



NCI キャンサーブレティン2010年10月19日号 (Volume 7 / Number 20) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for October 19, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101910>

■特集記事

「癌検診が末期癌と診断された後も実施されている」

■癌研究ハイライト

- ・アビラテロンは転移前立腺癌患者の生存率を高める
- ・類似する前期試験で異なった薬物が禁止されている状況は、結果に影響する
- ・外科的処置により癌患者の脊椎骨折の障害と疼痛が減少

■特別レポート

「ホルモン療法と乳癌死亡率のわずかな増加との関係」

■スポットライト

「'よりスマートな' 前立腺癌の生検法の検証」

■クローズアップ

「共犯で癌細胞を死滅させる: 合成致死性を利用した新標的の同定」

■FDA 最新情報

「FDA は「レギュラトリーサイエンス・イニシアチブ」を通して先進技術を確保」

「カルボプラチン投与に関する内科医、試験責任医師への警告」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

ゲスト報告

注目の臨床試験

HHS 最新情報

その他の情報

特集記事

■ 癌検診が末期癌と診断された後も実施されている

進行した不治の癌患者の多くが医学的なメリットが望めない癌検診を受け続けている、とスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Camelia Sima 氏が率いる研究チームは Journal of the American Medical Association (JAMA) 誌 10 月 13 日号に発表した。

この研究の目的は、「治療を改善すると同時にメディアケア(公的保険)プログラムの無駄な支出を回避しうる可能性を特定すること」であった。Sima 氏とその研究チームは、進行癌と診断された患者で実際にこれらの検診から効果がもたらされる可能性はないにもかかわらず、ごく一部では原発腫瘍以外の癌検診が施行されているだろうと予測した。しかし、予想に反して、かなりの割合の進行癌患者がこうした癌検診を受け続けていることが明らかになった。

米国国立癌研究所(NCI)の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースに記載されている、進行した肺癌、大腸癌、乳癌、胃食道癌、もしくは膵臓癌を患う 65 歳以上のメディアケア受給者 87,736 人のうち、女性患者のほぼ 9% がマンモグラフィ検診を、また 6% が診断後のパップテストを受け、男性患者の 15% が前立腺特異抗原(PSA)検診を、全患者の 1.7% が内視鏡による大腸癌検診を受けていた。これらの検査は患者の原発癌腫の診断もしくは経過観察と関連したものではなかった。

「癌検診による明確な延命効果が明らかになるまでには数年かかります」と NCI の応用癌スクリーニング研究支部 (Applied Cancer Screening Research Branch) 長の Dr. Stephen Taplin 氏は説明した。「乳癌の場合、例えば、検診実施群の女性患者の死亡数が、実施しなかった群よりも少なくなるまでには、検診後少なくとも 3~5 年かかります。つまり、乳癌検診が患者の寿命に有意に影響を及ぼすには、患者は少なくとも 3~5 年以上生きていく必要があります」。JAMA 誌掲載の研究における患者の生存期間中央値は、癌腫にもよるが、4.3 カ月~16.2 カ月の範囲であり、その値では「いかなる癌でも検診の効果を得るために必要な期間には遠く及びません」と同氏は述べた。

進行した癌患者の検診率と癌を患っていない人の検診率とを比較して理解するために、研究者らは、年齢、性別、人種、および地理的位置について癌患者とマッチングさせ、SEER から無作為抽出した癌でない 87,307 人のメディアケア対象者の癌検診実施率も調べた。各対照

者に対して、対応する癌患者と同じ期間の経過観察が実施された。

「定期的に検診を受ける習慣がある患者および医療関係者は、進行癌の競合リスクにさらされて効果が得られなくなっても検診を受け続けます。“無意識”に検診を受けることが身につけているのです。」

Dr. Camelia Sima氏,他

対照群では、女性患者の 22% が研究期間中にマンモグラフィを、12.5% がパップテストを受け、男性患者の 27.2% が PSA 検査を、全対照者の 4.7% が内視鏡による大腸癌検診を受診していた。癌患者の検診率は、癌のない対照者における検診率の 35%~55% であった。

全群において、社会経済的地位が高いことおよび既婚であることが癌検診実施の可能性がより高いことと有意に関連していた。癌患者で検診を行う可能性が最も高いのは、がんの診断を受ける以前に癌検診を受けていた人たちであった。

「われわれのデータから、癌検診の受診継続を助成してきたことで、検診が習慣として深く根付いていると解釈するのがもっとも説得力があります」と著者らは記した。「定期的に癌検診を受ける習慣がある患者および医療関係者は、進行癌の競合リスクにさらされて効果が得られなくても検診を受け続けます。“自動操縦”的に検診を受けることが身につけているのです」。

このような状況を悪化させているのは、不要な医療項目をチェックし再検討させるような電子カルテやその他「知的」技術の普及の遅れである、と著者らは続けた。

もう一つの要因は、患者および医師の双方にとって、予後不良や終末期問題を話し合うことの難しさにあるかもしれない。「余命が長くないことを認識していても、医師は予後に関する話を必ずしも行わず、患者は迫り来る死に向き合う対処方法として否認という手段を用い

る可能性があるというかなりのエビデンスがあります」と著者らは記した。

しかし、この論文で明らかになったコミュニケーションの不備は、終末期について話し合いだけではない、とNCI 癌生存者オフィスの責任者である Dr. Julia Rowland 氏は説明した。「この種の医療行為の利益と不利益についてのコミュニケーションの欠如が、医者と患者の間でクローズアップされ始めています。各個人に対して、期待できる効果に沿った提言をしなければなりません」と同氏は説明した。

「リスク-効果の均衡を保つ重要な部分は、これらの検査を実施することで、患者がより良い生活を送るもしくはより長生きすることになるか？ということです」と Rowland 氏は述べた。「このような状況での答えは、まれな症例でない限り、ノーということになるでしょう。いかなる検診においても、検診を紹介しようとしている患者

個人の健康と豊かな生活を考慮に入れなければなりません」。

転移した乳癌女性患者の何人かは、治療後5年以上生存する場合も多く、これらの患者においては他の癌腫の検診を継続することで効果がもたらされる可能性もあるが、このようなことは医者と患者の間で話し合いが行われるべきである、と Rowland 氏は述べた。

「医師と患者の双方に対する定期的な検診の普及促進については、全国的に大きな成功を収めてきました」と同氏は締めくくった。「しかしながら、患者と医者の話し合いについてはそれほどうまくいっていません」。

---Sharon Reynolds

癌研究ハイライト

◆ アビラテロンは転移前立腺癌患者の生存率を高める

多国間第3相試験で、abiraterone acetate(酢酸アビラテロン)という薬剤がプラセボ投与群と比べて、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の生存期間中央値を4カ月間延長することが明らかになった。この研究の中間結果は、イタリアのミラノで開催された第35回欧州癌治療学会議(ESMO)で10月11日に発表された。

前立腺癌の標準治療は、癌の増殖を促進するホルモンである、テストステロンの血中濃度を下げる治療であるが、ほとんどの前立腺癌は最終的に標準治療に対して耐性を得る。このような癌を、去勢抵抗性前立腺癌と呼ぶ。アビラテロンは、精巣、副腎および前立腺癌の腫瘍そのものにおけるアンドロゲンの産生を抑制することによりこれらの腫瘍の治療をするように設計されている。

この臨床試験は、13カ国において**ドセタキセル**を含む2つの化学療法レジメンの1つで治療を受けたことがある転移前立腺癌患者1,195人を対象とした。アビラテロンと糖質ステロイド薬である**プレドニゾン**の併用投与に無作為に割付けられた797人の患者では、全生存期間中央値は14.8カ月であった。プレドニゾンとプラセボ

を併用投与した398人の患者では、同中央値は10.9カ月であった。

また、プラセボ投与群とアビラテロン治療群の差は、前立腺特異抗原(PSA)値が上昇するまでの期間、画像検査によって判断される**無増悪生存期間**、そして治療後にPSA値が低下した患者数などの副次的**評価項目**のすべてに現れた。

アビラテロンの有益性は事前に規定された研究結果の中間解析で明らかであり、独立データモニタリング委員会はこの試験を非盲検化してプラセボ投与群の患者に対してアビラテロンの提供を勧告することとなった。

「前立腺癌の治療において、これは大きな前進である」と本試験の責任医師である、英国癌研究所および英国王立マースデン病院の Dr. Johann de Bono 氏は述べた。「転移のある去勢抵抗性前立腺癌の男性は予後不良で、診断後5年生存するのは3人に1人ぐらいである。アビラテロンは、多くの男性の余命を延ばすことができる。」と同氏は説明した。

◆ 類似する前期試験で異なった薬物が禁止されている状況は、結果に影響する

北米で実施されている第 1/2 相癌臨床試験の登録期間中に、患者が服用しないように警告または禁止されている薬物リストに「きわめて高率の、説明できない不一致」があると、最近の ESMO 会議で研究者らが報告した。このリストにおけるばらつきは、研究結果の評価および比較を一層難しくし、患者が服用しているかもしれない他剤と被験薬との相互作用が考えられるため、患者の安全性を損なう可能性がある」と研究者らは述べた。当知見は、ミラノにおいてフランスのリヨン市立慈善病院の Dr. Benoit You 氏とカナダのプリンセス・マーガレット病院の Dr. Eric Chen 氏により 10 月 11 日に公表された。

2004～2009 の間に実施された第 1 相ならびに第 2 相癌臨床試験 100 件について臨床試験実施計画書を調査したところ、そのうち 77 件は使用上注意すべき薬物あるいは禁止されている薬物リストの規定があった。研究者らは、この問題の 1 例としては、これらのうち 37 件が肝酵素 CYP3A4 により代謝される同種の

癌被験薬を研究していたが、この酵素の機能を妨げる可能性があるため回避しなければならないとして警告あるいは禁止された薬物が 1 剤から 152 剤まで幅があることを指摘した。

「薬物リストの不一致は、早期試験における患者の適格性、対象患者の症状管理を不均一にし、最終的には試験結果の不均一性の原因を生じる可能性がある」とわれわれは考えている。結果的に、各試験の比較が可能かどうかに影響を与えるかもしれない」と Benoit 氏はプレスリリースで述べた。

このような混乱が患者を害する可能性は低いと研究者らは述べている。しかし、試験結果については、「全体的な質を著しく低下させる可能性があり」、新薬の開発に影響を与えるかもしれない。「現実的な、合意に基づく標準化された警告あるいは禁止薬物のリストの開発が必要とされている」としている。

◆ 外科的処置により癌患者の脊椎骨折の障害と疼痛が減少

イタリアのミラノで開催された ESMO の会議において 10 月 9 日発表されたランダム化試験の結果によると、バルーン椎体形成術(BKP)として知られる外科手術は、癌患者の脊椎の圧迫骨折による疼痛および機能障害を減少させる。椎骨がもろくなって生じる脊椎の圧迫骨折は、多発性骨髄腫または脊椎に転移した癌がある多くの患者の疼痛および機能障害の重大な原因である。

多国籍研究チームを主導するドイツのレーバークーゼン病院(Klinikum Leverkusen)の Dr. Leonard Bastian 氏は、3 箇所以下の有痛性椎骨圧迫骨折(VCFs)をした成人癌患者 134 人を BKP 施術群(70 人)あるいは非外科的治療群(64 人)のどちらかに無作為に割り付けし、その後追跡調査した。手術を受けた患者は、障害測定用のアンケートによる評価では、1 カ月後の障害レベルが統計的有意に低下しており、手術から 1 週間後に背部痛も有意に改善したことを示した。非外科的治療を受けた患者は障害・痛みのいずれも改善が見られなかった。

1 カ月後、外科的治療をしないよう無作為に割り付けられた患者は BKP を受ける機会を与えられ、38 人が

BKP を選択した。12 カ月間全患者を追跡調査後、BKP を行った全患者が、背部痛、活動レベル、QOL において研究期間中、改善が持続したと報告していることを見出した。有害事象数は両群とも同様であった。

BKP は、1cm の切開を通じて折れた椎骨に小さなバルーンを挿入し、バルーンを膨らませて椎骨の形と高さを一時的に回復する。そしてバルーンをしぼませて、大きな、ほぼ円柱状をなしている椎体に急速に固まる骨セメントを挿入し、椎体を安定させる。

BKP は「従来の鎮痛薬が有効でない場合、あるいは副作用が大きすぎる場合は、椎骨圧迫骨折に対する正しい治療法になる可能性がある」と ESMO のプレスリリースで Bastian 氏は述べた。

「この手技についての研究は継続しているので、癌治療におけるバルーン椎体形成術の役割を確認するためプラセボ対照二重盲検試験を行うことは重要である」とイタリアのテルニにあるオスペダーレ・サンタマリア病院の Dr. Fausto Roila 氏はプレスリリースで述べた。

特別レポート

■ ホルモン療法と乳癌死亡率のわずかな増加との関係

過去に行われた WHI(女性健康イニシアチブ)スタディの実施中に、更年期障害の治療としてホルモン補充療法の**エストロゲン+プロゲステン**併用投与を受けた女性は、補充療法を受けなかった女性よりも浸潤性乳癌の発生率が高く、またその場合、**リンパ節**転移が起こりやすい傾向にあることが、研究に参加した女性への11年間に及ぶ追跡調査の結果から明らかになった。さらに、併用ホルモン補充療法を受けた女性は、プラセボ投与群の女性に比べて乳癌および他の原因による死亡率が若干高かったことが本日付の Journal of the American Medical Association (JAMA)誌に掲載された。

今回の WHI 研究の報告には、乳癌の分類ごとの発生率だけでなく死亡率も初めて取り入れられた。「驚いたことに、乳癌の発生率はどのタイプの癌においても上昇しているとみられます」と、ハーバーUCLA 医療センターロサンゼルス生物医学研究所の試験責任医師である Dr. Rowan T. Chlebowski 氏は述べた。

当初の WHI スタディには、50 歳から 79 歳までの閉経後女性 16,600 人以上が参加し、併用ホルモン補充療法群とプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。今回の解析は、過去の参加者のうち生存している 12,700 人(83%)以上から追加追跡調査の再同意を得て行われた。長期間に及ぶ追跡調査によって、今まで未解決だった例えばホルモン剤の使用により乳癌死亡率が増加するかどうか、あるいは発生する乳癌のタイプに影響を与えるかどうか、などの疑問に対する答えが明らかになった。

「今回の解析により、ホルモン剤の使用が死亡率にも影響することが確認されました」と、付随論説にも書いているが、スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Peter B. Bach 氏は語った。「またこれにより、ホルモン剤は生命予後に関係しないおとなしいタイプの癌と関連するという過去の報告が否定されたのです」。

一部の研究では、ホルモン補充療法によって乳癌の発生が増加するかもしれないが、ホルモン剤を使用しなかった場合の乳癌に比べれば、性質がおとなしいタイプの癌が多く、早期癌であり、良好な予後を示すと報告されていた。しかしバイアスがかかりにくいランダム化対照臨床試験で行われた WHI スタディの結果はこれらの見解を否定したのである。

「これまでも WHI スタディの結果では、全てのタイプの乳癌で発生リスクが上昇することが常に示唆されてきました」と、共著者でフレッドハッチソン癌研究センター所属の Dr. Garnet Anderson 氏は E メールで述べた。「そして今このデータは、エストロゲンとプロゲステンの併用投与の影響を受けた癌のほうが、進行癌であることが多く、おそらく致命的な癌である可能性を強く示唆しているのです」。

プラセボ群に比べて、エストロゲン+プロゲステンの併用投与群では、統計学的に有意に浸潤性乳癌の発生数が増加していた(295 人対 385 人)。ただしつけ加えれば、ホルモン剤投与群における乳癌の発生率は全分類にわたって増加していたものの統計学的には有意差は無く、有意差はリンパ節転移の有無のみに認められた(43 人対 81 人)。

死亡率に関しては、併用ホルモン補充療法群では、プラセボ投与群に対し、乳癌による死亡数がより多く(女性 1 万人あたり年間 2.6 対 1.3)およびすべての死亡原因を含む全死亡数も多かったのである(女性 1 万人あたり年間 5.3 対 3.4)。

「死亡率に影響することはわれわれ全員が予想していました。おそらくこの影響はわれわれが示した乳癌発生率に近づいていくだろうと思われれます」と、Bach 氏は述べた。

ホルモン剤使用者における乳癌死亡率の増加はわずかなではあるが、増加していることには変わりはないと、米国国立癌研究所(NCI)の癌予防部門に所属し、同研究所の WHI の渉外担当者である Dr. Leslie Ford 氏は指摘した。「これが通常の癌なのです。すなわち生命に関わる腫瘍です。今、このデータは皆さんがこの癌により死亡するかもしれないことをはっきり示したのです」。

WHI の試験責任医師らによる昨年の**報告**によると、併用ホルモン補充療法による肺癌発生率の増加は認められなかったものの、肺癌での死亡数は増加したとのことである。今回の結果と合わせると、女性の更年期障害に対する治療によって、女性における2つの主要な癌による死亡数は増加する可能性があるかと、Chlebowski 氏は述べた。

「併用ホルモン療法を新薬に例えるならば、おそらくその薬は承認されないだろうと思います」とも述べている。

肺癌および乳癌の死亡リスクが軽減されない限り、他に症状が改善する治療法がない女性に対して行われる短期補充療法を除いて、併用ホルモン補充療法の使用は保証されないと、本研究の著者らは記した。また併用ホルモン補充療法に対する安全な投与期間を正確に定めることは不可能であるとも述べている。

Bach氏は、論説で同じ見解を繰り返し述べている。つまり、短期のホルモン補充療法を行っている医師は、この治療が厳密に臨床試験による検証がなされているわけではないこと、さらに患者に対する将来的な悪影響についてはまだ不明であることを認識するべきであるということである。患者にホルモン補充療法のリスクとベネフィットについて説明したとしても、その根拠は推測の域を出ないと述べた。

「これらのホルモン剤の短期投与が安全であるという見解は、エビデンスあるいはデータに基づいたものではありません」と、Bach氏はインタビューで答えた。

この治療法が有害ではないかとの可能性は2002年から明らかにされてきたが、米国だけでも毎年何千万という併用ホルモン補充療法が行われてきた。

Chlebowski氏は、既にホルモン剤を服用している女性は、時に起こったり起こらなかったりする更年期症状が本当に改善されているのかどうかを確かめるために、一時ホルモン剤の休薬を主治医に相談する必要があるだろうと述べている。

一方、更年期障害に対するホルモン剤補充でない療法の開発が行われている。2008年、米国国立衛生研究所(NIH)は、有望な治療法についての臨床試験を実施するため、**リサーチネットワーク**を結成した。Anderson氏によると、エシタロプラムに関する臨床試験の初の中間結果が、最近ある学会で発表され、現在投稿中であるとのことである。さらに2つの臨床試験が計画されている。

2002年にWHIスタディから最初の報告がなされてから、米国における乳癌発生率が大幅に減少しているが、研究者らによると、それは併用ホルモン療法を控えたことに**起因する**のではないかと考えられている。今回の結果から、研究者らは、将来米国では乳癌の死亡率も低下するだろうとも予測している。

--- Edward R.Winstead

スポットライト

■ ‘よりスマートな’ 前立腺癌の生検法の検証



63歳のアフリカ系米国人であるその患者は、10年間の間に10回の前立腺**生検**を受け、毎回癌陰性の結果が返ってきていた。その患者の前立腺特異抗原(PSA)が上昇していることに基づいて、彼の泌尿器科医は前立腺癌の存在を疑いながらそれを証明できないでいた。この春、ついにその泌尿器科医は、研究的な画像ガイド下前立腺生検の臨床試験に登録させるため、彼をNCI癌研究センター(CCR)のDr. Peter Pinto氏の元へ紹介した。

新しい方法を用いて、Pinto氏は患者の前立腺内に6カ所の病変を見出した。そのすべてが癌であった。その病変は腹側にあり、従来の生検法や直腸診では評価の難しい部位であった。しかしその病変は**MRI**検査で明らかとなり、Pinto氏は画像ガイドシステムを用いて前立腺内の正確な部位から組織を採取した。

CCRの泌尿器癌支部のメンバーであるPinto氏が「患者が私たちのところにやってきたとき、泌尿器科医に対するかなりの鬱憤がありました。というのも、その泌尿器科医は異なった結果を期待して同じ生検手法を何度も何度も繰り返してきたのです」と振り返った。「しかし、画像ガイド法が使用できるようになるまで、本当にほかの選択肢はなかったのです」。



画像ガイド下前立腺生検の間、Peter Pinto氏(左)と彼のチームは、あらかじめ決定された部位に針を刺入する。

生検の結果を知らされた後、患者は前立腺を外科的に摘除することを選択し、Pinto氏はNIHの臨床センターで手術を施行した。

MRIと超音波画像の融合

臨床医・研究者・エンジニア・コンピュータ科学者からなる総合的チームによって開発され、画像ガイド下生検は全体的な部位診断機器となった。患者の最初のMRI画像は、前立腺内の特定の部位に針を誘導し、癌が疑われている部位をマッピングするための型となる。生検に先立ち、MRIのデータはリアルタイムの超音波画像と統合、あるいは融合され、それらが共同して生検手技をガイドする。

「この技術は、よりスマートでより正確な生検を提供します」とNIHのインターベンショナル・オンコロジー・センターの長であり、この研究をCCRのPinto氏やDr. Peter Choyke氏とともにこの研究を主導したDr. Bradford Wood氏は述べた。「大抵の場合、従来の生検法は適切ではありません。疑わしい部位は標準の方法では隠れていることがあり、今回の方法では、組織のマッピングのための、別の手法を提供するものです。」

従来の前立腺生検では、前立腺内の選択された部位に6~12箇所針を刺入する(これらの刺入部位は記録されない)。この方法は包括的とはいえ、癌を見落とす可能性がある。さらに、癌を検出した針が病変の中心に当たっているとは限らず、その結果医師が患者の病期を過小評価する原因になりうる。

「この臨床研究に参加した患者は、針生検では前立腺癌の中で起こっていることの全体像は掴めないということを認識しています」と、NCIの分子画像プログラムの長であるChoyke氏は述べた。「彼らは喜んでMRIにやってきます。というのも、彼らは自分の疾患に関するよりよい画像を求めているからです」。

Pinto氏はさらに、「私には、前立腺癌は医師たちがランダムに臓器をサンプリングすることによって診断している唯一の固形腫瘍であるように思われます」と語った。

画像ガイドシステムによって従来の前立腺生検に比べて所要時間は5~7分長くなるだけであると、CCRの放射線科フェローであるDr. Baris Turkbey氏は述べた。彼はこの臨床試験において、約260人ものMRI検査を監督した。この技術はまた実験的なものであるとはいえ、NIHの研究者らは協賛企業であるPhillipsヘルスケアと共同して研究の基本システムを、泌尿器科医が外来診療において使用できるような市販向けの医療器具に移行するよう取り組みを続けている。

今回の研究において、研究者らはこの技術を説明し、50人の患者の結果について報告した。研究者らは、前回の生検部位を記録するだけでなく、次の生検においてこれまで生検されていない部位から組織を採取するように誘導するのにこのシステムは役に立つかもしれないと結論づけた。生検の針には追跡用の装置が付いているので、監視療法(※PSA監視療法)以前は待機療法と呼ばれていた一を受ける患者にとっては、各サンプルの正確な部位を記録しておくことができる。

標的治療に向けて

癌を発見することに加え、このシステムによって、より標的を絞った疾患の治療につながる可能性がある。「この基本システムは、いつの日か、前立腺癌患者にfocal therapy(部分治療)を提供できるようになるために、重要な役割を果たすだろう」とPinto氏は述べた。Focal therapy(部分治療)とは、健康な組織を残しつつ前立腺内の病変のみを冷凍ないし焼灼する技術のことをいう。

前立腺内の病変のみを冷凍あるいは焼灼する技術はすでに存在する、とChoyke氏は指摘した。「しかし、この領域において決定的な問題は『どうやって標的を同定するか』だった」。

研究者にとってもう一つの課題は、いかにして致死的な前立腺癌と、患者の生涯にわたって害をなさない癌とを区別するかである。現在行なわれている前立腺癌の治療は前立腺全摘除術、放射線、焼灼などであるが、前立腺全体を治療の標的にしている。そして全て尿失禁や直腸損傷、性機能の喪失といった副作用の可能性がある。

画像ガイド下生検に加えて、研究者らは単に癌の部位を知るだけでなく癌の生物学的情報を提供できる分子造影剤の試験を行なっている(下記ビデオを参照)。この2つのアプローチはお互いに補い合うものであり、致死的な癌とそうでない癌とを区別する方法につながる可能性があるという研究者らは述べた。

Woods氏によると、現在の研究の目標は「診断と治療の間のギャップを狭めること」であるという。単に患者の癌を診断するだけでなく、研究者らは診断の際に収集した情報を治療のときにも使えるようにしたいと考えている。この目的のために、画像システムは前立腺内の病変を標的とできるように修正されるかもしれない。そして臨床試験は前立腺のfocal therapy(部分治療)を用いるよう設計されつつある、とWoods氏は語った。

現在の試験では、Pinto氏が患者の前立腺を外科的に

摘除した後、摘除した前立腺は特別に設計された型の中に入れて NCI の病理研究室に送られる。そこでは Dr. Maria Merino 氏が画像診断研究で用いられた「切断面」に従って標本を検査し、MRI で認められた疑わしい病変が本当に癌であったかどうかを検証している。この過程によって、最終的に MRI で見出された病変がどのタイプの疾患と相関しているかが明らかにされる。

さて、試験に参加している患者らは研究の進展に助けとなっている。ある患者が Pinto 氏に次のように語った。「私の父は前立腺癌で、私も前立腺癌です。この研究に参加して、もし私の息子が同じ病気になったとしたら息子はよりよい治療を受けることができるだろうということがわかりました」。

--- Edward R. Winstead



前立腺癌患者のHoward SilbyはNIHで行なわれたNCIの分子画像プログラムでの経験について語った。彼の医師たちの一人であり、分子画像クリニックの責任者であるPeter Choyke氏はNIH臨床センターで行なわれている一つの分子イメージング研究の基になる科学を説明し、結果が将来前立腺癌の診断と治療にどのような意味をもっているのか説明した。(ビデオはSarah Curryによって製作・編集された)

クローズアップ

■ 共犯で癌細胞を死滅させる: 合成致死性を利用した新標的の同定

癌研究におけるこの1年の大きな話題の一つは、PARP(ポリADP-リボースポリメラーゼ)-1として知られる酵素を標的とした複数の薬剤の登場である。BRCA1あるいはBRCA2遺伝子のどちらかに変異を有する腫瘍など、特に治療が困難な乳癌の女性を対象とした初期段階の臨床試験で、このPARP1を阻害する薬剤が**有望な結果**を生んだ。(下記「関連記事」を参照)

PARP1と同様に、2つのBRCA遺伝子は傷ついたDNAの修復を助けるタンパク質を産生する。このBRCA遺伝子に変異が生じると、正常細胞を癌細胞に変化させる可能性がある。しかしBRCA遺伝子変異に対してPARP1酵素を攻撃する治療を組み合わせることで、遺伝子的に不安定でありながらも癌細胞生存のための増殖を続けるのに必要な安全装置(フェイルセーフ)のメカニズムが排除される。つまり、これらの変異遺伝子とPARP1酵素は、「合成致死性」と呼ば

れる関係となる。どちらかが単体で阻害あるいは損傷されても癌細胞に問題は生じないが、両方が共に阻害あるいは損傷された場合、癌細胞は消滅に向かうのである。

多くの腫瘍学研究グループは、高度なバイオインフォマティクスや、小分子あるいは RNA 干渉 (RNAi) スクリーニングといった比較的新しい手段を用いて、既存の治療標的、もしくは癌細胞のシグナル伝達ネットワークにおけるあまり知られていない構成要素のあいだの合成致死性の関係を同定しようとしている。これらの発見が、過剰な毒性、治療抵抗性および「新薬開発できない」標的といった腫瘍学における長年の問題の克服と新たな治療選択肢につながるかもしれないと、研究者らは考えている。

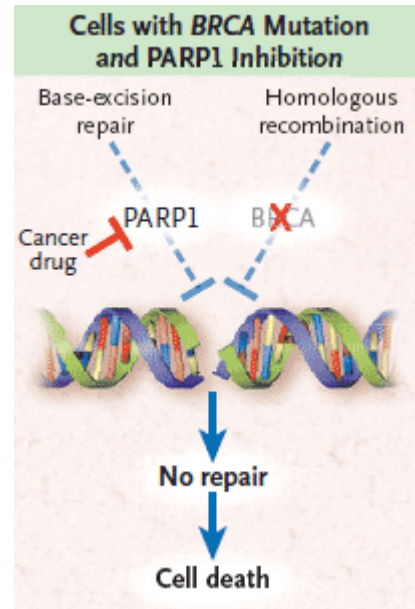
PARP1 阻害剤の臨床試験結果が出る以前には、合成致死性は、ダナファーマー癌研究所の Dr. William Hahn 氏の言う「モデル生物で上手くいったのだからヒトでも上手くいくはずだという有望な論理上の概念」でしかなかった。「今やっと、患者のもとへ届けられ、臨床的有用性があると示されたことで人々は期待をしているのです」と同氏は続けた。

シグナル伝達ネットワークの中に当たりを見つける

合成致死性の概念は非常に魅力的であると、フォックスステイスがんセンターで複数の合成致死関連プロジェクトに参加している Dr. Igor Astsaturov 氏は述べた。正常細胞の大半は長い間にわたり休止状態であり、増殖関連シグナル伝達経路は間欠的にしか使われないと同氏は説明する。一方で、遺伝子的に不安定な癌細胞は「自ら有利になるように、持続的にシグナル伝達経路を使用します。だからこそ阻害に対して脆弱なのです」という。

フォックスステイスでは、先月 Science Signaling 誌に発表された Astsaturov 氏らの知見の大部分をもとに、合成致死性を根拠とした治療法を検証する複数の臨床試験が計画されている。Astsaturov 氏らの試験は、多くの癌に過剰発現するタンパク質である上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に重点を置いたものであった。EGFR は米国食品医薬品局 (FDA) が認可した複数の抗癌剤の標的である。

本試験を行なうために、チームは徹底的に遺伝子およびタンパク質のデータベースを調べ、十分ではないが 638 種類のタンパク質の大規模な「ライブラリ」を構築した。これらのタンパク質は、EGFR がその主要素である広大な細胞内シグナル伝達ネットワークを構成している。研究者らは RNAi に基づいたスクリーニングを



行い、いくつかの遺伝子産物と EGFR との間の合成致死関係を同定した。EGFR が薬剤により阻害され、また同時に一方の遺伝子発現が低分子干渉 RNA によって排除されると、癌細胞死が増加したのである。

「この試験では多くの確実な手がかりが得られました」と Astsaturov 氏は述べた。確かに EGFR との合成致死性が認められる遺伝子産物の大半は、EGFR の近くに集まっているか、EGFR と直接的、あるいは間接的な相互作用を有していた。非常に強い手ごたえがあったうちのいくつかは「探索的臨床研究に向けた併用療法のための理論上の標的を直接指し示しました」と同氏は続けた。その中にはオーロラキナーゼ A および STAT3 転写因子などが含まれ、この 2 つは開発中薬剤の標的となっている。フォックスステイス試験では、EGFR 阻害剤をオーロラキナーゼ A 阻害剤と組み合わせ、転移性肺癌および頭頸部癌の患者に使用する予定である。

現在の治療法の欠陥を回避する

合成致死性に基づいた癌治療の理論上の優位点の 1 つ (今ではこれを支持する複数の臨床エビデンスがある) が、毒性の低さである。というのも「損傷」がある細胞だけが合成致死性の関係を構築して (変異した遺伝子や治療で阻害された酵素など) この治療の影響を受けるためである。このような細胞は、ほとんど例外なく癌細胞であるはずである。PARP1 阻害剤を検証した複数の試験でも、この薬による有害事象はほぼ現われなかった。

Hahn 氏は次のように強調した。合成致死性に基づく治療法は、本来の生態あるいは標的の物理的組成のために「新薬の開発が不可能」となっている小分子や生物学的療法における標的の問題を克服する助けと

なる可能性がある。最新の推計では、同定されている癌の分子標的のうち、このような問題があるものは75%にも及ぶという。

重要と考えられるが新薬開発につながらない標的の主な例としては、発癌遺伝子の KRAS がある。これは膵臓、肺、また大腸など多くの癌で変異を起こしていることが多い。しかし、合成致死性がこの問題を回避する道を提供する可能性がある。

昨年、Hahn 氏らは Cell 誌と Nature 誌において、KRAS 遺伝子変異を有する癌細胞株に RNAi スクリーニングを用いて、STK33 および TBK1 の 2 つのキナーゼ酵素と、KRAS 遺伝子との間の合成致死性の関係を調べた試験を発表した。試験ではキナーゼ(リン酸化酵素)が新薬開発につながる標的となることが判明している。Cell 誌の同じ号で、ハーバード大学医学部の Dr. Steven Elledge 氏と同僚らは、PLK1 と呼ばれる別のキナーゼを同定した。このキナーゼは KRAS 変異と強力な合成致死関係を有する。

多くの合成致死研究が小分子また RNAi スクリーニングに頼っているが、PARP1 と BRCA 変異とのあいだの合成致死関係は以前の DNA 修復の研究から推定され、臨床試験に移る前に、細胞株および動物モデルで検証された。(現在、研究者らはすでに PARP1 と、標的となる他の DNA 修復因子とのあいだの類似の関係を探索している)他の合成致死性の関係も、この方法で同定できる可能性があり、また同定できると考えられる一方で、本当に行うのは難しいだろう、とダナファーマー癌研究所の Dr. William Kaelin 氏は述べた。

細胞の分子ネットワークの基礎となっている生物学の

理解は実質的に深まっているが「完全というところからはほど遠いのです」と Kaelin 氏は述べた。「イースト菌などといったモデル生物におけるスクリーニングから学んだのは、合成致死の相互作用を予測するのは難しいということです」。

疾患の個々の"ドライバー"を同定して標的とするのは実りある治療の道であるし今後もそうあり続けるだろうと同氏も考えている。しかし合成致死研究は、標的が宿る背景環境こそが重要なのだとはっきりと示している。「結局のところ、私たちが相手としているのは、単純な一本の経路というよりも、分子ネットワークなのです」。

ネットワークがどのように機能しているかについての理解を深めることで、さらに有用性が得られる可能性がある。つまり治療抵抗性の出現を防止することで、「交差耐性を起こさない、かつユニークな作用機序を持つ薬剤を組合せることで実現されるような有用性です」と同氏は述べた。

類似するものとして取り上げられるのが HIV 治療の手段として使われる「カクテル」療法である。この考えは「腫瘍が抵抗性を獲得しないように押さえ込む」のだと、Golemis 氏は説明した。「逐次治療を用いて、あるいはシグナル伝達ネットワークにおける複数のハブ遺伝子を攻撃する優れた併用療法を開発して、カクテル療法を行なうにせよ、目的を達成できるような手段を私たちは徐々に蓄積していきます」。

--- Carmen Phillips

関連記事:治療が困難な乳癌に PARP 阻害剤が有望

DNA 修復を仲介する PARP を標的とした開発中の薬剤が、転移性トリプルネガティブ乳癌を有する女性患者における生存期間を延長したと、米国の研究者らが先週ミラノで行われた欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) で発表した。121 人の患者が参加した第 2 相臨床試験の最新の結果から、治療が困難なタイプの乳癌女性で、化学療法と PARP 阻害剤 Iniparib (イニパリブ) の併用療法を受けた患者では、化学療法のみを受けた患者と比較し、全生存期間が 5 カ月 (12.3 カ月対 7.7 カ月) 改善したことが示された。

試験でイニパリブとの併用療法を受けた患者は、化学療法のみを受けた患者と比べ、奏効率も高く、また無増悪生存期間も長かった。研究者らの報告によると、化学療法にイニパリブを追加してもそれに伴う有害事象は認められなかった。

「これらのデータは有望で、現在のところ治療選択肢が限られている進行性トリプルネガティブ乳癌患者にとって、イニパリブが新たな治療選択肢となる可能性を示唆しています」と試験責任医師で、テキサス州の Baylor Charles A. Sammons Cancer Center で乳癌研究プログラムを率いる Dr. Joyce O'Shaughnessy 氏はニュースリリース中で述べている。

FDA 最新情報

■ FDA は「レギュラトリーサイエンス・イニシアチブ」を通して先進技術を確認

FDA 長官の Dr. Margaret Hamburg 氏は、10 月 6 日、FDA の製品安全審査および承認手続を「レギュラトリーサイエンスイニシアチブ (Regulatory Science Initiative)」によって刷新する計画概要を示した報告書を発表した。

報告書では、ヒトゲノムのマッピングやナノテクノロジーの応用など最近の科学技術の劇的な進歩が、「疾病の予防、診断および治療法を大きく変える可能性を秘めている」と指摘する。続けて、FDA の規制手続は最新の科学の進歩に遅れを取っており、このイニシアチブは、「FDA が規制する製品の安全性、有効性、品質および性能を評価するための新しい方法、基準および探索法を開発する」という「レギュラトリーサイエンス」を促進することにより遅れを挽回する、としている。

2011 年会計年度の大統領予算要求では、この FDA

のイニシアチブに対し 2,500 万ドルが提供され、「FDA 内の既存の活動を拡充し、また学界、産業界、政府機関との新たなパートナーシップ構築を行う」と報告書は述べている。

このようなパートナーシップの一例として、米国国立衛生研究所 (NIH) と FDA は最近、レギュラトリーサイエンスを促進する 4 つの研究プロジェクトに対する合同での資金提供を発表した。NIH はこれらのプロジェクトに 3 年にわたり 940 万ドルを、FDA は 95 万ドルを拠出する。「これらのプロジェクトは、レギュラトリーサイエンスというものが持っている幅広い潜在的な可能性を示している。その結果は全科学分野の研究者に幅広く応用されるであろうし、また、より良き情報に基づいた規制決定と、迅速な薬剤の開発と承認が実現するだろう」と Hamburg 氏は述べる。

■ カルボプラチン投与に関する内科医、試験責任医師への警告

NCI 癌治療評価プログラムの勧告に基づき、FDA は 10 月 8 日、米国の腫瘍学界に対し、癌治療におけるカルボプラチンの投与量に影響を及ぼしうる、血清クレアチン計測法が最近変更されたことに関して警告を傳達した。

新たな標準化された同位体希釈質量分析 (IDMS) 法は、2010 年末までに米国のすべての臨床診断機関で血清中の代謝マーカーであるクレアチン計測に採用されることになっているが、従来の方法と比較して

低レベル (例えば 0.7mg/dL 程度) でのクレアチンを少なめに定量するとみられる。この差により腎臓機能が過大に評価され、カルボプラチンの不適切な投与につながる可能性がある。

そこでこの通達では、「患者の糸球体濾過率を IDMS 法による血清クレアチンの計測に基づいて評価している場合は、過剰投与を避けるためにカルボプラチン投与に上限を設けることを推奨する」と述べている。

この通達には、最大投与量決定のための指針が示されている。また現在進行中のカルボプラチンを使用する臨床試験の責任医師は、この新情報に基づいてそ

の試験での投与量を調整すべきかどうか検討すべきであると付け加えている。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ ゲスト報告【原文】

「科学をビジネスに」

Michael Weingarten 氏が語る

NCI は、癌の研究だけに補助金を支給していると思われがちだが、実は最新技術の発展に寄与している小規模ビジネスに対しても補助金を給付している。これにより、癌予防や治療に役立つ最新技術の商用化に大きな役割を果たしている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101910/page4>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「ヘアリー細胞白血病の微小残存病変除去」

ヘアリー細胞白血病に対するクラドリビンとリツキシマブの同時または遅延投与 (NCI-09-C-0005)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101910/page8>

◆ HHS 最新情報【原文】

「連邦諮問委員会、乳癌への認識促進に取り組む」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101910/page10>

◆ その他の情報【原文】

「NCI 研究者、Ira Pastan 氏と Carl Wu 氏、米国医学研究所員に選出」

「NCI の専門家の話が聞ける」

全米公衆衛生協会年次総会にて: 11 月 6 日から 10 日、コロラドコンベンションセンターにて

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101910/page11>

『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>

『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10月19日号

監修者名 後藤 悌（呼吸器内科／東京大学大学院）
榎本 裕（泌尿器科／東京大学医学部付属病院）
大淵 俊朗（呼吸器・乳腺内分泌・小児外科／福岡大学医学部）
原 文堅（乳腺科／四国がんセンター）
田中 文啓（呼吸器外科／兵庫医科大学病院・准教授）
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イツ