



NCI キャンサーブレティン2011年1月25日号 (Volume 8 / Number 2) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for January 25, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012511>

## ■特集記事

「遺伝学的研究による膵神経内分泌腫瘍の解明」

## ■癌研究ハイライト

- ・消化管間質腫瘍(GIST)の新たな治療選択肢が示唆される
- ・大腸癌再発リスクの遺伝子検査の有効性
- ・一般的な腎臓癌発症に関与する新たな遺伝子変異
- ・インターフェロン- $\gamma$  はマウスモデルにおいて紫外線誘発メラノーマの進行を促進する
- ・関連記事: 大腸癌検診の受診率増加が健康格差報告書で示される

## ■特別レポート

「アスピリンは発癌リスクと死亡率を低下させるか」

## ■スポットライト

「小児脳腫瘍、よりよい治療を模索して」

## ■FDA 最新情報

「発癌リスクのある糖尿病薬についてFDAが安全性審査を更新」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

注目の臨床試験

各分野のトピック

その他の情報

# 特集記事

## ■ 遺伝学的研究による膵神経内分泌腫瘍の解明

ジョンズホプキンス・キンメルがんセンターの研究者らは、**神経内分泌腫瘍**というまれな種類の膵臓癌を有する患者の遺伝子解析を行い、この疾患の遺伝学的基礎の概要を初めて示した。予後についての情報を与える遺伝子や、現在分子標的治療の対象となっているシグナル経路の遺伝子変異も同定された。これらの**研究結果**は、Science Express 誌電子版 1 月 20 日号で発表された。

しばしば変異する 3 つの遺伝子において、実際に変異を有する癌患者は、変異のない患者に比べて長く生存することがわかった。また、mTOR 経路のタンパク質をコードする遺伝子に変異がある患者がいることも判明した。これらの患者は、mTOR 経路を介する増殖促進シグナルを阻害するラパマイシン(**エベロリムス**)などの薬が適応である可能性がある。

「この疾患に関するわれわれの初回報告に基づき、臨床応用への可能性が生まれたことは本当に素晴らしいことです」と、研究責任者であり、ジョンズホプキンスのルドウィグセンター腫瘍遺伝学・治療学でトランスレーショナル遺伝学を指導する Dr. Nickolas Papadopoulos 氏は述べた。ただし、基準を満たす患者における mTOR 阻害薬の使用を評価する臨床試験のような、さらなる追加試験が必要であると同氏は指摘した。

「この研究はとても重要な一歩です」と、ミシガン州デトロイトのバーバラ・アン・カルマノス癌研究所で膵臓癌研究者で、今回の研究には参加していない Dr. Philip A. Philip 氏は述べた。「より効果的な治療法の探索を進める唯一の方法は、病態を今までよりずっと詳細に解明することであるという事実を、この研究結果は強く示しています。これは全ての癌に言えることです」。

膵島細胞腫瘍とも呼ばれる膵神経内分泌腫瘍は、全膵臓癌の 5% に満たない。これらの患者は、一般的に膵臓癌と称される膵管腺癌の患者よりも予後がよい。しかし、神経内分泌腫瘍のなかには、静かに増殖し、他の臓器に転移して初めて見つかるものがあり、手術以外に効果的な治療法が求められる。

この腫瘍の遺伝学的基礎について洞察を得るために、研究者らは 10 人の膵神経内分泌腫瘍の患者における腫瘍組織と正常組織で発現するほぼ全てのタンパクの遺伝子を解析した。これらの患者は遺伝性の疾患ではなかった。

10 人の腫瘍において、変異していることが最も多かった 3 つの遺伝子 MEN1、DAXX、ATRX は全て DNA の折りたたみに関与する。これはクロマチン再構成として知られ、DNA 配列の変化を伴わずに遺伝子の活性を制御するエピジェネティック(\*非遺伝的、後成的)なプロセスである。ただ、クロマチン再構成に関わる遺伝子の変異は、ゲノムの他の場所にある遺伝子の調節に影響することがある。

「われわれは、ジェネティクス(\*遺伝学)とエピジェネティクスの関係や、ジェネティクスがこれまで長く知られてきたエピジェネティックな変化をどのように生じさせるかを調べています」と、Papadopoulos 氏は語った。最近、同氏のグループは卵巣癌と髄芽腫のゲノムに関する研究を発表したが、いずれにおいてもエピジェネティックなプロセスに関わる遺伝子に変異が見られた。(今週号の「**小児脳腫瘍、よりよい治療を模索して**」記事を参照)

クロマチンの安定は、正常な遺伝子発現には不可欠であると、NCI の癌疫学・遺伝学部門(DCEG)所属で、膵臓癌の**ゲノムワイド関連研究の指導者の一人である** Dr. Laufey Amundadottir 氏は述べた。「クロマチンが本来の形に維持されなければ、遺伝子発現はうまくいきません」と同氏は説明した。

ジョンズホプキンスのチームは、10 人の組織において遺伝子変異を確認した後、さらに 58 人の膵神経内分泌腫瘍の患者の組織においてこれらの遺伝子の解析を行った。計 68 の腫瘍のうち、44% において MEN1 を不活化する体細胞変異(非遺伝性)があり、43% において DAXX または ATRX において変異があった。DAXX と ATRX が産生するタンパクは、同じ分子複合体を構成する。

MEN1 または DAXX/ATRX に変異を有する患者は、変異のない患者に比べて長く生存する傾向があった。この違いは、転移病巣があり、MEN1 と DAXX/ATRX の両方で変異を有する腫瘍の場合に特に顕著であった。このような患者は全員少なくとも 10 年は生存したが、変異のない患者の 60% 以上は診断後 5 年以内に死亡した。

MEN1 と DAXX/ATRX に変異を持つ患者は、生物学的に別のタイプの膵臓癌であり、これにより生存期間の違いを説明できるかもしれないと研究者らは述べた。

全体の14%を占めるもうひとつのカテゴリーの腫瘍は、mTOR 経路に関わる TSC2、PTEN、PIK3CA などの遺伝子に変異を持つ。「この研究結果は大規模臨床試験で確認される必要がありますが、『テーラーメイド医療』の良い例です」と、ジョンズホプキンス Sol Goldman 膵臓がん研究センターの所長であり、共著者の Dr. Ralph Hruban 氏は語った。

mTOR が膵神経内分泌腫瘍の一部の患者における治療標的であるというエビデンスは、最近のいくつかの臨床試験でも得られていると、NCI の癌治療・診断部門 (DCTD) の Dr. Jack Welch 氏は述べた。昨年中間報告された試験結果では、エベロリムスは一部の患者において無増悪生存期間を延長し、また他の試験では、化学療法が無効であった患者をエベロリムスで治療できることが示された。

これらの結果に基づき、NCI の臨床試験共同研究グループ・プログラム (Clinical Trials Cooperative Group Program) は、局所進行もしくは転移した膵神経内分泌腫瘍患者においてエベロリムス単独あるいはベバシズマブと併用する第 2 相国内臨床試験 (CALGB-80701) を開始した。

追加の試験が現在計画中であると、Welch 氏は述べた。「これらの臨床試験では、相関する基礎的研究も一緒に

行われる予定であり、ジョンズホプキンスの研究に参加したような患者における、疾患の背景にある病態の理解が深まることでしょう」と、同氏は語った。

2008 年に、ジョンズホプキンスのチームは膵管腺癌患者の腫瘍を調査した。今回の新しい結果から、膵管腺癌と膵神経内分泌腫瘍は遺伝学的に明らかに異なる部分があることは明白である。例えば、膵神経内分泌腫瘍では膵管腺癌より遺伝子変異が少なく、変異が多くみられる遺伝子も異なる。

研究者らの説明によると、それぞれの癌の遺伝子変異は、異なるメカニズムによるものであり、おそらく異なる環境発癌物質への暴露や障害された DNA への異なる修復機構により生じた可能性があるという。

「この研究は、新しい DNA 配列解析技術の力をよく示しています」と、NCI の癌診断研究プログラム所属で、今回の研究には参加していない Dr. James V. Tricoli 氏は語った。「より多くのグループがこの研究方法を行うようになり、新たな変異が同定されれば、腫瘍を細かく分類できるだけでなく、これらの患者に対するさらに効果的な治療方法が明らかになります。そして、このことが最も重要な成果なのです」。

--- Edward R. Winstead

## 癌研究ハイライト

### ◆ 消化管間質腫瘍 (GIST) の新たな治療選択肢が示唆される

分子標的薬ソラフェニブ (ネクサバル) が、米国食品医薬品局 (FDA) 認可の 2 つの薬剤に反応しなくなった消化管間質腫瘍 (GIST) 患者への新たな選択肢になるかもしれないと、先週サンフランシスコで開催された 2011 年 Gastrointestinal Cancers Symposium (消化器癌シンポジウム) で報告された。

38 人が参加した第 2 相臨床試験では、イマチニブ (グリベック) およびスニチニブ (スーテント) に抵抗性を示した患者の 13% でソラフェニブ服用後に部分奏効 (腫瘍の 50% 以上の縮小)、55% に病勢安定 (腫瘍増殖の停止) を認めた。無増悪期間および全生存期間の中央値は、それぞれ 5.2 カ月と 11.6 カ月であった。1 年後、患者の 44% が生存していたが、2 年後には 21% となった。

ソラフェニブの標的となるのは複数の分子であり、この標的のなかには数種のチロシンキナーゼ変異体 (調節不能となった同タンパク質は多くの癌と関連) も含まれているが、イマチニブおよびスニチニブには感受性がないことがわかっていると、試験責任医師であるシカゴ大学の Dr. Nicholas Campbell 氏は記者会見で説明した。この試験のプロトコルは早い段階で修正され、イマチニブとスニチニブの両方に抵抗性を示した GIST 患者を参加者として募集した。試験全体では 6 人がイマチニブに抵抗性を、32 人が両薬剤に対する抵抗性を有していた。

NCI が支援するこの試験では、60% 以上の患者が有害事象のためにソラフェニブの投与量を減らさなければならなかった。有害事象として、血圧の大幅な上昇、重篤な皮膚発疹などがあったが投薬量を減らしても薬の

有効性には変化はみられなかったと Campbell 氏は述べている。

この試験結果では、イマチニブおよびスニチニブ抵抗性の腫瘍を有する GIST 患者の治療において、ソラフェニブが「明確な臨床的効果」を示していると同氏は結論づ

けた。また、今後、さらに GIST 治療のためのソラフェニブ試験が必至であるとも述べている。現在、2 種類のチロシンキナーゼ、PDGF および KIT の変異がソラフェニブに対する反応と関連するかどうか判断するため、この試験の患者について予備解析が進められている。

## ◆ 大腸癌再発リスクの遺伝子検査の有効性

初期ステージ大腸癌患者の再発リスクを評価する遺伝子検査が開発され、現在のところ試験段階にあるが、このほど 2 回目の検証がなされたことが、先週サンフランシスコで開催された 2011 年 Gastrointestinal Cancers Symposium (消化器癌シンポジウム) で報告された。この検査は ColoPrint と呼ばれ、18 の遺伝子の活性度に基づいたリスクスコアを提供するものである。検査の開発と最初の検証試験は昨年発表された報告書に示されている。

ステージ 2 の大腸癌患者の大多数は外科手術のみで治療される。しかしこれらの患者の約 20% は再発を経験する。彼らがアジュバント(術後)化学療法を受ければ再発リスクを下げ利益を得るかも知れない。新しい試験は、この遺伝子検査が「化学療法を受ける必要がないであろう患者の特定を容易にする」可能性を示したと、ドイツのミュンヘンにある工科大学付属病院の Dr. Robert Rosenberg 氏は記者会見で述べた。この試験は、検査の製造会社である Agendia 社から一部資金提供を受けている。

予後予測のため病理学および臨床的因子を使用したこれまでの試みは成功していない。今回の試験では、ミュンヘン工科大学付属病院においてステージ 2 ある

いは 3 の大腸癌で外科手術を受けた患者 233 人の腫瘍組織を ColoPrint 検査で分析した。腫瘍における遺伝子活性のパターンに基づき、この検査は患者の再発リスクが高いか低いかを示すスコアを算出する。

次に研究者らはステージ 2 の患者 135 人の予後と、リスクスコアを比較した。ステージ 2 の患者の 73% は検査により低リスクと判定され、このうち術後 5 年以内あるいはその後に再発を経験した患者は 5% であった。検査では、残りの 27% のステージ 2 の患者は高リスクとされ、8 年以上の平均追跡調査期間中に 20% の患者が再発を経験していた。この遺伝子検査は、臨床的危険因子とは関連しない独立した結果を示すようだと、Rosenberg 氏は説明した。

3 回目の検証試験となる PARSC (Prospective Analysis of Risk Stratification by ColoPrint) 試験はすでに始まっている。この試験は Agendia 社からの資金提供を受け、実診療において遺伝子検査の使用が実現可能かどうかを評価するものである。また通常使用されている臨床的指標に比べて、ColoPrint 分析の方がより正確な再発リスク評価が可能かどうか検証される。

## ◆ 一般的な腎臓癌発症に関与する新たな遺伝子変異

もっとも一般的な腎臓癌である腎臓明細胞癌(ccRCC)の 3 分の 1 以上で PBRM1 という遺伝子に変異が発見された。国際的研究チームであるウェルカムトラスト・サンガー研究所の Dr. Ignacio Varela 氏らによる一連の研究の中で、研究者らは PBRM1 が腫瘍抑制遺伝子であることを同定し、その遺伝子機能を失うことにより、制御不能の細胞増殖といった腎細胞の癌化を助長するのかもしれないと示した。この結果は 1 月 19 日 Nature 誌電子版に掲載された。

研究者らは初めに、同一患者による正常組織と 7 個の ccRCC 腫瘍細胞検体について、エキソームと呼ばれるタンパク産生ゲノムの一部の配列を解析した。7 検体で合計 156 個の変異を確認したが、複数の検体で変異が認められたのは PBRM1 だけであった。さらに 36 の非 ccRCC を含む 257 の腎細胞癌検体について PBRM1 遺伝子配列を解析したところ、88 例に変異がみられ、その全例が ccRCC であり、著者らはその発現率の高さ

に驚いたと記述している。

また、PBRM1 変異は乳癌、肺癌、胆嚢癌、膵臓癌の細胞株にもみられた。膵臓癌マウスモデルによる遺伝子データの解析によると PBRM1 遺伝子の不活性化が膵臓腫瘍発現を加速する可能性が示された。

SiRNA を用い ccRCC 細胞の PBRM1 活性を阻害したところ、細胞分裂、細胞コロニー形成(物理的支持体のない成長・分裂能)が促進され、**転移**に必要な細胞移動能が増大した。PBRM1 は、クロマチンリモデリングにかかわるタンパク質をコードしている。クロマチンリモデリングによって、通常はタンパク質と強固に複合体を形成している DNA に対し転写因子がアクセスできるようになる。PBRM1 で制御された細胞シグナル経路の分析により「PBRM1 活性が染色体不安定性と細胞増殖に関する

経路を制御している」と著者らは記した。また、ccRCC にみられる他のいくつかの遺伝子もクロマチンリモデリングに関与していると述べた。

「これは、非常に有望な結果となった」と NCI の癌研究センター泌尿器腫瘍支部主任研究員である Dr. Marston Linehan 氏は述べた。Linehan 氏は、PBRM1 以外では唯一、多くの ccRCC で重要な役割を果たしている遺伝子である、腫瘍抑制遺伝子 VHL を同定した研究チームの一員でもあった。「この結果は腎臓癌の基本的病態に全く新たな見解を与え、有効な治療法を示してくれることになるであろう。PBRM1 変異は腎臓明細胞癌の重要な役割を果たしており、腎臓明細胞癌の発生には VHL と PBRM1 の両方とも変化する必要があるかも知れないと考えられる」と結論づけた。

## ◆ インターフェロン- $\gamma$ はマウスモデルにおいて紫外線誘発メラノーマの進行を促進する

免疫系タンパク質であるインターフェロン  $\gamma$  は、マウスにおいて、**メラノーマ**が発生するメラノサイト(色素産生細胞)の増殖、生存、あるいはその両方を促進することによりメラノーマを進行させる可能性がある。日光やその他の要因による紫外線(UV)がメラノーマを発症させる機序を理解するために行われたこの研究の**結果**は、1月19日号の Nature 誌電子版に発表された。これまで癌に対する免疫システムの先天的防衛機構の一部であると考えられてきたインターフェロン  $\gamma$  が、メラノーマの進行を促進するという知見は予想外であった。

NCI の癌生物学・遺伝学研究所の Dr. Glenn Merlino 氏と Dr. M.Raza Zaidi 氏を中心とした研究者らは、人間の皮膚が日焼けする相当量の**紫外線 B 波(UVB)**が、マウスの皮膚にメラノサイトの異常増殖および移動を引き起こすことを発見した。また UVB 曝露により、インターフェロン  $\gamma$  に反応するとされる遺伝子が継続的に活性化されたが、このような遺伝子には腫瘍細胞が免疫系によって検出および攻撃されることを回避するように作用する可能性があるものが含まれる。インターフェロン  $\gamma$  の活性を阻害することでメラノサイトの増殖および移動に及ぼす UVB の影響が軽減された。

研究チームは、白血球の一つで、UVB 曝露後に皮膚へ移動するマクロファージによりインターフェロン  $\gamma$  が

産生されることを示した。正常なマウスの皮下にマクロファージとマウスメラノーマ培養細胞を注射したところ、マクロファージはメラノーマ腫瘍の成長を顕著に促進させたが、インターフェロン  $\gamma$  の活性を阻害するとこの作用は消失した。また、調査したメラノーマ患者 27 人のうち 70%においてインターフェロン  $\gamma$  産生マクロファージが同定されたが、これはインターフェロン  $\gamma$  がマウスだけでなくヒトにおいても、この種の癌に関与している可能性を裏づけるものであった。

Merlino 氏は癌患者に対するインターフェロンやその他サイトカインの高用量療法は必ずしも有効ではなく、有害になることもあり、しばしば消耗性の副作用を伴うこともあると述べた。そして「この新たな研究により、ある特定の腫瘍関連炎症細胞によって産生された、低量で生理的に適切な量のインターフェロン  $\gamma$  が、実際はメラノーマの成長を促進することがある」ということがマウスにおいて示されたと述べた。しかるに、これがヒトにも当てはまるなら、「インターフェロン  $\gamma$  の伝達経路阻害は、一部のマクロファージ過剰メラノーマ患者において、より有効で、毒性の少ない免疫治療の代替療法としての可能性を示すものである」。さらに、研究室で現在取り組んでいる、日焼け直後のインターフェロン  $\gamma$  抑制という方法が、紫外線曝露で誘発されるメラノーマの有効な予防策となることが証明されるかもしれないとも同氏は記している。

## 関連記事:大腸癌検診の受診者増加が健康格差報告書で示唆

米国疾病対策センター(CDC)は先日、『健康格差と不均衡についてのレポート(2011年)』を発表した。今回のレポートは、社会指標および健康指標における格差を検証した初めてのものである。医療を受けるまでの利便性から、乳幼児死亡率、汚染された空気環境への暴露といった幅広いトピックを取り上げている。

1つの章では、大腸癌検診における格差について述べている。2002年から2008年までの大腸癌検診の受診率の変化を見るため、CDCの研究者らは Behavioral Risk Factor Surveillance System (行動危険因子サーベイランスシステム)のデータを使用した。この間の全体的な検診の利用が10%以上(54%以下から64%以上へ)増加していることがわかったが、一部の集団においては依然として格差が認められた。世帯収入、医療保険への加入、また教育の差が検診の受診率に影響を及ぼしていた。例をあげると、アメリカンインディアンやアラスカの先住民における受診率の増加は約4%、医療保険に未加入の人々では4.5%の増加にとどまっている。

レポートでは次のように述べている。「人種、民族、経済力による健康格差を縮められる可能性はある。しかし、最大の弱者はどのような人々なのか、介入可能な方法ですぐに修正できる格差は何か、本当に時間をかけて格差が解消しつつあるのか、といったことについて国民の認識や理解を深めることが必要である」。

## 特別レポート

### ■ アスピリンは発癌リスクと死亡率を低下させるか

一錠のしかも安価な薬を日常服用するだけで、心臓発



アスピリンの明らかな制癌効果への期待が高まると同時に、未解決の問題が残る。

作や脳卒中のリスクが減るだけでなく、数種類の癌の発生率と死亡率も下げられるかもしれない。この可能性は実に魅力的であり容易には退けがたい。

その錠剤とはアスピリン(\*アセチルサリチル酸)である。アスピリンが数種の癌を予防し、死亡リスクを下げ

る可能性があることは、いくつもの研究で示唆されてきた。アスピリンの制癌効果を支持するデータが最近さらに追加された。過去最大規模の分析となる、アスピリンの定期的な服用に関する8件の臨床試験のメタアナリシスによりさまざまな種類の癌で死亡率の低減に相当の効果を示したという結果が、Lancet誌電子版2010年12月6日号に掲載された。

例に漏れず、この話もそれほど単純なわけではない。たとえば、メタアナリシスに使用した臨床試験のいずれを取っても、アスピリンが癌の発生率や死亡率を低下させるかどうかを評価するためにデザインされたわけではない。そして、数件の臨床試験を含め、多くの研究では、アスピリンまたは他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が癌の発生または死亡のリスクを低下させるという見解を裏づけているが、臨床試験を含む他の研究では別の結論に達している。

1世紀以上も前から使われているこの薬が、癌治療を次に大きく一歩前進させるとしたら、実に歓迎すべきニュースである。しかし、現段階では、この分野の研究者の意見はまちまちであり、アスピリンを抗癌治療に

利用するガイドラインや勧告を出している医学組織はひとつもない。少なくとも今のところ、アスピリンが癌の予防薬として登場するのは保留になっている。

## データは多いが、不明の点も多い

オックスフォード大学の Dr. Peter Rothwell 氏が主導したメタアナリシスでは、5 年間の追跡調査を実施し、用量にかかわらずアスピリンを平均 4 年間毎日服用していた臨床試験の参加者は、プラセボを服用していた参加者と比較して、癌の死亡リスクが 44% 低下した。最もリスクが低下したのは消化器癌であった。

Rothwell 氏は、このメタアナリシスの長所として、もとの臨床試験のデータを単に合わせただけでなく、8 件の臨床試験のうち 3 件において、個々の患者を 20 年間追跡したデータがあることを挙げている。この患者のサブグループは、20 年後に癌の死亡リスクが 20% 低下した。やはり消化器癌に対する効果が最も高かった。メタアナリシス全体では、アスピリンを服用していた臨床試験の参加者では、膵臓癌や食道癌など比較的に発生頻度は低いが高死亡率の癌による死亡リスクと、肺癌や前立腺癌など患者数の多い癌の死亡リスクのいずれもが低下した。臨床試験でのアスピリンの服用期間が長期であるほど効果は大きかった。

最近、同じ研究チームが実施した**類似のメタアナリシス**では、特に大腸癌に対するアスピリンの効果に焦点を当てているが、大腸癌の発生率と死亡率の両方に大きな統計学的に有意な低下がみられた。研究チームが示唆した知見は、定期的な NSAID の服用が、大腸の前癌病変の成長を抑制または予防するという多くの研究結果とも一致している。

「アスピリンに強力な制癌効果があることの証拠がますます増加する状況は無視できません。少なくともデータは、アスピリンが大腸癌を予防する高い効果があることを示しています」と Rothwell 氏はいう。

この意見を唱えるのは Rothwell 氏だけではない。オハイオ州立大学の Dr. Randall Harris 氏は、「さまざまな種類の腫瘍に治療レベル以下の用量で NSAID を処方するという使い方があって考えています」という。Harris 氏は、女性の健康イニシアチブ (WHI) 参加者への**前向き観察研究**を主導しているが、少なくとも週 2 回 5 年以上アスピリンまたはイブプロフェンを服用した女性は乳癌のリスクが低減した。「データ上、大腸癌に高い効果がみられ、乳癌にもかなりの効果がみられました」。

しかしながら、皆が同じ意見を持っているわけではな

い。

アメリカ癌協会 (ACS) の薬剤疫学戦略ディレクターの Dr. Eric Jacobs 氏は「特に癌予防の目的でアスピリンの服用を開始するよう勧めるのは時期尚早だと思います」とメールで回答を寄せてくれた。「低用量のアスピリンでも、副作用の可能性を考慮する必要があります。重篤な胃腸からの出血を引き起こすリスクが増加するのです」。

## 十分な慎重さが求められる

積極的に動かない理由の多くは、特に癌の転帰に焦点を当てて適切にデザインされたランダム化試験のデータが不足していることから来ていると、NCI の癌予防部門の Dr. Asad Umar 氏はいう。「ランダム化された臨床試験を実施した場合にのみ、有益性と有害性も含めた全体像が見えるのです」。

Umar 氏は、COX-2 阻害薬セレコキシブ (セブレックス) という NSAID の例を引く。セレコキシブは、家族性大腸腺腫症 (FAP) の疾患を持つ患者において、大腸癌のリスクを増大させるポリープ形成を予防するために、手術の補助療法として FDA に承認されている。セレコキシブの常用によって FAP に罹患していない参加者の大腸ポリープの再発を予防できるかどうかを調べる小規模な臨床試験が過去にあったが、そこでは薬の著しい副作用は起こらずに、ポリープの形成と成長が有意に減少した。セレコキシブを長期的に常用すると循環器系の有害作用が発生する可能性があることは、NCI が資金提供する**セレコキシブの腺腫予防試験**など、より大規模な臨床試験ではじめて**明らかになった**。NCI の試験は、セレコキシブを 3 年間毎日服用して効果を評価するものであった。

Rothwell 氏によると、Lancet 誌に掲載されたメタアナリシスに含まれたある臨床試験では、プラセボを服用した患者にアスピリンを服用した患者より高い頻度で (60 対 40) 致死的な出血の有害事象が発現した。また、分析の結果、対象となった臨床試験の終了時点でのアスピリン服用者の全死因死亡率も 8% 以上減少したことがわかった。減少した原因のほとんどは、癌による死亡が減少したためだという。

このように臨床試験から有望なデータが集まっているにもかかわらず、ノース・カロライナ大学の Dr. John Baron 氏は、癌予防のためにアスピリンを広範囲に使用することには依然として賛成できないという。Baron 氏によると、「われわれは、さまざまな母集団でアスピリンの服用から生じるあらゆる有益性と有害性を考慮する必要があります。まだ準備が整ったとは言

えないのです」。

## 未解決の問題

昨年(2010年)出された合意声明では、国際的な研究グループが、癌の発生と死亡に対するアスピリンの効果について公開されているデータを検討し、臨床上最も重要な問題で未解決のものを提示した。たとえば、最適な効果を得るためにどのくらいの期間アスピリンを服用するのか。何歳から服用を開始するのか。特に重要なのは、至適用量である。

合意声明の共著者の Baron 氏は、これらの問題に答えるのは難しいことを認めた。「最も早く解決しなければならない重要な問題は、用量の問題です」。

用量についての見解は異なっている。Rothwell 氏は、低用量のアスピリン(81mg など)を日常的に服用するのが適切な選択ではないかという。しかし、Harris 氏は、やや多い用量、325mg 以下を週 2 回以上服用するのも効果的ではないかと考えている。

Lancet 誌のメタアナリシスでは、癌の死亡リスクはアスピリンの用量とは関係なく低下していた。しかし、最新の Harvard 研究の観察データによると、少なくともすでに大腸癌の治療を受けている患者について、リスク低下の程度は用量が増えるにつれ大きくなっているようである。Baron 氏によると、「これには十分な検討が必要です。アスピリンの副作用も、顕著ではありませんが、用量が増えるにつれて大きくなっているからです」。

通常は、至適用量を決定するには臨床試験が有用である。しかし、アスピリンの癌予防効果に関する大規

模臨床試験を実施するのは非常に困難であると Umar 氏は述べている。癌による死亡率をエンドポイントとする臨床試験でなんらかの効果を実証するには、多くの患者で非常に長い期間の観察を行う必要がある。そして、多くの人が心臓病の予防や痛みの軽減のためすでにアスピリンを服用しているので、比較のためにアスピリンを服用していない参加者を十分な数だけ集めることも難しい問題であると Harris 氏はいう。

臨床試験に関して Umar 氏は、「われわれは、注意深く試験をデザインして、高リスクのグループと代替エンドポイントを洗い出し、臨床エンドポイントに加えて、応答する遺伝子シグネチャーを得る必要があります」という。

高リスクのグループに焦点を当てた複数の臨床試験が、計画中または進行中である。(枠囲記事を参照)たとえば英国では、胃酸の逆流を予防し治療する(さらに消化管からの出血の予防または抑制に効果のある)薬剤とアスピリンを併用して、癌の前駆状態にもなるバレット食道(逆流性食道炎)の患者で食道癌のリスクを低減できるかどうかを調べるための第 3 相 AspECT 臨床試験への参加者を登録中である。

Rothwell 氏は、これらの臨床試験や他の研究の結果、アスピリンが癌の予防に効果があることを裏づけるための「エビデンスが固まる」と予測している。

当面の間、平均的な健康状態の人は慎重すぎるくらいの対応がよいでしょうと Jacobs 氏は助言している。「アスピリン服用についての決断は、リスクと有益性のバランスをとって下さなければなりません。アスピリンの常用は主治医と相談の上で決めることです」。

--- Carmen Phillips

### 大腸前癌病変を標的とした臨床試験

データ上、NSAID の服用による癌抑制効果が最も高いと思われるのは、大腸癌である。NSAID のスリンダクと試験薬の DFMO を併用して、過去に大腸ポリープを切除した患者の大腸ポリープ(進行すると最終的に大腸腫瘍になる可能性がある)の再発を予防できるかどうかを評価する第 3 相臨床試験が間もなく開始される。

Umar 氏によると、この臨床試験は以前に実施した第 3 相試験を追跡調査するもので、スリンダクと DFMO の併用治療を受けた患者はプラセボを服用した患者と比較して大腸ポリープ再発が著しく減少した。大腸悪性腫瘍に進行する可能性の高い進行性腺腫では 95%減少している。

この新たな臨床試験は以前の臨床試験より大規模であり、スリンダクと DFMO のそれぞれ単独および併用で効果を試験する。Umar 氏によると、主要エンドポイントは進行性腺腫の縮小である。以前の臨床試験と同等の結果が得られれば、進行性腺腫を予防する薬剤の組み合わせを FDA に承認申請するための根拠とする予定とのことである。



## ■ 小児脳腫瘍、よりよい治療を模索して

癌治療の有害な副作用を最小限に抑えることはいかなる場合でも重要だが、とりわけ小児脳腫瘍治療では重要である。小児において最も頻度が高い悪性脳腫瘍である**髄芽腫**の大多数の症例は治癒可能であるが、放射線治療や化学療法により若年のサバイバーに認知障害が生じることがあり、その後長い生涯において健康障害につながることもあるからである。

新規治療の発見とすべての患者の治療改善のために、DNA シークエンス法やその他の新たな方法を用いて腫瘍ごとの特徴を明らかにする試みが行われている。その目的は腫瘍の背景にある生物学に即したよりよい患者分類の実施と、このような情報に基づいた新規治療の開発である。

「臨床医であるわれわれはみな、より洗練された髄芽腫治療を見つけ出そうと頑張っています。治癒できない患者がいることも事実ですし、発達過程の脳にとって治療はきついものだからです」とテキサス小児がんセンターおよびベイラー医科大学の Dr. Will Parsons 氏は述べた。同氏は先月刊行された Science 誌の髄芽腫に関する**遺伝学的研究**の筆頭著者である。

この報告と先月発表された別の 2 件の報告は疾患発生原因を遺伝および細胞レベルで検討したものであった。Science 誌掲載論文は髄芽腫の「遺伝的見取り図」を調査するものであったが、別の報告(**報告 1**、**報告 2**)では疾患の分子学的分類が説明され、これらの腫瘍を調べる新たな方法が紹介された。

「この 3 件の研究は数多くのゲノム学に基づく研究の先端に行くものですから、近い将来、髄芽腫の診断基準や髄芽腫患者の新規治療の開発方法は再定義されるでしょう」と NCI 癌治療評価プログラム (CTEP) の Dr. Malcolm Smith 氏は述べた。Smith 氏は研究に参加していない。

髄芽腫が複数の発症要因を持つ疾患であることは、医師の間では長く知られていた。比較的容易に治癒する腫瘍がある一方で、とりわけ再発性の腫瘍のなかには治療抵抗性を示すものも存在する。このようなばらつきの原因が完全に理解されたわけではないが、遺伝学的研究から髄芽腫にはそれぞれ特徴的な遺伝的・臨床的性質を持つタイプがすくなくとも 4 つ存在することが示された。

### 小児腫瘍のプロファイリング分析

「治療成績に影響を与えることなく安全に治療強度を下げることができる子どもたちをわれわれが知ることができるならば、これはじつに大きな第一歩となります」と Parsons 氏は述べた。「2 歳、3 歳、あるいは 4 歳の子どもに放射線治療を行うことは、潜在的に重大な健康障害をもたらしかねないということです」。

この遺伝学的研究の中で、ジョンスホプキンス大学シドニー・キンメル総合がんセンターの Dr. Victor Velculescu 氏らは、髄芽腫患者から採取した 22 の腫瘍における遺伝子変異と遺伝子コピー数の変化を調べた。研究者らは乳癌、大腸癌、そして成人で最も頻度が高い脳腫瘍である神経膠芽腫などの成人癌に関する遺伝学的な先行研究にも**同様の手法を取り入れた**。(先週、研究チームは隣神経内分泌腫瘍の特徴を**分析した**報告書を発表した。)

おそらくこの研究結果で最も注目される点は、この小児癌で認められた遺伝子変異数が成人癌で認められる数よりも少ないことである。平均して髄芽腫では 11 の遺伝子変異が認められ、そのうち癌において重要な役割を果たしているのは 1 つ、または複数の遺伝子異常であろうと考えられるが、対照的にこれまでの研究から成人癌に認められている変異は 50~100 の変異であると研究者らは報告した。

「遺伝子変異数が少ないことは小児癌すべてにおける一般的特徴であろうとわれわれは考えています」と Velculescu 氏は述べた。理論的には、腫瘍の変異が少なければ、研究者は研究対象とする遺伝子変異の範囲を狭めることにより、ある疾患における最も重要な変異に焦点を絞りやすくなると同氏は続けた。

### 癌におけるエピジェネティック変化

NCI の資金提供による遺伝学的研究により、Wnt シグナル経路や hedgehog シグナル経路における変異といった髄芽腫に関してこれまで知られている変異の存在と一般的頻度が確認された。しかし研究者は幾つかの腫瘍で MLL2 遺伝子と MLL3 遺伝子にこれまで知られていなかった変異が潜んでいることも発見した。これらの変異はヒストンのメチル化に関わっている。ヒストンのメチル化はクロマチン構造とその他の遺伝

子制御に影響を与えるエピジェネティック(非遺伝的、後成的)過程である。

これらの変異が髄芽細胞腫で果たす役割に関してはまだ知られていないが、他の癌におけるエピジェネティック過程関連の遺伝子変化に関する最近の報告と、一致する知見である。「最近の他の研究とともに考えると、この新たな知見は後成的な遺伝子修飾が重要な発癌経路の一つとなっていることを示しています」と Science 誌掲載論文の共著者である NCI の癌ゲノム学オフィスの Dr. Daniela Gerhard 氏は述べた。

「しかしデータの収集は始まったばかりですから、われわれはこれらの変化の重要性を判断しなくてはなりません」と同氏は続けた。例えば、エピジェネティック変化が疾患を引き起こすものであるのか、もしくはこれらの変化が腫瘍の生存にとって重要なものであるのかといったことは知られていない。Gerhard 氏は、これらの研究ははじめてゲノムに目を向けたというだけのものであると慎重に述べたうえで、「これからももっと多くの遺伝的変化が髄芽腫で発見されます」と語った。

#### 4 つの特徴的サブタイプ

2 番目の研究でトロントの小児病院(Hospital for Sick Children)の Dr. Michael Taylor 氏は、100 以上の腫瘍における遺伝子発現と DNA コピー数の変化に対する解析に基づき、髄芽腫の 4 つの明確なサブタイプを同定した。それぞれのサブタイプには、人口学的特性、臨床的特徴および治療成績に明確な特徴があり、腫瘍の遺伝子シグネチャーや異常パターンにも明確な特徴がある患者が含まれていた。この知見は Journal of Clinical Oncology (JCO) 誌に発表された。

Smith 氏は JCO 掲載論文で同定されている腫瘍のタイプはその他の研究者らの研究成果からも裏づけられると指摘した。腫瘍タイプは患者の特徴的な転帰と関連しているため、今後これらの腫瘍分類を用いて医師の治療決定を行える可能性があると同氏は続けて述べた。例えば、とりわけ悪性度の高いタイプの患者に対しては治療強度を上げることが可能であろうし、初回治療での奏効の可能性が高いとされる患者では不要な治療は保留しておくことが可能となろう。

#### 予期せぬ起始細胞

3 番目の研究では、髄芽腫のあるタイプにおいて、これまでの知見と異なる起始細胞が一つ同定された。先行研究では、髄芽腫は腫瘍が発生する場所である

小脳が起源であると考えられてきた。しかし、聖ジュード小児研究病院の Dr. Richard Gilbertson 氏らは、Wnt シグナル経路の変化に関連する腫瘍が小脳ではなく背側部脳幹に由来することを見出した。

「われわれは起始細胞が異なっているかもしれないという仮説を立てていましたが、起始細胞の所在が小脳ですらないということは驚くべきことでした」と Gilbertson 氏は述べた。この知見は「髄芽腫の異なるサブタイプは本質的に別々の疾患であるということありのままに示すものです」と同氏は述べた。

Nature 誌で研究者らは、これらの疾患に対しては異なる治療法が求められることになると結論づけた。研究の一部で同研究チームはこれらの腫瘍の生物学的研究をさらに進めていくうえで利用できるマウスモデルを開発した。

#### 標的治療の試験

髄芽腫の生物学的洞察により、同疾患への標的治療の臨床試験がすでに開始されている。Hedgehog シグナル経路を阻害する GDC-0449 と呼ばれる試験薬の評価が再発性髄芽腫患児に対して行われている。昨年夏に研究者らは、12 人の若年患者を含む第 1 相試験において同薬の安全性と良好な忍容性が認められたとの報告を行った。

「目下のところ、これらの患者へ導入できる新規治療があることに期待と興奮を抱いています」と聖ジュード小児研究病院の Dr. Amar Gajjar 氏は述べた。同氏は NCI が依頼した現在行われている同薬に関する小児脳腫瘍コンソーシアム臨床試験の責任者である。

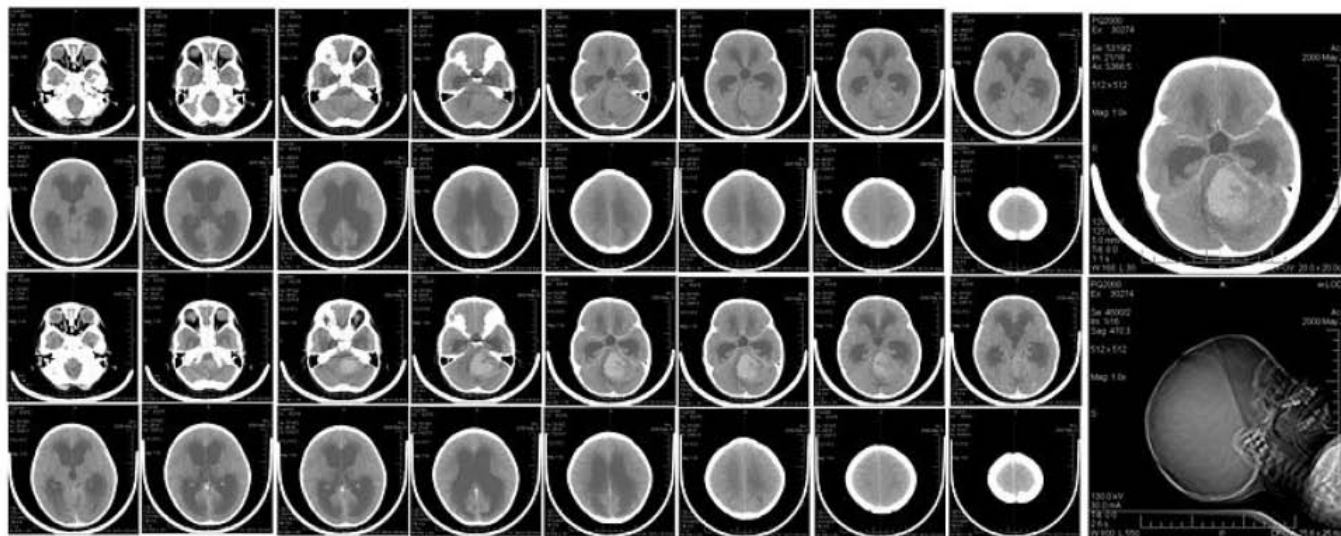
今のところ、これまで発表されている研究では Wnt サブタイプ患者の治療成績は極めて良好な傾向にあると同氏は述べた。「ですから、これらの患者に対する臨床的課題は、良好な治療成績を維持しつつも化学療法強度を慎重に慎重を重ねたうえで下げていけるかということになります」。

髄芽腫が最初に報告された 1925 年以来、これらの腫瘍の生物学に関する研究成果は膨大な量に上る。かつては一様に致死性であった髄芽腫であるが、医師たちは患者の 4 人に 3 人を治療できるようになっている。複数の研究者が指摘しているように、現在の主要な課題は、現在の生存率をさらに向上させつつ、一方で治療の副作用を軽減していくことである。

また、今後は髄芽細胞腫の各腫瘍分類に認められる分子生物学的多様性が、実は「4 つの別個に独立した

疾患を生じさせている」のではないかという発想を探っていくことができると Taylor 氏らは報告をまとめている。

る。  
--- Edward R. Winstead



6歳の少女の髄芽腫画像

## FDA 最新情報

### ■ 発癌リスクのある糖尿病薬について FDA が安全性審査を更新

今月初旬、FDA は一般的な糖尿病薬であるグラルギン（商品名：ランタス）が癌リスクを増大させることを示唆する「確定的ではない」証拠があるとした。これは、変性型ヒトインスリンである同薬剤を使用した患者の癌リスクが増大したとする 4 件の観察研究の結果を受けて、FDA 自らが 2009 年 7 月に示した安全性審査を更新したものである。FDA によると、「試験のデザインや実施に弱点があったこと、および分析可能なデータが制限されていたことから」、現時点では関連性を示す確固たる結論には達していないという。

**研究結果**はすべて 2009 年 9 月の Diabetologia 誌電子版に掲載されたが、4 件とも米国以外で行なわれたものであった。FDA によると、このうち 3 件でグラルギン使用と癌リスクの関連性が明らかになったという。

また、FDA が 2 型糖尿病患者へのグラルギン使用に関するランダム化臨床試験のデータを検討したところ、癌リスクの増大を示す証拠は認められなかった。「しかしながら、本試験は癌転帰を評価するためにデザインあるいは準備されたものではなく、これらの転帰を診療録で確認することも、癌専門医が評価することもなかった」と FDA は述べている。

本安全性審査は継続中であり、現在も行なわれている臨床試験 **ORIGIN** に関する情報も盛り込まれている。FDA の説明によると、この試験の中間解析ではグラルギンに関連した癌リスクの増大は示されていないという。

# その他の記事タイトルと要約(原文)

## ◆ 対談【原文】

癌医療費の上昇傾向について、Dr. Angela Mariotto 氏と Dr. Martin Brown 氏に聞く

NCI の癌予防と癌抑制・人口学部門(DCCPS)は、1月12日アメリカ癌研究所発行誌に、今後10年間で癌患者と癌治療後のサバイバーにおける医療費が増加するという見通しを発表した。これは、癌の発症率や生存率の上昇によるものではなく、米国社会の高齢化が原因であるという。医療費増加問題の原因と対策について、同研究を発表した Angela Mariotto 氏と DCCPS 内の医療と経済部主任、Martin Brown 氏にそれぞれ話を聞いた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012511/page4>

## ◆ 注目の臨床試験【原文】

「c-MYC 陽性の未治療リンパ腫患者に対する化学療法の用量調整試験」

未治療のバーキットリンパ腫または c-MYC 陽性のびまん性大細胞型リンパ腫の成人患者に対する EPOCH-リツキシマブの第 II 相用量調整試験 (NCI-10-C-0052)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012511/page7>

## ◆ 各界のトピック【原文】

「NCI ディレクター、タウンホールミーティングで新たな取り組みや計画について語る」

NCI ディレクター、Dr. Harold Varmus 氏は、1月に10カ所でタウンミーティングを行った。ここで、氏は今後 NCI が力を注ぐべき分野としてゲノム研究と臨床試験改革を挙げた。また、現在の厳しい経済情勢下でも、若手研究者や全く新しい研究を行っている研究者に対する援助を行っていく方針を明らかにした。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012511/page8>

## ◆ その他の情報【原文】

「NCI の癌疫学・遺伝学部門(DCEG)栄養疫学部(NEB)部長、Arthur Schatzkin 氏を偲ぶ」

「中小業者を対象とする、癌関連の医療用製品の認可申請支援プログラム」

「NCI の癌研究センターのニュースマガジン CCR Connections(年2回発行)第4号を発行」

[http://home.ccr.cancer.gov/connections/2010/Vol4\\_No2/default.asp](http://home.ccr.cancer.gov/connections/2010/Vol4_No2/default.asp)

同誌の購読またはオンライン購読は、[tellccr@mail.nih.gov](mailto:tellccr@mail.nih.gov) へ問い合わせ。

「癌対策法のためのデータベースに肥満予防に関するデータを追加」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/012511/page10>

『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2011年1月25日号

監修者名（記事順）            林 正樹（血液・腫瘍内科／敬愛会中頭病院）  
   鶴川 邦夫（消化器内科／鶴川病院）、  
   後藤 悌（呼吸器内科／東京大学大学院医学系研究科）  
   辻村 信一（獣医学／農学博士・メディカルライター）  
   寺島 慶太（小児科／テキサス小児病院）  
   関屋 昇（薬学）

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