予防的乳房切除術、そして40歳で予防的卵巣摘除術を行うことである。これにより、BRCA2 遺伝子変異をもつ女性の83%(一般集団の推定と比べてわずかに1%しか下回っていない)が70歳まで生存を延長することできる可能性がある。このモデル解析により、同様の戦略を行うことで BRCA1 遺伝子変異がある女性の生存率を79%まで向上させる可能性と思われる。

BRCA1、BRCA2 に変異がある女性の70歳の生存の可能性

単独介入:		
	BRCA1 遺伝子変異している	BRCA2 遺伝子変異している
介入無し群	53%	71%
40歳で予防的卵巣摘出術(PO)を行った群	68	77
25歳で予防的乳房切除術(PM)を行った群	66	79
40歳でPMを行った群	64	78
50歳でPOを行った群	61	75
25~69歳の間にマンモグラフィーと乳房MRIを行った群	59	75
併用介入:		
25歳でPM + 40歳でPOを行った群	79%	83%
40歳でPMとPOを行い25~39歳の間にマンモグラフィーとMRIを行った群	77	82
40歳でPOを行い25~39歳の間にマンモグラフィーとMRIを行った群	74	80
50歳でPOを行い25~49歳の間にマンモグラフィーとMRIを行った群	69	79

厳しい選択を迫られる女性に対する支援

コンピューターモデルによる計画の係数は、BRCA 遺伝子変異があり癌リスクを減らしたいと願う女性のための方程式の一部だけである。「BRCA1、BRCA2 に変異がある人と癌リスクについて話し合うことは、個人、文化、感情などあらゆる理由で複雑で込み入ったものになるとされます」と Karlan 氏は説明した。

「個々の女性は、家族歴、医療施設の利用、出産の懸念、同時診断される疾患や個人的嗜好などによって、癌リスクをどのように管理するか、多岐にわたる選択をしています」と Kurian 氏は同意した。「これらの予防的選択は、生存率の違いは少ないですが、身体および感情に対する影響は潜在的に大きな違いがあります」。

スローンケタリング記念がんセンター(ニューヨーク市)では BRCA 遺伝子変異検査を行う際、非常なストレスあるいは迷いから決断が難しい女性に対して、臨床精神科医の Dr. Karen Hurley 氏を紹介する制度を設けている数少ない病院の1つである。

「データに飢えていた人、そしてこのモデルのような意思決定支援ツールを欲していた人にはとても有益なものとなり得ます」と Hurley 氏は説明した。「しかし一方では、数字だけでは捉えられないこともあります」。

Hurley 氏は、このリスクの数値を見て生存率のわずかな違いで頭がいっぱいになってしまう患者をときに見かけるといふ。「専門家として私たちは、常に実務的で淡々とした言葉で生存数値を扱っています。しかし、これらの数値は死亡率を取り上げるものであり、そこには必ず感情が伴うことに敏感でなければなりません」。20代、30代、40代で自分の寿命と対峙することが容易だという人はめったにいないと彼女は述べたが、それでも「BRCA 遺伝子変異は、他の要因と相まって時間を早送りしてしまいかねません」。

「私は、これらの飛躍的なリスク低下戦略に関する決断は、医学的判断と心情的判断の両方に基づくべきであるとあえて言います」と Hurley 氏は続けた。「多くの方はそれほど弱くありません。彼女らは数値を理解する助けが必要であるかもしれないし、過去の不幸や他の日常生活のストレスといった、意思決定に影響を及ぼす未解決問題があるかもしれません。私たちはそれらも一緒に克服しようと努めています。臨床医として

私は、1 つだけ明確になった次の言葉に耳を傾けます。『リスク低下のため選んだその介入方法に彼女らが期待することとは、その介入方法が彼女たち一人一人に対してどのように有益であるかということなのです』

最終的には、女性一人一人が、BRCA1、2 変異による癌リスクを管理していく最良の方法を自分で決定しなければならない。「私たちのモデルは、量的に女性の選択を支援することを目的としており、BRCA1、BRCA2 に変異がある女性が多く情報を得た上で予防的手術と検診方針の選択の間でより良い決断ができるように導くものです」と Kurian 氏は述べた。

---Addison Greenwood

関連記事

全米放射線学会 (ACRIN) により Radiology 誌 2010 年 1 月号に掲載された研究は、乳房 MRI の診断成績と結果の両方を調査したものであった。結果は、BRCA1/2 に変異がある何人の女性が、アメリカ癌協会 (ACS) のガイドラインに従い、実際に乳房 MRI 検査を受けるかに影響を及ぼすかという挑戦を示す。

マンモグラフィーと超音波検査による 2 年間のスクリーニングを終了した 1,200 人以上の女性に対して、費用のかからない乳房 MRI 検査の提供を申し出た。実際には 52% の女性のみがこの検査を終え、42% の女性は参加を辞退した。参加辞退をした女性の 4 分の 1 は閉所恐怖症であり、18% は時間的あるいは行程的に不都合であったためとし、12% は経済的問題を辞退の理由とした。

著者らは、「検診が実用化されるには、広く実施され、不利益も少なく、費用対効果に優れたものでなければならない」と記し、これらの結果は、「MRI 画像検査が受け入れられない乳癌リスクの高い女性のグループが大勢いる可能性」を示している。

クローズアップ

■画像診断による癌リスク

近年の画像診断の発達は医学に革命をもたらした。CT (コンピューター断層撮影) 装置は、体のあらゆる部分のきわめて詳細な画像を一瞬にして撮ることができ

る。また、放射性医薬品による検査、たとえば PET (陽電子画像診断) や、テクネチウムを用いた心血管負荷試験などによって、医師は細胞や組織内部の働きを

見ることができる。

しかし、CT や放射性医薬品を用いた検査にはマイナス面も伴う。これらの検査で使用される電離放射線量は胸部 X 線撮影やマンモグラフィーなどの標準的な X 線検査の 50~500 倍以上である。専門家らは、このような高線量の放射線が広範囲に照射され、さらにそれらの検査回数が増加することで、一般国民において、低レベルであっても発癌リスク上昇の可能性が著しく拡大しつつあることを懸念している。

2009 年下半期に発表されたいくつかの研究データは、医療被曝による発癌リスクと、その増加ペースの数値化に役立てられている。

職業で認められない被曝量が、医療では認められる？

米国では業務上の被曝は監視されており、実効線量限度は 5 年間で 100 ミリシーベルト (mSv) (年間平均 20mSv かつ、1 年間の上限 50mSv) である。実効線量および mSv 単位は、既知の放射線被曝量から人体における全般的な障害を推測するための概念である。



この写真のような CT スキャン装置は、標準的な X 線検査の 50~500 倍以上の電離放射線を照射する。CT による診断数の増加は、一般国民に発癌リスクをもたらす可能性がある。

しかし、画像診断によって被曝したほとんどの患者は、職業被曝のような監視や線量限度による制限がなされていなかったことが、現存するエビデンスで示唆されている。The New England Journal of Medicine 誌 2009 年 8 月号に掲載されたエモリー大学医学部の Dr. Reza Fazel 氏らの研究では、2005 年から 2007 年にかけて米国の 4 つの州における 952,420 人の診療記録を元に、画像診断によって職業安全上問題とされるレベルの線量を被曝したと思われる人数を概算している。

この研究によれば、対象者が 3 年間で受けた放射線被曝をともなう画像診断数は 3 万回を超えた。そして毎年、1,000 人中約 194 人が中線量の放射線 (3~20mSv) を被曝しており、1,000 人中約 19 人は高線量 (20~50mSv)、1,000 人中約 2 人は非常に高線量 (50mSv 超) を被曝していた。この結果から、本研究の著者らは、毎年 4 万人の米国人が画像診断により 20mSv を超える放射線被曝をしていると推測した。

世界規模での被曝量増加

専門家らは、このようなデータは、近年米国および世界各国で放射線画像診断が増加し続けていることを考慮すると、大きな問題になると述べている。

Radiology 誌 2009 年 11 月号に掲載された、米国放射線防護測定審議会 (U.S. National Council on Radiation Protection & Measurements, NCRP) および放射線の影響に関する国際連合科学委員会 (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR) のデータを元にした研究では、全世界での画像診断による 1 人当たりの実効線量が、過去 10~15 年で倍増したと述べている。中でも米国は、他の国と比べて被曝量の増加が多かった。

米国の New Mexico Veterans Administration Health Care System の Dr. Fred A. Mettler 氏らは、1980 年から 2006 年の間で、画像診断による被曝量が 6 倍になったと報告している。また、過去 56 年間で、放射線または放射性医薬品を用いた年間の診断回数は、15 倍に増加したと推定されている。

NCI の Radiation Epidemiology 課 (REB) 客員研究者 Dr. Rebecca Smith-Bindman 氏は、次のように述べた。

「CT の使用頻度はとりわけ劇的に上昇し、安易に使用されるようになってきています。CT 検査を行う場合、その人が病気であり、真に検査が必要であるという考え方が基本に存在します。しかし今はそういう考え方はなくなり、病気でもない患者にどんどん CT 検査を行うようになってきています。また、CT 検査の頻度だけでなく、その使用方法についても変化がみられてきています。」

「過去 20 年間、CT の潜在的な有害性

現在行われている疫学研究

画像診断による発癌リスクの疫学的研究では、何十万人もの患者を数十年にわたり追跡しなければならない。そのため、画像診断による発癌リスク評価は、今のところモデリング研究どまりである。研究者らは現在、この件に関する初めての疫学研究を始めている。

そのひとつは、NCI の REB に所属する Dr. Elaine Ron 氏らと、英国のニューカッスル大学の Dr. Mark Pearce 氏による共同研究で、22 才未満で初めて CT 検査を受けた 250,000 人以上を追跡調査している。

この研究では、対象者の癌の発生と死亡率を追跡しており、おそらく 2 年以内に予備データが得られると期待されている。REB による第二の研究は、イスラエルにおける同様の対象者 (18 才未満で初めての CT 検査を受けた 50,000 人) の追跡調査で、これは Maccabi Healthcare Services の Dr. Gabriel Chodick 氏との共同研究である。

Berrington de González 氏は、REB によるこれら二つの研究データを、ヨーロッパ、オーストラリア、カナダにおける「小児期の CT スキャンによるリスクについて合理的な理解を得る」ための追加研究データと、合併させるつもりであると述べた。

は一切考慮されずに、利点のみが語られてきました。わたしは CT がどのような状況で使われるべきかの検討が、医学界内で始まることを期待しています。CT は素晴らしい検査法ですが、慎重に使用し、検査の利点が潜在的な有害性を上回る明確な証拠がある場合にのみ行うべきでしょう」

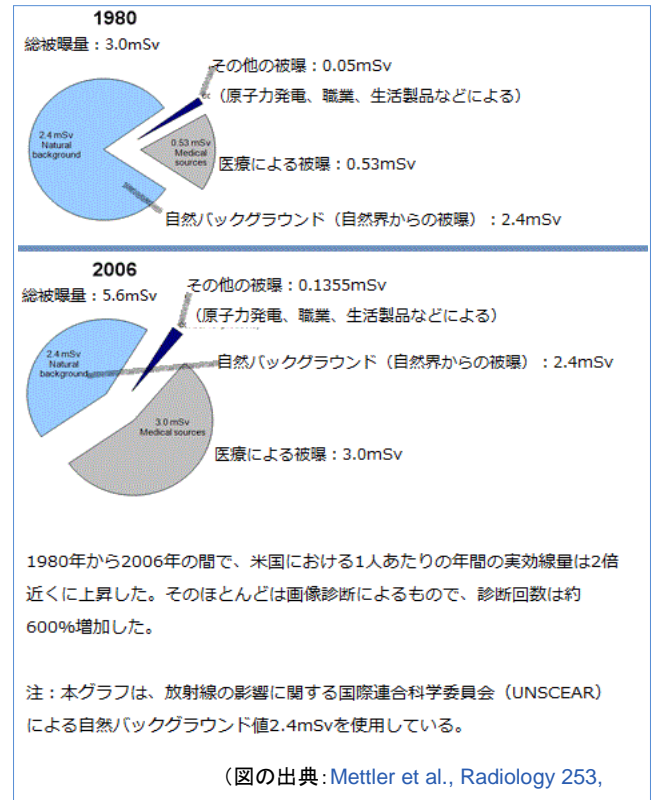
利点をよく理解しながら、不利益を減らす

医学界において、患者ケアの質に悪影響を及ぼさずに、診断による被曝量を減少させる数々の方法が提案されている(文末の囲み記事参照)。

診断のプロトコルと技術の最適化および標準化の失敗については、Archives of Internal Medicine 誌 2009 年 12 月号に掲載された Smith-Bindman 氏らの研究で特に言及されている。Smith-Bindman 氏らは、4 カ所の病院において、同一社製の CT スキャン装置による被曝量データを集積した。

その結果、CT 装置が同種であったにもかかわらず、同一施設内および異なる施設間において、CT 検査の種類ごとの線量の最大値と最小値間で、平均 13 倍の差が見られた。著者らはこの差について、同種の CT 検査を同種の適応症に対して行うにあたり、異なる施設の医師らがそれぞれ異なった技術パラメーターを用いるために生じるのだと説明した。

Smith-Bindman 氏は、次のように述べた。「各 CT 検査の種類に応じた許容される線量の基準がなく、患者の被曝に関しては誰も監視していません。そのため、変動が大きくかつ許容できない線量になっています。現在利用可能な技術を用いて、すぐにでも被曝量を 30~50% 軽減できますが、軽減させるための規制は今のところ存在しません」



嵐の到来？

Smith-Bindman 氏らは上述の被曝線量の変動測定に加え、米国学術研究会議 (NRC) National Research Council のデータを用い、画像診断による高線量被曝が原因とみられる癌の増加を推定した。その結果、女性では 270 人に 1 人、男性では 600 人に 1 人が、40 才の時に受けた心臓 CT 検査 (高線量被曝の可能性が高い診断方法) が原因で、癌を発症することがあると示唆された。

低線量画像診断は低リスクだったが、それでも発癌リスクは上昇した。また、検査を受けた時期が若いほどリスクは高くなった。

Archives of Internal Medicine 誌の同号で、同じく REB 所属の Dr. Amy Berrington de González 氏らは、NRC によるデータを用い、米国で 2007 年中に行われた CT スキャンが原因とみられる癌増加率を算出した。

この研究により、将来発生する 29,000 件の癌が、この年米国で行われた CT 検査に関連する可能性がある と推測された。また、発癌リスクは男性よりも女性の方が高かった。これらの癌のうち 35% は、患者が 35~54 才の間に受けた CT 検査に、また 15% は 18 才以下の小児期に受けた CT 検査に関連していると推測された。

Berrington de González 氏は「これは潜在的な問

題であると同時に、さらに拡大しつつある問題となっていることが、広く認知されるようになってきています」と述べた。

また、コロンビア大学 Medicine and Radiology 部門の Dr. Andrew Einstein 氏は、次のように述べた。「放射線防護の 3 原則は、全ての検査の正当化と、検査方法の最適化と、一定の診断基準レベルを有する

ことであり、これにより、検査が高すぎる線量で行われていないかを確認することができます。

われわれは、患者が受ける放射線量の観点からこの 3 原則すべての導入を推進し、アメリカおよび世界中の患者の総被曝量を軽減できると考えています」

医学界において提案された、患者ケアの質に悪影響を及ぼさずに、診断による被曝量を減少させる方法

- 診断の質が同程度の場合には、他の方法(超音波や MRI など)を用いて、CT 検査の回数を減らす。
- 健康な患者への全身スキャンなど、検査による利点がほとんど無い場合の CT の使用を制限する。
- 診断が確定した患者で、CT スキャンを繰り返しても治療法がほとんど変わらない場合には、CT による経過観察を制限する。
- 患者個々の体格にあった線量を慎重に調整する。本項目は特に小児において重要であるが、近年、小児癌画像診断における放射線安全性連合 (Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging) が **Image Gently**(子どもに優しい画像診断) キャンペーンを行って取り組んでいる。
- 医師と患者の両方に、画像診断による放射線被曝に関する教育を行う。**最近の調査**では、ほぼすべての医師が、CT 検査による被曝量をかなり少なく見積もっていた。
- 個々の患者の被曝量を、国際原子力機関 (International Atomic Energy Agency、IAEA) が提案した **Smart Card** のようなデジタル記録システムを用い、追跡および集積する。
- 医師間のコミュニケーションを改善し、患者が治療過程で他の診療科や病院へ移っても、不要な CT 検査を繰り返し受けないようにする。
- 診断のプロトコルと技術の最適化および標準化を行い、各過程における被曝量上限を設定する。

---Sharon Reynolds

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ゲストディレクター報告【原文】

「NCI 助成金申請方法を変更」

Dr.Paulette Grey 氏が語る。

1 月 25 日から、研究者に対する NIH 助成金申請システムが大きく変更された。申請用紙の内容が再編されて、短縮化された。この変更の主な目的は、助成金申請システム・内容を助成金給付審査基準と適合させ、審査過程の効率性と透明性を改善することにある。

◆対談【原文】

「癌ゲノム解析について、Dr.Elaine Mardis 氏に聞く」

Elaine Mardis 氏は、セントルイスのワシントン大学ゲノムセンターの共同ディレクターである。かつて、成人白血病ゲノム配列を解析するチームに所属しており、現在ワシントン大学と聖ジュード小児研究病院が共同研究している小児癌ゲノムプロジェクトに参加している。

◆注目の臨床試験【原文】

「ハイリスク乳癌に対するベバシズマブ術後化学療法と化学療法」

腋窩リンパ節転移陽性乳癌患者またはハイリスクの腋窩リンパ節転移陰性乳癌患者を対象とした、塩酸ドキソルビシン、サイクロホスファミド、およびパクリタキセルによる術後化学療法にベバシズマブの追加あり対追加なしを比較する第Ⅲ相ランダム化試験。(ECOG-E5103)

◆地域情報【原文】

「米・中の研究者が癌の環境的原因について話し合う」

今月初旬、中国の広州で、中国および米国の科学／公衆衛生団体の研究者(NCIのメンバーを含む)の会合が開かれた。ここでは、両国における具体的な研究目標、癌疫学、環境監視活動、禁煙指導、トランスレーショナルリサーチの共同研究の可能性について話し合われた。特に、肺癌、小児癌に集中して意見交換がなされた。

◆政府規制情報【原文】

「NCI 地域癌センタープログラム、リカバリーアクトのウェブサイト上に登場」

「NCI、糖鎖生物学者の共同研究のためのウェブサイトを開設」

「NCI、メンソールとタバコについてウェブ上で情報提供を開始」

「NCIの試験薬データのポータルサイトに新情報を追加」

◆その他の情報【原文】

「NCRR、薬剤開発の協働を目指して、2月17日18日にCTSA業界フォーラムを開催」

「制癌剤開発会議の登録を受付中」3月4-6日第8回TATにて

「1月7日、NCI内年次研究研修会開催される」

「NCI、スペイン語の癌情報冊子を刊行」

～用語解説の一部は、先端医療振興財団『[がん情報サイト](http://cancerinfo.tri-kobe.org/)』用語集にリンクしています～
<http://cancerinfo.tri-kobe.org/>

『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/>

2月中旬からは以下に変更

<http://www.mag2.com/m/0000232914.html>

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2010年1月26日号

監修者名 寺島 慶太（小児科医／テキサス小児病院）
鶴川 邦夫（消化器内科医／鶴川医院）、
辻村 信一（獣医学／農学博士、メディカルライター）
後藤 悌（呼吸器内科医／東京大学大学院医学系研究科）
原 文堅（乳腺腫瘍医／四国がんセンター）
平 栄（放射線腫瘍医／武蔵村山病院）
顧問 古瀬 清行（呼吸器内科／JMT0:日本・多国間臨床試験機構顧問）
久保田 馨（肺内科／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