



NCI キャンサーブレティン2010年11月02日号 (Volume 7 / Number 21) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for November 2, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110210>

### ■特集記事

「クリゾチニブは一部の肺癌に対して引き続き有望な結果が示され、薬剤耐性への挑戦も」

### ■癌研究ハイライト

- ・膵臓癌は長期にわたりゆっくりと進行するとの報告
- ・セツキシマブは KRAS 遺伝子変異のある患者にも効果がある可能性
- ・腫瘍血管に認められるタンパク質は癌のターゲットになるかもしれない
- ・アスピリンが大腸癌を予防する可能性がより多くの証拠から示唆される  
(関連記事)・試験的 DNA 検査で大腸ポリープおよび癌を検出できる可能性

### ■クローズアップ

「まれな癌に対する技術の進歩」

### ■FDA 最新情報

「前立腺癌治療薬の添付文書に警告追加などの変更」

「ダサチニブが慢性骨髄性白血病の第一選択薬として承認取得」

「トラスツズマブが胃癌の分子標的薬として初めて承認取得」

### ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

各界の最新情報

その他の情報

# 特集記事

## ■ クリゾチニブは一部の肺癌に対して引き続き有望な結果が示され、 薬剤耐性への挑戦も

発癌性を持つ ALK 遺伝子関連の染色体再構成を標的とする小分子薬である**クリゾチニブ**の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象にした第 1 相試験では、今年初めの米国臨床腫瘍学会の年次総会で**発表された**良好な結果にさらに新たなデータが加わった。ハーバード大学医学部の Dr. Eunice Kwak 氏を筆頭とする研究者らは、ALK 遺伝子変異を持つ患者にクリゾチニブを投与したところ、半数以上に腫瘍の部分的もしくは完全な縮小がみられたと報告した。**最新の成果**は 10 月 28 日付の New England Journal of Medicine (NEJM) 誌に掲載された。

これに対して、二次治療の化学療法を受けた肺癌患者のうち奏効が認められるのは約 10% にすぎない。「われわれの試験でこのような結果が現れたことは喜ばしいことです... 試験登録時にほとんどの患者がすでに 2 回以上の治療を受けていることを考えるとなおさらです」と Kwak 氏は報道発表で述べた。

試験依頼者である製薬会社のファイザー社は、当初クリゾチニブの最大耐量の確定のために多種多様な固形腫瘍患者を対象とする増量試験を行った。その後、ALK 遺伝子変異など、クリゾチニブが標的と考えられる分子異常を有することが確認された固形腫瘍の患者のみが臨床試験の登録対象となった。

NEJM 誌では、82 人の NSCLC 患者のうち 46 人に部分奏効(直径で 30% 以上の腫瘍縮小)が、1 人には完全奏効がみとめられたと報告された。また、これ以外の 27 人に病勢安定(治療期間中の腫瘍増殖の停止)が認められた。研究者らは治療 6 カ月後の無増悪生存率を 72% とした。クリゾチニブには重篤な副作用がほとんどなく、最も多かった軽度の副作用には悪心、下痢、軽度の視覚障害が含まれていた。

10 月 10 日の**欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の 2010 年**年次総会では、113 人の拡大コホート群からのデータが報告された。それによると、奏効率は 56% (部分奏効、完全奏効を含む) と依然として高く、無増悪期間の中央値は 9.2 カ月であった。

「より多くの患者を試験に組み入れましたが、結果は依然としてまったく変わらず、治療内容や、性別、年齢、全身状態にかかわらず効果が認められています」と

ESMO の総会でデータを発表した試験責任医師であるコロラド大学がんセンターの Dr. Ross Camidge 氏は述べた。「これは癌の根本要因を直接たたく薬剤に共通したことです」。

ALK 遺伝子変異が認められる NSCLC の患者は患者全体の 2~7% にすぎないが、毎年肺癌と診断される人数を考えると「クリゾチニブ治療が有効だと考えられる患者数は相当なもので、米国だけでみても年間 1 万人に上るだろう」とスウェーデンのウーメオ大学の Dr. Bengt Hallberg 氏と Dr. Ruth Palmer 氏は NEJM 誌の**付随記事**に書いている。ALK 遺伝子変異を持つ進行 NSCLC 患者に対してクリゾチニブと標準化学療法とを比較する第 3 相試験が**進行中**である。

この他に第 1 相試験の個別症例に関する報告が 2 件、10 月 28 日付 NEJM 誌上に掲載されており、奏効例と不応例とともに、クリゾチニブの将来性にスポットが当てられている。ダナファーマー癌研究所の研究者と同研究所研究員らによる症例報告では、クリゾチニブにより 1 人の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (IMT) 患者に腫瘍の退縮が認められたとされている。IMT はまれなタイプの肉腫であり、ALK 遺伝子変異が多い。もう 1 つの症例報告では、日本の自治医科大学の研究者らが別の患者に関して、ALK 遺伝子に新たな変異が起こると既存の肺腫瘍がクリゾチニブに対して抵抗性を持つようになることについて分析を行った。

ダナファーマー癌研究所の症例報告書は初回の増量試験に登録された 2 人の IMT 患者を詳細に観察したもので、どちらも IMT 患者であったが、腫瘍細胞が ALK 遺伝子変異を持つことが判明したのはそのうちの 1 人だけだった。この患者は現在も生存し寛解状態にあり、報告時点では投薬継続中であった。一方、ALK 遺伝子変異が認められなかった患者は、クリゾチニブ治療行っても疾患の進行はきわめて急速であった。

「このような奏効例と不応例と、また IMT がまれな疾患であることを考えると、ALK 阻害薬は ALK 転座を持つ炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の患者にとって適切な治療法であるといえるでしょう」とこの記事を書いたスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Robert Maki 氏は述べた。再発性 IMT は従来の化学療法で用いられる薬剤への抵抗性が高いことが多い。

「まれな癌を標的とする薬剤にますます関心が高まっています。研究者も個別分野に広がっています」と Maki 氏は解説した。「これは標的ごとに異なる治療を行うという個別化を示す最近のいくつかの流れの一例で、このような個別化治療が個々人の腫瘍にとって重要だと考えられます」。

残念ながら分子標的薬剤の開発には障害がつきまっており、最終的にはほとんどの腫瘍が治療抵抗性の変異を発現させる。日本からの報告では、第 1 相試験から研究を続けてきた患者に、治療 5 カ月経ってクリゾチニブ抵抗性が現れた。

研究者らは ALK 遺伝子変異を持つ患者において、クリゾチニブの奏効を阻むおそれのある別個の変異を 2 つ同定し、配列解析を行った。これらの変異は ALK タンパクの構造に変化をもたらすようであり、これが薬剤のタンパク結合を妨害し、活性を低下させると著者らは説明している。

このような特異的変異がより多くの患者集団のなかでどの頻度で認められるかは不明だと Camidge 氏は述べるが、さまざまな機序によりどの患者にも最終的には薬剤耐性が生まれるだろうことは十分に考えられるという。「進行性の患者は誰でも、はじめから治療抵抗性が認められるか—つまり、まったく奏効がみられない患者のうちの 10%ぐらいですが—もしくは最初は奏効が認められるがその後に抵抗性を獲得するかのどちらかです」。

この問題への一つの解決策は、慢性骨髄性白血病 (CML) 患者において BCR-ABL タンパクに結合するダサニチブのように、変異後に産生される ALK 蛋白に結

合できる薬剤の開発だと Maki 氏は述べた。ダサニチブは CML を進行させるキナーゼをより広範に阻害するため、イマチニブ抵抗性 CML 治療に用いられていると彼は述べた。

それぞれの腫瘍を進行させる変異ごとに標的化された薬剤の使用が広まると、腫瘍の遺伝子型判定が必要となってくる。ダナファーマー癌研究所やコロラド大学などの施設で**現在行われている**ような手順は、腫瘍の遺伝子型判定を癌の診断における標準的検査の 1 つとする方向へ向けての第一歩である。「癌(患者)にとっては一般的な検査の一部となりつつあります」と Maki 氏は述べた。「そのうちに腫瘍内の遺伝子的変化は、原発が大腸癌か膵臓癌か乳癌かといったことよりもずっと重要視されるようになるでしょう」。

---Sharon Reynolds

#### 【画像下キャプション訳】

クリゾチニブ投与により、ALK 遺伝子変異をもつ炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (IMT) の患者に腫瘍の縮小と疾患の安定化がみられた。ここに掲げた肝臓の CT 画像は、左側が治療前 (赤で囲ってあるのが IMT)、右側が 13 週間のクリゾチニブ治療後である。(画像提供:「New England Journal of Medicine」誌(2010 年 10 月 28 日号; 363(18):1760-2))

#### 【画像原文参照】

## 癌研究ハイライト

### ◆ 膵臓癌は長期にわたりゆっくりと進行するとの報告

患者 7 人から採取した腫瘍の遺伝子変化を解析した結果によると、膵臓癌は致命的なステージまで進行するのに 10 年以上かかるかもしれないという。この**知見**は Nature 誌 10 月 28 日号に掲載され、発癌原因となった膵臓病変の最初の遺伝子変化から生命を脅かす転移癌まで進行する間には長期間の時間差があることは研究者自身も驚いた。この時間差は、早期段階で癌を

発見できる可能性があることを示唆していると研究者らは指摘した。

ジョンズ・ホプキンス大学ソル・ゴールドマン膵臓がん研究センターの研究者らによるこの研究は、膵臓癌は急速に進行するため非常に致命的な癌であると広く受け入れられている概念と相反する。膵臓癌は他の組織に転

移して初めて診断される場合が多く、膵臓癌患者の多くは診断後 1 年以上生存していない。

この研究は、ホプキンス大学の研究者らが 2008 年に発表した膵臓癌ゲノム 24 個の解析を基とする。今回の研究では、同一患者の原発膵臓腫瘍において複数の異なる部位の遺伝子解析を行った。患者 7 人の原発および転移腫瘍に関連した変異を同定したのち、膵臓癌の進行過程に要した時間を推測するために数理モデルを用いた。

研究者らは、腫瘍細胞の発癌イニシエーション遺伝子変異から、膵臓癌の発生を推進することが知られている遺伝子変異の全てを含んだ「親クローン」となった最初の癌細胞が発生するまで、平均して 11.7 年かかったと推定した。少なくとも 1 つのサブクローンが転移するために遺伝的潜在能力を獲得するまでにさらに 6.8 年が過ぎた。その時点から患者が死亡するまでに、平均してさらに 2.7 年が過ぎた。

「膵臓癌が発生する自然の経過がどれほどゆっくりであると思われるかにわれわれ全員が驚いた」と研究チームを率いる Dr. Christine Iacobuzio-Donahue 氏は述べた。「膵臓癌は非常に致命的であると思われており、多くの人が膵臓癌に対しては打つ手が無いと感じている。しかし、膵臓癌が転移するには何年もかかるということが判明した。そして、早期発見の観点において何を必要があり、そして、いつそれを行う必要があるかということがついにわかった」。

Nature 誌に掲載された付随研究は、Wellcome Trust Sanger 研究所の研究者らによる、患者 13 人から採取した原発膵臓腫瘍と転移膵臓腫瘍における、DNA が損傷し何らかの方法で入れ替わった結果の染色体異常であるゲノム再編成のプロファイリング結果である。ゲノム再編成の大部分が膵臓癌の初期段階で起きることが判明した。「これら初期の変異を特定し理解する能力は、標的となる薬の開発方法をもたらす」とこの試験の筆者らは締めくくった。

## ◆ セツキシマブは KRAS 遺伝子変異のある患者にも効果がある可能性

ヨーロッパの研究者らは、KRAS 遺伝子に特異的変異がある大腸癌患者にも分子標的薬であるセツキシマブが有効であるかもしれないとの証拠を発見した。これまでの研究では、KRAS 遺伝子変異を有する患者にはセツキシマブは有効ではないことが示唆されており、米国臨床腫瘍学会は、変異型 KRAS 遺伝子を有する患者にはセツキシマブの投与を推奨していなかった。化学療法抵抗性がある大腸癌患者 579 人のデータのこの新たな後ろ向き解析は、JAMA 誌 10 月 27 日号に掲載された。

ベルギーのルーヴェン大学の Dr. Wendy De Roock 氏率いる研究チームは、6 つの臨床試験で化学療法との併用使用を問わずセツキシマブを投与、または、臨床試験以外でセツキシマブを投与した進行大腸癌患者のデータを解析した。研究者らは、正常 KRAS 遺伝子を有する患者、KRAS 遺伝子の最も頻度の高い遺伝子変異であるコドン 13 という部位の遺伝子変異を有する患者と、その他 KRAS 遺伝子変異を有する患者の生存を比較した。

コドン 13(p.G13D)に変異を有する患者は、セツキシマブを投与したそれ以外の KRAS 遺伝子変異を有する患者より長期間生存した(中央値 7.6 カ月対 5.7 カ月)。さらに、p.G13D 変異を有する患者と正常な KRAS 遺伝子の患者の全生存率は同等であった。

細胞株での一連の実験結果でも同様に、セツキシマブは、正常 KRAS 遺伝子と p.G13D 変異の細胞を持つ大腸癌細胞の成長を阻害したが、その他の KRAS 遺伝子変異の細胞では効果がなかった。大腸癌細胞を移植したマウスにセツキシマブを投与した実験でも同様な結果が認められた。

患者データのこの新しい解析は、「大部分が非ランダム化試験あるいは異なる治験間の比較に依存した後ろ向きコホート研究であるため、p.G13D 遺伝子変異とセツキシマブを中心とした治療後の生存期間延長の関連を示唆できるのみである」と筆者らは述べた。そして、「セツキシマブの潜在的有効性の結論を推論する前に」、p.G13D 変異を有する患者を対象とした前向きランダム化試験が必要であると締めくくった。

## ◆ 腫瘍血管に認められるタンパク質は癌のターゲットになるかもしれない

これまでは、卵巣や精巣の特殊な領域のみに存在すると考えられていた卵巣刺激ホルモン(FSH)受容体と呼ばれる細胞表面タンパク質が、11の異なる腫瘍タイプの血管表面には認められた。しかし、正常組織の周囲には認められなかった。New England Journal of Medicine 誌 10月21日号に掲載されたこの研究結果は、FSH受容体を癌の画像診断や標的治療に利用できるかもしれない可能性が出てきたことを示唆している。

マウントサイナイ医科大学の Dr. Aurelian Radu 氏率いる研究チームは、術前化学療法や術前ホルモン療法を行っていない癌患者 1,336 人より採取した腫瘍検体を調査した。FSH 受容体を含んだ血管が、前立腺癌患者 773 人から採取した全ての腫瘍検体の周辺で認められた。

10の異なる腫瘍タイプの患者 563 人から採取した検体一式を追跡調査したところ、腫瘍タイプや病期に関係なく、全ての検体に FSH 受容体が認められた。さらに、正常組織検体と、炎症や再生、増殖性の疾患・状態の患者から採取した非癌性組織検体の精査も行った。これら

の検体には FSH 受容体は認められなかった。

これらのうち腎臓癌の検体を除いて、FSH 受容体が存在する血管は厚さおよそ 10mm の層となって腫瘍周辺に限定していた。特異的に FSH 受容体を標的とする画像診断薬剤は、手術や放射線治療の際の正常組織と腫瘍組織の境界を決めるために用いることができたことと筆者らは仮定した。

In situ 試験では、分子画像診断薬と結合させた FSH 受容体抗体の溶液を、前立腺腫瘍異種移植片を持っている安楽死させたマウスの血管内にかん流した。抗体は選択的に腫瘍の血管の外側に結合し、画像診断薬は血管細胞に取り込まれた。しかし、研究者らは、実験が実施された方法には限界があり、この結果は「腫瘍関連の血管に発現した FSH 受容体が臨床的に利用できるという原理証明にはならない」と警告した。だが FSH 受容体が腫瘍血管形成において生物学的に重要な役割を果たすかもしれないため、FSH 受容体シグナル伝達をブロックすることが腫瘍に対する新たな戦略となるかもしれないとの仮説をたてた。

## ◆ アスピリンが大腸癌を予防する可能性がより多くの証拠から示唆される

大腸(結腸直腸)腺腫と前癌性ポリープに対してはアスピリンとセレコキシブ(COX-2 選択的阻害剤)が、その発生リスクの高い人において危険性を減少させることがこれまでの結果から示されているが、新たにメタアナリシスを行った結果、長期にわたってアスピリンを日常的に使用することで大腸癌とそれによる死亡が減少することが示された。本結果は Lancet 誌の 10月21日付電子版に掲載された。

オックスフォード大学の Dr. Peter Rothwell 氏らは、英国、スウェーデン、オランダで行われた 5 件の無作為化試験に登録された 14,000 人以上の統合データから、20 年間のリスク推定値を算出した。試験は心臓発作や脳卒中のリスクに対するアスピリンの効果を検証するように計画されたものであったが、同時に癌に関するデータも収集された。およそ 5 年間日常的にアスピリンを少なくとも 75mg 服用していた患者は、大腸癌の発症リスクが 24%低下し、またそれによる死亡リスクは 35%低下したことが明らかとなった。

結腸内部位に対してデータが得られたこれら研究に関し、アスピリンの予防的効果は主に近位結腸に限定されるように思われ、発生率減少はおよそ 55%であった。遠位結腸における癌については、発生率減少は認められなかった。この部位の区別は重要である。というのは、S 状結腸鏡検査(ヨーロッパで広く行われているスクリーニング方法)では近位結腸内の癌を検出しないためである。(米国で通常行われる大腸内視鏡検査では全結腸を検査するが、主に遠位結腸に有益性が限定される)。

著者らは本研究上にある多数の限界を認めている。例えば、「私たちはアスピリンを長期使用した場合のリスクと効果の全体的なバランスに対し、大腸癌による死亡の減少効果をモデル化しなかった」と記している。アスピリンの長期使用については、嘔気、胸焼け、過敏症、腸、腸管、胃などからの出血を起こす可能性がある。さらに、本研究に含まれる 5 件の試験は「腺腫の内視鏡スクリーニング導入前のものであり、これが大腸癌の発生率や死亡率をも減らし、したがってアスピリンの絶対的効

果を低下させている可能性がある」とも記している。

「これら知見は5年間の投与後の最も長い追跡データを表しており、また積年の疑問である『予防効果にどのぐらいの投与量が必要か』に対する回答でもある。本研究

から、最適な使用量は75mgであることが示唆されている」と、テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターの Dr. Ernest Hawk 氏は述べている。

#### 関連記事: 試験的 DNA 検査で大腸ポリープおよび癌を検出できるかもしれない

DNA の変異あるいはメチル化を糞便サンプルにおいて検出する大腸癌に対する試験的スクリーニング検査によって、前癌性腺腫および癌のいずれも検出できるのではという期待が示された。メイヨークリニックと Exact Sciences 社の研究者らにより先週報告された。次世代試験の最初の臨床検証試験から得た本知見は、フィラデルフィアで開催された Association for Cancer Research (癌研究連盟) の特別会議『大腸癌: 生物学的治療』において発表された。

本試験は数種の遺伝子へのメチル基置換と KRAS 遺伝子における変異として知られる遺伝的变化を検出するもので、サンプルを採取した患者における既知の所見を基に、大きさが 1cm 以上の腺腫約 64%と癌 85%が確認された。試験では腺腫と癌を大腸の部位にかかわらず検出した、と本試験の試験者であるメイヨークリニックの Dr. David Ahlquist 氏は説明した。Ahlquist 氏によると、検出数値は**特異度**が 90%、つまり偽陽性率が 10%と予想されるようデザインされた試験に基づき算出されている。

研究者らが使用した糞便サンプルは異なる 4 施設の患者から採取したものであるが、サンプルの採取や保管については系統的に統一されていなかった、と Ahlquist 氏は記している。本試験の前向き試験が来年開始されることが期待されている。Ahlquist 氏は、メイヨークリニックは Exact Sciences 社とのライセンス契約に基づき、同社からのロイヤルティーとその他報酬を受け取るとしている。

## クローズアップ

### ■ まれな癌に対する技術進歩

2006年にデューク大学の新生であった Josh Sommer 氏は、自身の頭痛の原因が脳幹を圧迫する腫瘍によるものであることを知る。外科手術によって腫瘍は摘出されたが、それは脊索腫というまれな骨癌であることが判明した。手術から僅か数日後、

Sommer 氏はノートパソコンを用いて、デューク図書館からアクセスできる全ての脊索腫研究をダウンロードして読み始めた。

不運にも、この病気の患者は診断されてから平均7年

間しか生存しないことを彼は知る。脊索腫は頭蓋底から尾骨までの脊椎のどの部分にも発生する可能性がある。脊索腫の多くはゆっくりと増大するが、たいていは致命的である。米国では毎年約 300 人がこの病気と診断されるが、手術と放射線治療以外に選択できる治療法はほとんどない。

秋になって復学した Sommer 氏は、この病気の治療法発見のために役立つことをしようと決心した。自身の工学の勉強以外に、NCI の仲間とともに高リスク家系における脊索腫の遺伝子探索を始めていた癌研究者である Dr. Michael Kelley 氏の研究室に参加した。専門家が脊索腫の一因であると疑っている遺伝子の活性を分析することで、関係する遺伝子領域を特定する取り組みに Sommer 氏は参加した。この遺伝子は T 遺伝子、あるいは(それがコードするタンパク質であり、他の遺伝子活性を調節する転写因子にちなんで) Brachyury と呼ばれる。

しかしこの遺伝子と脊索腫を結びつける証拠は予備的なものであり、Sommer 氏は自分の研究が進展をもたらすのかどうか疑問を感じ始めた。「時には雨の中、自転車に乗って研究室に向かいながら、自分の時間を費やすべきことは本当にこれなのかと悩んだことを覚えています」と最近彼は当時を振り返った。

4 年後、彼の疑問は消え去った。Brachyury/T 遺伝子が脊索腫だけでなく他の癌においても原因遺伝子となっている可能性を示す証拠がそろってきた。Sommer 氏は現在 22 歳で Duke 大学を休学中であるが、脊索腫患者の生活向上のために全力で取り組んでいる。彼は最近、この病気の研究を促進するために、2007 年に母親の Dr. Simone Sommer 氏と共同で設立した団体である脊索腫基金(Chordoma Foundation)の事務局長となった。

### 重複した遺伝子

脊索腫は、胚発生において将来脊髄となる脊索の残余物であることは研究者らに知られている。Brachyury/T 遺伝子は胚細胞中での脊索の発達を調節し、ほとんどすべての脊索腫で発現しているが、正常の成人組織では発現していない。

脊索腫における Brachyury/T 遺伝子の異常発現は、余分な遺伝子コピーの存在と関係しているようだ。最近の証拠は先月発表された報告であり、この遺伝子の余分なコピーは非遺伝性、すなわち散発性の脊索腫患者の腫瘍組織において多く見られることが示されている。

ロンドン・ユニバーシティカレッジの Dr. Adrienne

Flanagan 氏らによるこの発見は、家族性、すなわち遺伝性の脊索腫患者の生殖細胞 DNA においてこの遺伝子の余分なコピーが見つかったという昨年の研究と矛盾しない。

「これらの結果は、Brachyury/T 遺伝子の変化が脊索腫の発生において重要な役割を果たすことを裏づけている」と、米国国立癌研究所の癌疫学・遺伝学部門(DCEG)の Dr. Rose Yang 氏は述べた。Yang 氏は、DCEG の Dr. Dilys Parry 氏と共同で指揮し、デューク大学の Kelley 氏の研究室と協力して行った長期間の家族性脊索腫研究の代表著者である。

Yang 氏は、これらの研究の別の類似点も指摘した。すなわち両方の研究において、Brachyury タンパクが、余分な遺伝子コピーを持たない患者においても高値であったことである。「このことは、家族性と散発性両方の脊索腫において Brachyury タンパク産生が不適切に活性化されるような、他の遺伝子における変異や未知のメカニズムを特定する必要性を示している」と同氏は述べた。

### 癌ワクチンの研究

Brachyury タンパクは、NCI が現在取り組んでいる肺癌、乳癌、大腸癌などの一般的な癌患者に対する癌ワクチン開発でも注目されている。Brachyury/T 遺伝子はこれらの癌において不適切に機能しており、



デューク大学の Dr. Michael Kelley 氏の研究室での Josh Sommer 氏

このタンパクを発現している細胞はヒト免疫細胞によって認識され標的にされる可能性がある、と NCI 癌研究センター(CCR)の Dr. Claudia Palena 氏らは数年前発表した研究で述べている。

この研究者らはさらに最近になって、Brachyury/T 遺伝子が癌細胞において上皮から間葉への移行を促進し、癌細胞の浸潤能と転移能を増す可能性を報告

している。「この過程を直ちに止めることでワクチンが作用すると考えることができます」と、このプロジェクトを率いる CCR の腫瘍免疫学・生物学研究室の Dr. Jeffrey Schlom 氏は述べた。

実験段階のワクチンの安全性と適切な用量を確認する第 1 相臨床試験が一年以内に開始される可能性があります。まだ準備段階だが、「この研究は一般的な癌に対して見込みある治療法がまれな癌にも適応できるという良い例を示しています」と Schlom 氏は言う。

デューク大学の Kelley 研究室における Brachyury / T 遺伝子の研究は、脊索腫から得たという腫瘍細胞株の特性を明らかにするプロジェクトに Sommer 氏が取り掛かった時に開始された。しかし間もなく研究者らは、脊索腫のものとしていたいくつかの細胞株が実際には明らかに違うものだと言った。(この結果の論文は現在審査中である)。

「Josh 氏も貢献したこの研究による成果は、脊索腫から得たものであるという特性が明確であり、有用なモデルになる可能性がある 2 つの細胞株が確立されたことです。Brachyury の研究はこれら細胞株研究の一部として始められましたが、今ではわれわれの研究室や他の研究施設にも大きく広がりました」と Kelley 氏は言った。



## 研究の障壁を克服する

Sommer 氏は研究室で過ごしている間、まれな疾患に対する研究への取り組みを目の当たりにした。細胞株、組織標本、動物モデルなどの不可欠な研究資源が不足していたり、存在しないことがあった。また、脊索腫を研究する人が他に誰がいるのか不明であり、したがって共同研究をする相手も見つけようがなかった。

「初期のいくつかの進展の後、われわれは壁にぶつかっていた」と Sommer 氏は振り返る。

脊索腫基金は、研究者間のネットワークを構築し、研究手段や治療法の開発に資金を提供し、研究者らができるだけ早く結果を共有できる手段を確立することで、このような障壁を克服することを目的としている。命を救う可能性がある研究結果を、現在しばしば見受けられるように医学雑誌の発行まで数か月、数年も待たずに、ほぼリアルタイムに共有できることが望まれる。

「脊索腫の最も大きな課題は、この病気が稀であることである」と CCR と脊索腫基金の科学諮問委員会の Dr. Paul Meltzer 氏は述べた。「私は多くのまれな癌の研究をしていますが、これは最もまれな癌のひとつです。組織標本や試薬が入手できなければ何かを研究することは困難です。また、患者を診る施設と協力して、研究者らに対話し結果を共有できるようにする必要もあります」。Meltzer 氏は、まれな癌に対する患者主導の支持団体が「ときに設立される」のをこれまでも見てきており、脊索腫基金は彼が見てきた中でも最も効果的な取り組みのひとつであるという。

「Josh は本当に才能ある若者で、脊索腫研究、願わくば新しい治療法を開発することに自分の能力を使っています」と Meltzer 氏は言った。「彼のおかげで脊索腫は、この病気と関わりが無かったら最高レベルの癌研究者達が注目する病気になりました。彼には脊索腫の関連分野やこの病気の患者を救う可能性があります」。

## 研究者達を集める

過去 3 年の間、脊索腫基金は 100 人以上の研究者達を 2 つの国際学会に集めた。また、7 つの研究施設に資金提供し、「最終的にこの病気に対してうまく治療が行えるところまで到達するための研究計画を策定しました」と Sommer 氏は言った。

脊索腫基金はこの分野に多くの点で役立っていると、Kelley 氏は言った。「この団体は、以前はお互い繋がりのなかった研究者達が活発に交流することに役立ちました。このおかげで、新しい連携やデータの共有が行われるようになりました」。またこの団体は患者や家族に、この病気や治療選択肢についての有用な情報の提供もしているとも述べている。

この団体が援助した研究者の一人にマサチューセッツ総合病院の Dr. Vijaya Ramesh 氏がいる。彼女の研究室ではいくつかのまれな癌を研究していたが、脊索腫には取り組んでいなかった。だが、彼女が脊索腫



に関連した発見を発表したところ、Dr.Simone Sommer 氏から彼女に連絡がとれ、今ではこの病気のマウスモデル開発プロジェクトに協力している

「この団体によって私たち研究者はこの病気を一緒に考えるようになり、自分も参加出来て幸せである」と Ramesh 氏は言った。しかし彼女は将来について現実的であり、次のように述べた。「この研究を進展させられるかどうかは、マウスモデルから何を学ぶかということと、追加の資金があるかにかかっている」。

Josh Sommer 氏は4年間腫瘍再発はなく、6カ月ごとに検査のため病院に戻る。「普段は、病気のことを考えずに目の前の仕事に集中できるが、この病気で苦しんでいる患者や、再発して死が迫っている患者のことを耳にすると胸が痛みます」と彼は言った。

「患者の話は、われわれが可能な限り熱心に活動し、研究者を団結させ、研究実施のため資金を増やすための動機づけを絶えず与えてくれる」と彼はつけ加えた。

--- Edward R. Winstead and Sarah Curry

「一部のまれな家族性の癌では遺伝子重複が一因である」も参照ください(原文)

【脳 MRI 画像下キャプション訳】17 歳男性の MRI 画像。鼻腔から脳幹まで広がる脊索腫(S Hassan 氏、JM Abdullah 氏、SJ Wan Din 氏、Z Idris 氏による提供画像)【[画像原文参照](#)】

## FDA 最新情報

### ■ 前立腺癌治療薬の添付文書に警告追加などの変更

FDA は、前立腺癌治療薬の一種であるゴナドトロピン放出ホルモン作動薬(GnRH アゴニスト)の添付文書に変更を加えると発表した。GnRH アゴニストによるアンドロゲン除去療法を受けている男性では心血管疾患および糖尿病の潜在的リスクがあり、今回の変更では、このリスクに関する警告が追加される。

FDA によると、今年5月、GnRH アゴニスト投与患者では糖尿病、心臓発作、脳卒中および突然死のリスクがわずかに上昇することが、現在継続中の解析の予

備結果から判明した。FDA は最新の発表のなかで、これらの疾患の危険因子に関する患者の評価を医療従事者に要請するとともに、GnRH アゴニストの投与を受けている患者は血糖値および糖化ヘモグロビンの検査を定期的に受けるべきであるとしている。

GnRH アゴニストは、Eligard、Lupron、Synarel、Trelstar、Vantas、Viadur およびゾラデックスの商品名で販売されている。ジェネリックも数種類市販されている。

### ■ ダサチニブが慢性骨髄性白血病の第一選択薬として承認取得

FDA は先週、慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)患者に対する第一選択薬としてダサチニブ(スプリセル)を迅速承認したと発表した。ダサチニブは、すでにCML 治療薬として承認されているイマチニブ(グリベック)およびニロチニブ(タシグナ)の2剤と同様に、CML 発症の要因となるBCR-ABL 融合遺伝子を標的として

いる。この融合遺伝子が産生するタンパク質は、CML の特徴である白血球の過剰産生を促進する。

今回の迅速承認は、今年6月の米国臨床腫瘍学会(ASCO)の年次総会で報告された臨床試験結果に基づくものである。この試験結果から、ダサチニブ投与

患者はイマチニブ投与患者と比べ、12カ月の追跡期間後における完全緩解(CR)達成率が高いことが示された。迅速承認とは、FDAが入手可能なデータに基づいて、いまだ満たされていない医学的必要性に対応すると判断した薬剤を承認できる制度である。ダサチニブの製造業者であるプリストル・マイヤーズ スクイブ社は、この承認に基づき、本剤に関するさらに長期

の有効性および安全性データを収集するよう要請を受けた。

ダサチニブは、CML患者でイマチニブなど他の薬剤により効果が得られなかった患者や耐性を持つようになった患者に対する治療薬として、すでにFDAの承認を取得している。

## ■ トラスツズマブが胃癌の分子標的薬として初めて承認取得

FDAはトラスツズマブ(ハーセプチン)を胃癌の治療薬として追加承認した。この承認は、HER2タンパクを過剰発現した転移性胃癌または胃食道接合部癌に対するトラスツズマブと化学療法の併用に関するものである。

トラスツズマブは今回の承認決定により、過去20年間、治療法にほとんど進展がなかった胃癌に対する初めての分子標的薬となった。FDAによる決定は、HER2陽性腫瘍がある600人近くの患者を対象として、トラスツズマブおよび化学療法(シスプラチンとカペ

シタビンまたはフルオロウラシル)の併用を化学療法の単独施行と比較したToGA試験の結果に基づいている。

去年8月にThe Lancet誌に発表されたToGA試験の結果から、トラスツズマブ群の患者では全生存期間が中央値で2.7カ月延長したことが示された。FDAによれば、最新の解析では2.4カ月の生存期間延長が示され、腫瘍におけるHER2タンパクの過剰発現が免疫組織化学検査により最大強度であった患者では、最も確実な延命効果が認められた。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

#### 「転移性副腎皮質癌に対する分子標的抗体療法」

切除不能な再発、転移、あるいは切除不能原発性副腎皮質癌に対する、ミタインに併用して抗IGF-1R組み替えモノクローナル抗体IMC-A12あり対なしを比較するランダム化第II相試験(UCCRC-16402A)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110210/page5>

### ◆ 各界の最新情報【原文】

#### 「生物・医学研究に使用される実験動物の保護」

生物学・医学の発展、安全な薬の開発のためには、動物実験が欠かせない。2009年には、NIHの補助を受けた研究の約40%が動物を使用している(総数20種類、130万匹以上)。実験動物の保護のために動物実験に関して立法や規制措置がなされるようになってきたが、NIHの実験動物保護事務所(OLAW)では、実験動物使用減少をめざし、動物取り扱いの指導など実験動物保護活動を行っている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110210/page6>

---

## ◆ その他の情報【原文】

---

「NCI 臨床試験モニタリング部部長 Joan Mauer 氏を悼む」

「NCI、リオデジャネイロで科学ジャーナリズムに関するワークショップを共催」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110210/page8>

---

### 『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11月2日号

監修者名 小宮 武文（呼吸器内科／NCI Medical Oncology Branch）

寺島 慶太（小児科／テキサス小児病院）

九鬼 貴美（腎臓内科）

井上 進常（小児腫瘍科／首都医校教員）

辻村 信一（獣医学／農学博士・メディカルライター）

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イツ