

■特集記事

「FDA 諮問委員会は、転移性乳癌に対するベバシズマブの使用を推奨しない」

■癌研究ハイライト

- ・PSA スクリーニングは、低リスクの高年齢の男性においても侵襲的な治療につながる
- ・転移性陰茎癌の男性に有用な化学療法レジメン
- ・ホルモン補充療法は乳腺密度の高い女性の乳癌リスクを高める
- ・脳腫瘍の発症傾向からは携帯電話との関連性は裏づけられない
- ・発癌性が疑われる物質 20 種類についての認識の違いを専門家パネルが報告

■特別レポート

「発展途上にある癌幹細胞の科学」

■スポットライト

「脳腫瘍の再発時、新検査が手術の決断を助ける」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

クローズアップ

癌研究者紹介

注目の臨床試験

その他の情報

特集記事

■FDA 諮問委員会は、転移性乳癌に対するベバシズマブの使用を推奨しない

7月20日、FDA 医薬品評価研究センターの抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC)は、投票の結果、12対1で、転移性乳癌の一次治療に化学療法と併用での**ベバシズマブ**(アバスタチン)の使用を推奨しないことを決定した。FDAはベバシズマブのこの適応について2008年3月に**迅速承認を行った**が、進行中の臨床試験で肯定的な結果

がさらに得られることを条件としていた。

先週の会議で委員会のメンバーがこれらの臨床試験の最終結果を審議したところ、迅速承認を支持するデータは確認できなかった。**E2100**と呼ばれる初回試験で、局所再発または転移性乳癌患者は**パクリタキセル**(タキ

ソール)単独投与またはパクリタキセル+ベバシズマブ投与のいずれかを受けた。E2100ではベバシズマブ併用投与を受けた患者は、パクリタキセル単独投与を受けた患者に比べ、腫瘍が増殖しない無増悪生存期間(PFS)中央値が5.5カ月間延長した。

ODACは2007年12月に承認を5対9で否決しており、FDAの迅速承認の決定はODACの勧告に反していた。多くの場合FDAは諮問委員会の勧告に従うが、必ずしも従う必要はない。E2100の結果では全生存期間の延長は示されておらず、PFSは依然として、癌の臨床試験における**異論の多い代替評価項目**である。

「PFSを規制上の評価項目として受け入れるには、PFS延長度を十分に調査し、リスク便益分析で綿密に評価する必要があるとFDAは考えています」と先週の会議の冒頭挨拶でFDA抗腫瘍薬製品室長のDr. Richard Pazdur氏は述べた。「アバステンによる治療は相当な毒性を伴うため、特に、全生存期間の延長による裏づけがない場合、PFS延長度は、実質的で、また臨床的に意義のあるものでなければならず、追加試験で再現されなければなりません」。

AVADO および **RIBBON1** と呼ばれる追加試験は、ベバシズマブの製造業者である Genentech 社が施行し、合わせて約2,500人の女性患者が参加した。AVADOでは患者の無作為割付けを行い、**ドセタキセル**(タキソテール)+プラセボまたはドセタキセル+ベバシズマブの化学療法を行った。E2100試験とは大きく異なり、AVADOのベバシズマブ群のPFS中央値の延長は1カ月以下であった。

RIBBON1では、主治医の裁量で、タキサン、アントラサイクリンまたは**カペシタビン**(ゼローダ)いずれかを併用した化学療法群に患者を割り付けた。これら3群内で、研究者が患者の無作為割付けを行い、ベバシズマブまたはプラセボを追加投与した。ベバシズマブ追加群のPFS延長期間はAVADOより長かったが、それでもE2100で認められた延長期間よりかなり短く、タキサン群およびアントラサイクリン群では1.2カ月、カペシタビン群では2.9カ月であった。

いずれの試験でも、ベバシズマブ群の患者は死亡リスクが上昇した。FDAが作成した試験データの解析結果

では、ベバシズマブ治療を受けた患者のうち、AVADOで0.8%、RIBBON1で1.2%が薬剤に関連すると考えられる副作用によって死亡していた。

ベバシズマブの副作用と、全生存期間が延長しないことを考慮すると、「転移性乳癌の女性にとって(PFSは)どんな価値があるのかを考える必要があります」とクリーブランド・クリニック・タウシグ癌研究所の医学部准教授でありODACのメンバーであるDr. Mikkael Sekeres氏は言う。

「PFSは研究中の評価項目です」ODACの議長であるDr. Wyndham Wilson氏はこう述べる。「ですから、われわれがここで判断すべきことは、アバステン投与を受けた患者と受けなかった患者の間に、(患者の立場から)生活の質[の差]において臨床的意義があるかどうかです」。

試験では、PFSと同時に症状や心理的状態の改善をみることのできる、患者自らの報告によるQOLに関するデータを収集していないため、このような差を確認することは不可能であることに委員会は気づいた。AVADOではQOLに関して一連のデータを収集していたが、そこで示されたのは、ベバシズマブの追加投与により患者のQOLは低下しなかった、ということだけであった。

PFSを評価する今後の試験のスポンサーはこの問題について真剣に考えるべきであるとPazdur氏は述べた。「スポンサーは生活の質の測定に細心の注意を払って、慎重にプロトコールにそれを組み込み、同程度の慎重さと情報をもって主要評価項目に取り組む必要があります」とPazdur氏は言う。

委員会がベバシズマブの適応疾患から転移性乳癌を除外する勧告を決定したからといって、FDAは迅速承認を行ったことを悔いているわけではないとPazdur氏は言う。「われわれはこれを過ちとは考えていません」そして、こう結論づけた。「こうした薬剤の承認には...リスクがつきまといま。今回のことは(本日の過程)は、そのリスク管理なのです」。

---Sharon Reynolds

癌研究ハイライト

◆PSA スクリーニングは、低リスクの高年齢の男性においても侵襲的な治療につながる

これまでの研究によって前立腺特異抗原(PSA)検査を用いた前立腺癌のスクリーニングは、前立腺癌の多くで過剰治療に結びついていることが示された。この疾患の進行のリスクは低いと考えられる高年齢の男性においても侵襲的な治療が行われてきた。このことは、新たな研究によって確かめられている。この研究の結果は、Archives of Internal Medicine 誌 7 月 26 日号で発表された。

PSA の血清中濃度が 4.0 ng/mL、すなわち前立腺生検が推奨されることが多い濃度またはそれ以下の男性の 77%が、根治的前立腺切除術または放射線治療のいずれかを受けていた。こうした男性の半数以上は、一般的に用いられるグリーソンスコアや腫瘍の局所での大きさから、疾患の進行については低リスクであると考えられるにもかかわらず、このような治療が行われていた。

高年齢の男性は、より保存的な治療と比べ、手術または放射線治療から生存ベネフィットを得ることは困難であるというエビデンスがあるにもかかわらず、侵襲的な治療を受ける低リスクの男性には、年齢は障壁とはならなかった。65~74 歳の男性の約 69%、75 歳以上の男性の約 40%が、手術または放射線治療を受けた。

「グリーソンスコア、PSA 値やリスクの層別化によっても、根治的療法を試みようという決断に対して大きな影響は与えられないということが、私たちの研究で示されている」とニュージャージー癌研究所の Dr. Yu-Hsuan Shao 氏らは述べている。

研究実施のため、米国国立癌研究所の SEER 登録データにより 2004 年から 2006 年の間に新たに前立腺癌と診断を受けたほぼ 124,000 人の男性が特定された。このうち、14%の人が PSA 値 4.0 ng/mL 以下であった。実際に、PSA 値 10.1~20.0 ng/mL の男性より、PSA 値 4.0 ng/mL 以下の男性の方が根治的前立腺切除術と放射線を受けた率は高かった。

「いずれにしても治療を受けると、治療に関連する有害事象のリスクが高まるということは実証されている。そのため、治療について決定する時には、治療に関連する有害事象リスクと利益についてカウンセリングを受けることがきわめて重要である」と Shao 氏らは述べた。

この記事に関する論説で、ニューメキシコ大学の Dr. Richard Hoffman 氏とワシントン大学の Dr. Steven Zeliadt 氏は、いわゆる積極的監視(PSA 監視療法)をもっと取り入れるよう提唱している。この手法は「治療による合併症を避けたいという欲求と癌を見逃したくないという同じように強い欲求のバランスをとる。そして同時に、過剰治療のリスクを最小にする」と説明した。

参照：「PSA 検診は前立腺癌による死亡を減少させるか？」

◆転移性陰茎癌の男性に有用な化学療法レジメン

周辺リンパ節に転移のある陰茎癌患者に対して、術前化学療法として 3 種類の薬剤を手術前に投与することは有益であるという研究結果が 7 月 19 日付けの Journal of Clinical Oncology 誌電子版に発表された。この疾患に対する前向き研究としては最初のものの一つである非ランダム化第 2 相試験は、リンパ節転移はあるが遠隔転移はない III 期または IV 期の陰茎の扁平上皮癌患者 30 人を対象とした。

患者の半数は部分寛解または完全寛解を得、36.7%では最終の臨床評価時に再発はみられなかった。患者の大多数はスケジュール通りに薬剤の総量を忍容することができ、76.7%は計画された 4 コースすべてを受けた。これらの結果から、この化学療法レジメン、**パクリタキセル**、**イホスファミド**、および**シスプラチン**は、新たな標準治療になると研究者らは推奨している。

頭頸部の扁平上皮癌患者の一部において効果がみられたので、この化学療法レジメンが選定された。陰茎癌患者はリンパ節郭清術だけでは生存率が低く、このような患者には併用療法を用いることが望まれると研究者らは述べた。

「これは稀な疾患で、III 期および IV 期の標準治療がない。標準的化学療法レジメンを確立するために、よくデザインされた前向き試験が緊急に必要なだとされてきた領域である。われわれは、この試験はこの疾患につ

いて前進するための出発点だと考えている」とテキサス大学 M. D.アンダーソンがんセンターの Dr. Lance Pagliaro 氏は述べている。

この疾患に現在試験中の他の化学療法剤は、今後はこの化学療法レジメンと比較して評価することが可能であると彼は述べた。次のステップとして、彼のグループや他の研究者らは、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤のような標的療法を含む試験を計画中である。

◆ホルモン補充療法は乳腺密度の高い女性の乳癌リスクを高める

放射線科医がマンモグラフィ画像にスコアをつけるためのシステムである「乳癌画像診断に関する報告およびデータシステム (Breast Imaging Reporting and Data System: BIRADS)」で、**乳腺密度が高い**とされる女性は、乳腺密度が平均的な女性に比べて、乳癌発症のリスクが高い。また、閉経後の**ホルモン補充療法** (HRT)、特にエストロゲンとプロゲステンを用いる療法も、乳癌のリスクを高める。NCI が研究助成している乳癌サーベイランス協会 (BCSC: Breast Cancer Surveillance Consortium) の報告によって、この二つの要因が組み合わされると乳癌リスクが 2 倍上昇することが示された。**本研究**は 7 月 19 日付 Journal of Clinical Oncology 電子版に掲載された。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校の Dr. Karla Kerlikowske 氏が率いる BCSC チームは、7 つの登録データベースから得られた 580,000 人以上の女性とほぼ 1,350,000 件の検診におけるマンモグラフィ画像のデータを検討した。女性は、30 歳以上、BMI 指数は正常で、閉経の有無、手術の既往歴、HRT 使用状況などを調査票に記入した。

乳腺密度と癌のリスクの関連性は、閉経後の女性および閉経後に HRT を使用している女性において最も

高かった。この研究では、閉経前で乳腺密度が低いか平均的である人は、5 年間の癌リスクは 0.3~1.5% の範囲で、それに比べて乳腺密度が高いか非常に高い人は 0.9~3.1% であった。閉経後 HRT を使用している人のうち、乳腺密度が低いか平均的な人は 5 年間のリスクが 0.3~2.5% の範囲であるが、乳腺密度が高いか非常に高い人は 1.1~4.4% であることがわかった。エストロゲンだけを使用している人よりも、エストロゲンとプロゲステンを併用している人の方がリスクはわずかに高かった。しかし、HRT を使用しているか否かにかかわらず、乳腺密度が低い閉経後の女性では乳癌リスクは低かった。

HRT と乳腺密度がどのように相互作用して癌リスクを上昇させるのか——たとえば、ホルモンが加齢と共に起こる乳房内の自然の変化を遅らせるのか、癌になりやすいタイプの細胞における細胞増殖に拍車をかけるのか——は、まだ明らかになっていない、と著者らは述べた。しかし同時に、「閉経後で乳腺密度の高い女性は、特にエストロゲンとプロゲステン併用 HRT の開始または中止を決定する際、乳癌リスクの増加について考慮したいと思うだろう」と彼らは記している。

◆脳腫瘍の発症傾向からは携帯電話との関連性は裏づけられない

米国における携帯電話の使用と脳腫瘍との関連性について NCI 研究者が新たな解析を実施したが、関連性を裏づけるエビデンスは得られなかった。この解析は、携帯電話の普及と脳腫瘍リスクの関連に対する

懸念から実施されたものである。現在、米国では携帯電話の契約者が 2 億 7,900 万人を超えている現状を踏まえ、もし実際に携帯電話の使用が脳腫瘍のリスク要因であった場合、時間を経て脳腫瘍の発生率上昇

が認められるはずであると研究者らは推論した。ただ、脳腫瘍が誘発されるまでの期間が非常に長い、長期使用者のリスク上昇がわずかである場合、影響はまったく認められないことも予想された。

NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Peter Inskip 氏らは、NCI の SEER データベースを用いて、1992～2006 年の脳腫瘍発症傾向を検討した。この期間中の脳腫瘍発症傾向は、男女ともほとんどすべての年齢群において、わずかに低下した。

例外的に、20 代の女性では統計的に有意な増加傾向がみられたが、男性ではみられなかった。しかし、この増加は脳前頭葉の腫瘍によるものであり、携帯電話の影響があると予想されていなかった領域であった。他の脳領域の方が、携帯電話の高周波への曝露量は高いことが研究で示されている。

この米国における研究結果は、脳腫瘍の発症傾向について欧州の 4 カ国で最近実施された試験と一致している。その試験では、脳腫瘍が誘発されるまでの期間を 5～10 年と仮定すると 1998～2003 年の間に携帯電話の使用と腫瘍リスクの関連性がみられるであろうと考えたが、その間の発生率に変化は認められなかった。

参照:「携帯電話の使用によって総体的な脳腫瘍のリスクは上昇しないことが研究で判明」

詳細: NCI ファクトシート“Cell Phones and Cancer Risk(携帯電話と腫瘍リスク)”

◆発癌性が疑われる物質 20 種類についての認識の違いを専門家パネルが報告

6 月 15 日に発表された研究論文では、化学物質 20 種類への曝露が癌を引き起こす可能性について主な保健機関の間で見解が一致しなかったことから、詳細な研究が求められた。論文に挙げられた物質の一部は生活環境にも多く存在するが、それ以外の物質は職業曝露に限定されることが多い。この技術報告書の概略が、Environmental Health Perspectives 誌に概要報告として公表されている。

「IARC 発癌性分類における優先的発癌物質研究の決議要請 (Identification of research needs to resolve the carcinogenicity of high-priority IARC carcinogens)」と題されたこの論文では、現時点でのエビデンスをまとめ、各物質の最終分類に要する適切な試験について個別にガイダンスを示している。複数の物質に共通する問題として、発癌性物質の毒性が複数の経路や機序を介して作用することを認識すべきである点など、いくつかが指摘された。

「この報告では、ヒト発癌性物質を特定するため、職場環境について研究を行うことの重要性を強調してい

る」と、Dr. Debra Silverman (同報告書の共著者、NCI 癌疫学・遺伝学部門、職業・環境疫学支部長) は述べている。「そうした職場環境の研究で得られた結果から、職場曝露物質に一般環境で低濃度曝露した場合の影響を推定できることが多い」。

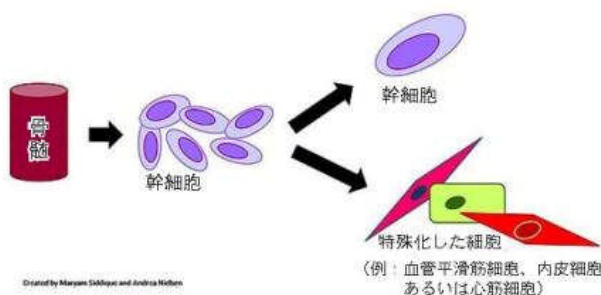
「環境中の発癌性物質や環境曝露による癌の誘発に対する国民の懸念は大きく、一般的な職業曝露物質や曝露環境のいくつかについては、発癌性のエビデンスがかなり蓄積されているが、ヒトに関する結論は未だ得られていない」と、報告の主著者であるアメリカ癌協会 (ACS) の Dr. Elizabeth Ward 氏は付け加えた。

上記のプロジェクトは、米国国立労働安全衛生研究所の全国労働研究に関する検討議題 (National Occupational Research Agenda) の一部として開始されたものであり、NCI、国際癌研究機関 (IARC)、アメリカ癌協会、米国国立環境衛生科学研究所と協同で進められている。

特別レポート

■ 発展途上にある癌幹細胞の科学

癌幹細胞(CSC)説は、過去10年間でおそらく癌研究のどの領域よりも興奮と希望をもたらした。この学説によれば、生物学的に癌幹細胞とは、腫瘍を形成する大半の細胞とは異なった特殊な細胞であり、従来の幹細胞と同じ方法で自己再生を繰り返しながら前駆細胞を生み出すことができる。ここでの前駆細胞の役割は、化学療法や放射線療法などの治療により根絶された腫瘍細胞を再発させることである。



幹細胞は自己複製すると同時に、内皮細胞など他のより成熟した細胞に分化する前駆細胞を産生することもできる。同様に、癌幹細胞は自己複製し、腫瘍になるあらゆる種類の細胞を生み出す前駆細胞になると考えられている。

しかし癌幹細胞研究が注目され、宣伝されたにもかかわらず、今日までに報告された知見は明快なものとは程遠いことを研究者らは認識している。例えば、ヒトの癌幹細胞を同定したという研究のほとんどはマウスへの異種移植試験でごくわずかなヒト腫瘍試料からの細胞を使用しており、はっきりとした結論を引き出すのは困難である。さらに、最初に報告された知見を他の研究者らが常に再現できるわけではない。(補足記事「癌幹細胞研究のツール: マーカーおよび異種移植」参照)。癌幹細胞は癌源細胞(tumor-initiating cell)とも呼ばれ、まれな種類とされているが、いくつかの研究ではマウスの実験において腫瘍を形成することができる細胞は**実際に極めて数多く存在する**ことが見出され、おそらく癌幹細胞はそのような特権的な細胞種ではないことが示唆されている。

言い換えれば、癌幹細胞とは何か、さまざまな癌におけるその役割に関する考えが、変化していると思われる。

「ほとんどの癌で(幹細胞)モデルが適切に検証されていません」と、ミシガン大学幹細胞生物学センター長 Dr. Sean Morrison 氏は述べ、「癌幹細胞モデルに明らかに一致する癌がいくつかあると思います...しか

し、これまで示されてきたものよりずっと複雑でしょう」と続けた。

進化するアイデア

ほとんどの癌細胞が腫瘍形成の能力を維持しているとする、癌研究では主流のランダムあるいは「確率」モデルと異なり、癌幹細胞モデルでは、階層的な仕組みによってあらかじめ配置され、元の腫瘍の全ての構成要素を包有する多能性癌幹細胞により腫瘍を形成する。

癌幹細胞がもつ多能性によってこれらの細胞が前駆細胞から分化していく際、化学療法、放射線療法、および最新の分子標的療法に対してさえも適応して抵抗性になるとも考えられ、それを支持するいくつかの**実験的証拠**がある。もしこれが正しければ、こうした治療法ではそのうちに癌幹細胞からの新しい前駆細胞の産生によって再発へ導かれることになり、こうした命を脅かす腫瘍細胞のほとんどを傷害できないとみられる。

過去16年間に、**大腸癌、脳腫瘍、膵臓癌、乳癌**などさまざまな癌の幹細胞を同定したという多くの研究が発表されたにもかかわらず、研究者らの統一見解では、癌源細胞集団が**発見された**最初の癌である急性骨髄性白血病(AML)および他の血液癌での証拠が最も強固であるとされている。

「血液悪性腫瘍でそれほど強固な証拠がある理由は、造血系の研究は40~50年間の歴史があり、まさに幹細胞が基礎になっているからです」と、トロント大学の幹細胞研究者 Dr. Jean Wang 氏は述べた。「一方固形腫瘍では、正常細胞における階層制の同定および幹細胞と前駆細胞のような異なる細胞集団を同定する細胞表面マーカーについての基礎が少ないのです」。

たとえそうであったとしても、乳癌と脳腫瘍については癌幹細胞の存在がかなり立証されていると Wang 氏は確信している。しかし、「すべての癌に当てはまるかどうかはわかりません。多くの癌では当てはまるようです。しかし現在あるマーカーのほとんどは依然大まかなものです」と警告した。

癌幹細胞様の細胞が証明された癌種の数が増加して

いるものの、この学説には懐疑的な人々があり、マウス異種移植試験の欠点や、癌幹細胞とそれ以外の癌細胞を区別するのに使用される細胞表面マーカーの特異性が変わりやすいことなどの問題を指摘する。

「未だ証明されていない概念だと感じています」と、最近 NCI の癌研究センターの研究者らと共同でエストロゲン受容体陰性乳癌で癌幹細胞様細胞集団を同定した研究を発表した Dr. Barbara Vonderhaar 氏は述べた。「確実に素晴らしいアイデアですが、現時点では仮説にすぎません。癌幹細胞が存在する明確な証拠は依然ありません」。

癌幹細胞の概念は「過渡期の研究」と、ジョンズホプキンス大学医学部で血液癌における幹細胞の役割を研究する研究室を率いる Dr. William Matsui 氏は述べた。「理想的なモデルならば臨床にいる私たちにでもなんらかのヒトでの作用を発見できるものですが、それには遠く及びません」。

症例研究：メラノーマ

癌幹細胞の文献で最もよく知られる研究の一つが 2008 年に Morrison 氏の研究室から発表されたものである。さらに初期の研究は、癌幹細胞モデル説と一致して、ヒトメラノーマ腫瘍を免疫不全マウス (NOD/SCID マウス) に移植すると、ヒトメラノーマ腫瘍細胞由来の希少な細胞集団が存在し、それらが新たな腫瘍を形成することが示唆されていた。

Nature 誌に発表された研究では、Morrison 氏のチームは一般的な実験方法に手を加えた。すなわち NOD/SCID マウスよりさらに免疫系に障害を受けたマウスを使用し、観察をさらに長期間継続した後で腫瘍増殖を評価した。その結果、ヒトメラノーマ試料から採取し、ランダムに選択した個々の細胞のうち約 4 分の 1 が腫瘍を形成することができたのであった。

この結果からは「腫瘍原性細胞(※腫瘍を作り出す細胞)の推定頻度はわれわれが考えていたよりはるかに試験方法に依存していることが明らかになりました」と Morrison 氏は述べた。実験におけるマウスの免疫系の状態などの要因に加え、「おそらくまだ発見されていないものの中にも、かなり大きな影響を及ぼす他の変数があるでしょう」と続けた。(AML では、免疫不全の強いマウスを使用しても腫瘍形成能のある細胞数を有意に増加させないことに注意すべき)

スタンフォード大学の研究者らは今月 Nature 誌に、

高度免疫不全のマウスにおいてメラノーマの形成が可能ないくらかの固有の細胞集団を同定するマーカー CD271 を発見し、ヒト腫瘍試料中の 2.5~41% 程度の細胞でこのマーカーが発現していたと報告した。ヒト皮膚を移植した類似のマウスを用いた追加実験で、マーカーをもつ腫瘍細胞のみがマウスで腫瘍を形成し転移した。(Morrison 氏の研究室では、同マーカーが非腫瘍形成細胞と腫瘍形成細胞とを区別できなかったことを同氏は指摘した)

研究で使った 9 人のヒトメラノーマ腫瘍由来のうち、かなり多くの割合の細胞が腫瘍化を開始したという事実は多くの事柄を反映すると、Nature 誌論文の筆頭著者 Dr. Alexander Boiko 氏らは記述し、その中で、腫瘍への進行時に正常な分化を離れた腫瘍細胞がいき残るためにこうした漸進な様式が選択されたとした。

これは、癌幹細胞が必ずしも元の腫瘍に存在しなくても、免疫系や低酸素との相互作用といったさまざまな因子や影響により、特定の腫瘍細胞(おそらくその多く)が幹細胞様「プログラム」を活性化できることを意味しているのかもしれない。

「微小環境すなわち幹細胞の「ニッチ」が細胞そのものと同様に重要であると固く信じています」と Vonderhaar 氏は述べた。「どの細胞でも癌幹細胞になれるのかはわかりませんが、細胞の階層制があり、一部は幹細胞様の様式で機能することができ、他はそうでないでしょう」。

細胞自身が腫瘍を増殖できるかどうかの答えを出せるよう、癌幹細胞研究分野が早く到達する必要があることを Matsui 氏は指摘し、「そして、臨床転帰に応用できる可能性のある他の特徴—薬剤抵抗性や転移の問題における役割など—は何かを問えるようにならないければなりません」と述べた。

癌幹細胞にまつわる一部の議論は「よいことです」と、Matsui 氏は述べ、「それによりわれわれの仕事がより熾烈(しれつ)になるからです。研究が熾烈になるほど、すべてのアイデアが臨床に応用できるものになります」。

---Carmen Phillips

癌幹細胞研究のツール: マーカーおよび異種移植

癌幹細胞とみられる細胞(癌幹細胞候補)を同定するのに使用できるいくつかの実験があるが、免疫不全マウスを用いた in vivo の機能実験が「ゴールドスタンダード(標準)」試験だと、Wang氏は述べた。

癌幹細胞候補を同定するのに使用されるマーカーの多くは「正常システムの研究」からもたらされると、Matsui氏は説明する。例えば脳腫瘍では、初期の研究は正常な神経幹細胞のマーカーとして同定されていた細胞表面タンパク質 CD133 に焦点が当てられた。CD133 は、脳腫瘍に加え大腸癌における癌幹細胞候補の同定にも用いられ、一方 CD44 は乳癌幹細胞の同定に、アルデヒドデヒドロゲナーゼ(ALDH)は他のマーカーと併用して、乳癌、前立腺癌、膵臓癌の幹細胞の同定に用いられている。

研究者らは興味のある単一または複数のマーカーを同定し、ヒト腫瘍試料を採取し、マーカーの存在の有無に基づきそれらを互いに分離する。

マウスの各部位に細胞を接種し、潜在的腫瘍原性細胞すなわち幹細胞マーカー候補を有する細胞を接種されたマウスでは腫瘍が発生し、非腫瘍原性細胞を接種されたマウスには腫瘍が発生しないかどうかを観察する。最初の実験で予想された腫瘍発生が認められれば、さらに癌幹細胞候補の「継代」を行う。このときはマウス腫瘍から分離した癌幹細胞候補を他のマウスに注射してより確実にマーカー結合細胞の腫瘍形成能を立証する。

特定の腫瘍が発生するように遺伝子操作されたマウスやゼブラフィッシュモデルなど、他の動物モデルでも試されている。

スポットライト

■脳腫瘍の再発時、新検査が手術の決断を助ける

定期的に悪性脳腫瘍患者の手術を行う神経外科医は、癌が再発した場合(多くの場合再発するが)どの患者が追加手術の候補となるかを学んでいく。こうした外科医の経験に代わるものは存在しないが、再発した多形成神経膠芽細胞腫(GBM、成人で最も多い脳腫瘍)の治療でこの新たな検査が手術でベネフィットを得る患者を選択する一助となるかもしれない。

検査では容易に入手可能な術前の臨床情報を用いて術後の生存の可能性を数量化する。予後に関する3つの要因(患者がどの程度日々の生活を営むことができるか、腫瘍の大きさ、そして腫瘍が脳の重要な領域内にあるかまたは近くにあるか)によるスケールに基づき予

測が行われる。



米国衛生研究所(NIH)臨床センターにて再発膠芽腫手術を執刀する Dr. John Park(左)

「こういったスケールを用いることにより患者とその家族が手術を受けるかどうかを決断しやすくなると思います」とこのスケールを開発したチームを率いた米国立神経疾患・脳卒中研究所の Dr. John Park 氏は述べた。GBM 再発患者 34 人を対象に行った後ろ向き試験では、このスケールにおいて最も点数が低かった患者が点数が高かった患者よりも長く生存した。この統計的に有意な所見は 2 つ目の患者群の調査によっても確認された。

この尺度を用いることにより手術の決定がしやすくなることに加え、臨床試験組み入れ時に患者を階層化する一助となる可能性もある、と 7 月 19 日付け Journal of Clinical Oncology 誌電子版で研究者が述べている。

「本試験は科学論文にとって多大な貢献となります」とシダーズ・サイナイ医療センターの脳腫瘍センター所長で本研究には参加していない Dr. John Yu 氏は述べた。「われわれのようにこの種の手術を多く行ってきた医師は患者の具合がどうなるかについて直感でわかるものです。Park 氏はわれわれが直感でわかることを取り上げ患者にとって手術が有効なのかどうか決定するためのシンプルなスケールにまとめあげたのです」と Yu 氏。

検査の有用性について

この検査は NIH 再発 GBM スケールと呼ばれるもので、患者には合計スコアが 0 から 3 が与えられる。術後に 0 ポイントの患者は比較的長く(10.8 カ月)生存したが、1 から 2 ポイントの患者は中程度の生存期間(約 4.4 カ月)で 3 ポイントの患者は生存期間が短かった(1 カ月)。

生存期間が最も長かったグループの全生存期間の中央値は 24.9 カ月で、これには診断から追加手術までの期間も含まれる。全ての GBM 患者の全生存期間の中央値は約 14 カ月であった。「リスクがあるにもかかわらず患者の多くが追加手術によって利益を得たということを示しています」と Park 氏は述べた。

この試験は患者の生存に関して放射線や化学療法といった術後の治療の役割を評価するようにデザインされていなかった、と Yu 氏は指摘している。しかし、多くの患者にとって現在可能な治療法は効果的ではないと同氏は認めた。「脳腫瘍には画期的な治療法が必要です」と Yu 氏。

Park 氏もこの点については同意しており、予後スコアが良い患者は手術を受けたあと、試験的治療を行う適切な臨床試験に参加することを促されるべきだと述べた。

本試験の確認試験段階において研究者はブリガム&ウィメンズ病院で治療を受けた患者 109 人にこのスケ-

ールを適用した。NIH の患者と同様に、術後の生存期間の中央値においてスコアの最小群と最大群の間で統計的有意差が見られた。

手術を回避する

「どの患者が手術を受ける「べきでない」かを見極めることができるということに今回用いたスケールの価値があります。なぜならそれらの患者の延命期間は非常に短いため手術が有用でないのです」と NCI 癌研究センターの神経腫瘍支部主任でこの試験の上級著者である Dr. Howard Fine 氏は述べた。「もしわれわれが手術による利益が全くないであろう患者に対して手術をせずに済んだのであれば、それはそれでわれわれの仕事をしたということですよ」と同氏。

患者の予後を見極めるにあたり遺伝子のおよびある種の分子マーカーの開発がこの分野の研究で活発になっている。「腫瘍に関連する遺伝子の知識が増えるに従い患者の臨床パラメータと遺伝子的パラメータを組み合わせることで予後判定をより正確なものにする必要が出てきます」と Yu 氏。「しかし、手術を行うかどうかの決定には臨床パラメータの影響のほうが大きいかもしれません」と同氏。

さらに本試験結果が毎年脳腫瘍手術を行う件数が少ない小規模な地域病院の外科医に当てはまるかどうかは定かではない、と Yu 氏は指摘した。したがって本試験は追加的な大規模医療施設に加え、地域病院においても確認試験を行うべきべきである、としている。

将来について

新たな治療法が導入されるにつれてスケールも更新または修正する必要がでてくる。Fine 氏は、現在予後が最も不良な患者、および現在選択可能な治療法に基づく手術が有益でないとされる患者にとっても新たな治療法が見つかり、手術が価値のあるものになるかもしれないと説明した。

「これは現在の神経腫瘍治療を考えると非常に重要な試験なのです」と Fine 氏は続けた。「NIH では通常、将来の新治療法に力を入れていますが、この試験の意義とは現在の患者の治療を改善する一助となるということなのです」と同氏。

---Edward R. Winstead

その他のジャーナル記事: 脳腫瘍患者では臨床試験参加に同意する能力が低下している可能性がある

新所見によると、脳腫瘍によって認知機能障害が引き起こされ患者が臨床試験などの研究への参加に同意する能力に影響が及ぼされる場合があると示唆されている。7月19日付け Journal of Clinical Oncology 誌電子版で発表された今回の試験では、相当数の悪性神経膠腫患者で調査研究参加に同意する能力が低下していた。例えば、評価力、判断力、理解力といった認知能力を測るためにデザインされた試験では、一般に対象群より悪い結果が出された。

「本試験は悪性神経膠腫患者を臨床試験や他の調査研究に組み入れる際、同意書の問題に注意を払う重要性が強調されている」とアラバマ大学(バーミングハム)の研究者は結論づけている。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆クローズアップ【原文】

「癌患者の QOL 向上に役立つ e-ツール」

この記事は、癌コミュニケーションに関する特集シリーズ第4弾です。

癌の診断を受けたとたん、今までの生活が一変する。患者にとって、必要な情報をどのように入手するかは、重要な問題である。癌などの深刻な病気の患者のためのコミュニケーションツール、CHES (健康促進援助システム)では、専門家による情報提供、精神面のサポートなどが得られる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072710/page6>

◆癌研究者紹介【原文】

「カンサス大学メディカルセンター乳癌予防センターディレクター、Dr. Carol Fabian 氏」

Carol Fabian 氏は、カンサス大癌予防研究チームを率いる研究者である。氏は、1970年代から今までずっと乳癌研究・治療に携わってきた。当初は排卵誘発剤として使用されていたタモキシフェンの乳癌適用研究に尽力した。また、同薬の乳癌予防効果にも着目し、乳癌ハイリスク患者への予防治療にも力を注いでいる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072710/page7>

◆注目の臨床試験【原文】

「放射線誘発性慢性口腔乾燥に対する電子鍼治療」

放射線誘発性慢性口内乾燥症を有する、頭頸部癌患者に対する電子鍼治療のランダム化パイロット試験 (MAYO-MCS285).

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072710/page8>

◆その他の情報【原文】

「NCI プロテオーム解析技術癌治療応用研究会開催(9月8-9日、メリーランド州)」

「癌生物医学情報ネットワーク(caBIG)(9月開催)参加受付中」

「癌、免疫、炎症シンポジウム開催:参加研究者を募集。(9月23-24日 NIH)」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/072710/page9>

『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://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7月27日号

監修者名 上野 直人 (乳癌/M. D. アンダーソンがんセンター教授)
辻村 信一 (獣医学/農学博士、メディカルライター)
小宮 武文 (呼吸器内科/NCI Medical Oncology Branch)
寺島 慶太 (小児科/テキサス小児がんセンター)
高山 吉永 (分子生物学/北里大学医学部分子遺伝学・助教)

顧問 古瀬 清行 (JMT0:日本・多国間臨床試験機構顧問)
久保田 馨 (呼吸器内科/国立がん研究センター中央病院)

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ツ