



NCI キャンサーブレティン2011年2月08日号 (Volume 8 / Number 3) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for February 8, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020811>

## ■特集記事

「ベバシズマブ、化学療法との併用は死亡率上昇と関連」

## ■癌研究ハイライト

- ・閉経時にホルモン療法を開始すると乳癌リスクが高まる
- ・ワクチン接種により若年男性の HPV 感染が低下する
- ・養子細胞移入で新たな腫瘍抗原が免疫療法における標的とされた
- ・マウス研究により前立腺癌の予後診断検査の可能性が示された
- ・癌の再発／転移の予測に関わる新たなタンパク質

## ■スポットライト

「転移細胞が戻ってくる:腫瘍増殖の自己播種仮説」

## ■各界のトピック

「NCI 癌情報サービスへの電話相談～癌の臨床情報を提供する～【動画】」

## ■FDA 最新情報

「骨スキャン用に新規の放射性トレーサーを承認」

「濾胞性リンパ腫の維持療法にリツキシマブを承認」

「FDA が豊胸手術と稀なリンパ腫の関係について調査」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

その他の情報

# 特集記事

## ■ ベバシズマブ、化学療法との併用は死亡率上昇と関連

ニューヨーク州立ストーニーブルック医科大学の研究者らが行った臨床試験 16 件のメタ解析によると、化学療法に分子標的薬**ベバシズマブ**(アバステン)を併用投与した癌患者では、死亡に至るかもしれない重篤な副作用のリスクが上昇する。この**結果**は JAMA 誌 2 月 2 日号に掲載された。

致死の有害事象のリスクは、ベバシズマブに併用する抗癌剤の種類によりさまざまであると、筆頭著者である Dr. Vishal Ranpura 氏は発表した。さらに腫瘍タイプやベバシズマブの投与量によってもリスクは異なるであろうことを示唆したが、どちらに関しても確固たる答えを示すに足る統計的な裏づけはなかった。

この解析には、ランダム化試験に参加した 10,200 人以上の患者が含まれた。ベバシズマブ投与群の致死的事象発生は、非ベバシズマブ投与群の 1.7%に比べてほぼ 50%リスクが上昇して 2.5%であったが、全体として致死的事象は比較のまれであった。しかし、**カルボプラチン**や**パクリタキセル**といったプラチナ系やタキサン系の抗癌剤にベバシズマブを併用投与した患者のリスク上昇は 3 倍を上回った。

もっとも多い致死的事象は、全体のほぼ 4 分の 1 を占める出血であった。特定の種類の白血球が減少し感染リスクが増加する'好中球減少症'が 2 番目に多い事象で、消化管穿孔、肺動脈塞栓、脳卒中といった脳血管イベントが次に続いた。

ベバシズマブによる恩恵は一部の患者でリスクを上回ることがあるが、この知見は、ベバシズマブをどのように使うか嚴重に吟味することを促すはずであると、上級著者の Dr. Shenhong Wu 氏は説明した。腫瘍専門医である同氏は、「ベバシズマブの毒性とこれが引き起こす致死的事象の可能性に対して十分な配慮を払わなければなりません」と述べた。

ベバシズマブを投与した患者に重篤な有害事象のリスクが増加するというこの結果は、「ベバシズマブに関してこれまで知られていることとほぼ一致している」と、NCI の癌治療・診断部門の Dr. Helen Chen 氏は述べた。「現時点でベバシズマブに関して明らかなことは、この薬剤による重篤な有害事象の発生は、癌の状況と合併症に大いに関係しているということです」進行肺癌患者に出血がみられるというように、特定の癌においてある

種の事象リスクの増加が生じやすくなると Chen 氏は続けた。

南カリフォルニア大学ケック医科大学の臨床内科教授でありウィルシャー腫瘍メディカルグループの Dr. Cary Presant 氏は、この試験結果は診療に影響を及ぼすであろうと確信している。「ベバシズマブの使用量は減少していくと思います」と彼は述べた。「この知見により、ベバシズマブの投与を考えている医師は患者に致死的事象について話をする義務を負い、そして薬効がわずかな場合はベバシズマブの使用の減少に繋がるでしょう」。

ベバシズマブ効果の一番強力なエビデンスは、依然、転移性大腸癌患者に対する治療と思われる Presant 氏は続けた。「しかし、肺癌や乳癌ではベバシズマブによる恩恵がそれほど大きくないため、同治療を選択しない患者もあるでしょう」。

血管内皮増殖因子(VEGF)と結合する血管新生阻害剤ベバシズマブは、腫瘍への血液供給を標的として創薬された初の米国食品医薬品局(FDA)承認薬であった。大腸癌に対する治療の承認に続き、このモノクローナル抗体は、肺癌、腎臓癌、膠芽腫の治療に対しても承認された。(個々の適応に関しては下記の表参照)

ベバシズマブはさらに HER2 陰性の転移性乳癌の治療に対しても承認された。しかし市販後に行われた複数の臨床試験で**全生存率**に改善が認められず、「患者に及ぼす重大なリスク以上に、病勢進行を抑える十分なベネフィットは認められない」との発表に基づき、2010 年 12 月、FDA は乳癌に対する承認を取り消す手続きを開始したと**発表**した。ベバシズマブを製造している Genentech 社は、FDA の承認取り消しの裁決に対して公聴会を要求している。

ミシガン大学総合がんセンターの Dr. Daniel Hayes 氏は JAMA 誌の**論説**に、ベバシズマブによる治療は年間 10 万ドルに達するが、癌治療においてこの薬剤の適切な使用は未だかなり不確実であると記した。

「非常に信頼できる前臨床試験のデータと期待が持てる早期臨床試験結果にもかかわらず、ベバシズマブはなぜ全生存期間の改善に成功しなかったのか」と Hayes 氏は記した。生存期間中央値の改善は、FDA が承認を決定する基となった主な試験のうちのわずか 3 試験で

のみ認められた。うち 2 つの試験の生存期間の延長は 3 カ月に満たないものであった。

「ベバシズマブの奏効率を注意深く見直したところ、ベバシズマブはよく奏効を示していますが、それは選ばれた患者に対してのみです」と Hayes 氏はさらに示した。多数の臨床試験で広く試験が行われているにもかかわらず、「利益を得られる可能性のある特定の患者のサブグループを見抜けていない」と続けた。

JAMA 誌に発表された結果を受けて、Genentech 社は声明の中で、「当社が行ったほとんどの臨床試験には、包括的なバイオマーカープログラムの一部としてバイオマーカー解析のための血液、腫瘍組織、DNA の収集が含まれている」と述べた。これまで、いくつかの試験では、

特定のマーカーとベバシズマブを中心とした治療の結果には相関関係があるとの報告があるが、臨床導入に必要とされる厳しい検証試験が実施されたマーカーはなかったと Chen 氏は強く主張した。

Genentech 社は、あるバイオマーカーの要素をもつ HER2 陰性乳癌に対するベバシズマブの第 3 相臨床試験を提案した。Genentech 社の FDA への提出文書の説明によると、この第 3 相試験は、前回試験での**レトロスペクティブ解析**に基づいて VEGF-A タンパクの血漿濃度がベバシズマブの「より大きな利益」を示すかどうかを評価するものであるという。

--- Carmen Phillips

### ベバシズマブとその適応

適応	治療方法	FDA の承認の基となった試験結果
転移性大腸癌の一次治療	IFL 療法(イリノテカン、フルオロフラシル、ロイコボリン)との併用	全生存期間中央値が 4.7 カ月改善した。また無増悪生存期間も改善した。
転移性大腸癌の二次治療	FOLFOX4 療法(フォリン酸[ロイコボリン]、フルオロフラシル、オキサリプラチン)との併用	全生存期間が 2.2 カ月改善し、無増悪生存期間も改善した。
切除不能局所進行、再発、あるいは転移性非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)の一次治療	カルボプラチンやパクリタキセルとの併用	全生存期間が 2 カ月改善した。
転移性腎臓癌、腎摘出後	インターフェロン α との併用	無増悪生存期間の改善
進行膠芽腫の二次治療	単剤	奏効率
転移性乳癌、化学療法の治療歴が無い*	パクリタキセルとの併用	無増悪生存期間の改善

\* FDA は乳癌に対する適応を取り消す手続きを行っている。

# 癌研究ハイライト

## ◆ 閉経時にホルモン療法を開始すると乳癌リスクが高まる

閉経時に更年期のホルモン療法を開始した女性では、閉経後数年経ってからホルモン治療を開始した女性と比べて乳癌リスクが高まる。英国で実施された大規模な観察試験である Million Women Study 試験(MWS)で得られたこの知見により、更年期症状の治療に用いられる併用ホルモン療法(エストロゲン+黄体ホルモン)が乳癌発症リスクと乳癌による死亡リスクを高めるといふ近年集まりつつあるエビデンスがさらに裏づけられた。この研究成果は1月28日付の Journal of the National Cancer Institute 誌に報告された。

乳癌リスクの増加パターンは、「ホルモン療法が短期間であろうと長期間であろうと、また痩せている女性であろうと太りすぎの肥満女性であろうと、[MWS 試験に参加した]女性の間では、さまざまなホルモン療法に共通して認められるものであった」とオックスフォード大学の Dr. Valerie Beral 氏らは記している。この知見は、併用ホルモン療法と乳癌との関係を初めて報告した2002年のランダム化臨床試験である Women's Health Initiative(WHI)試験の結果を支持するものである。

「新たな知見により強調されたことは、女性が併用ホルモン療法を受ける安全な時期というものは、実際には存在しないという考えである」と、米国国立癌研究所(NCI)の癌予防部門に所属し、NCIのWHI担当者である Dr. Leslie Ford 氏は述べた。最初のWHI報告

が発表された後、ホルモン療法は閉経時に開始すれば、より安全かもしれないと論じる人々もいたと彼女は述べた。「この新たな知見はこの議論を否定するものである」と同氏は続けた。

WHIとMWSの研究者らはどちらも、併用ホルモン療法を中止すれば乳癌発症率は急速に低下すると報告している。「ホルモン療法をやめれば、乳癌リスクが速やかにホルモン療法開始前の状態に戻ることを、女性が知ることが重要である」と同氏は述べた。

これまでのところ、エストロゲン単剤療法が閉経後女性における乳癌リスクを高めるかという点に関しては、WHIとMSWの結果が異なっている。WHIの報告では、この治療と乳癌リスクとの関連はほとんどないとされているが、MWSの研究者らは統計的に有意なリスクの上昇が認められたとしている。

今後数年のうちに、WHIのエストロゲン単剤療法による介入試験の追跡調査によってこの問題がより明らかになるだろうと、付随論説に Dr. Rowan T. Chlebowski 氏と Dr. Garnet L. Anderson 氏は記した。Chlebowski 氏はハーバーUCLAメディカル・センターのロサンゼルス生物医学研究所、Anderson 氏はフレッドハッチンソン癌研究所に所属している。

## ◆ ワクチン接種により若年男性のHPV感染が低下

4種類のヒトパピローマウイルス(HPV)株に対する免疫をつけることを目的としたワクチンであるガーダシルにより、ワクチン接種時に16~26歳であった若年男性における肛門生殖器のHPV感染率が低下したことを国際的なランダム化臨床試験が明らかにした。この研究成果は2月3日付の New England Journal of Medicine 誌に発表された。

ガーダシルは2006年に9~26歳女性の子宮頸癌、外陰癌、膣癌、生殖器疣贅[ゆうぜい](\*いぼ)の予防を目的として初めて米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けた。ワクチンが標的とする4種のウイルス株の

うち、HPV-6とHPV-11の2種類は大多数の場合、生殖器疣贅を発症させるが、残りのHPV-16とHPV-18によりすべての子宮頸癌のうち約70%が発症する。また、HPV-16とHPV-18は肛門癌、陰茎癌、口腔咽頭癌にも関連している。2009年にFDAは今回の試験結果に基づき、若年男性の生殖器疣贅の予防ワクチンとして、ガーダシルの適用範囲を拡大した。

製薬会社のメルクが計画したこの試験には、18カ国から4,065人の若年男性が登録された。2,032人は6カ月間にワクチンを3回接種する群に無作為に割り付けられ、2,033人は同じ期間にプラセボの投与を受

けた。H・リー・モーフィットがんセンター & 研究所の Dr. Anna R. Giuliano 氏らは、試験参加時に被験者の HPV 感染状態を測定したのち、組み入れ後 3 年間も定期的に測定した。また参加者は定期的に身体検査を受け、HPV 関連の生殖器皮膚病変の有無が確認された。

研究者らは、重複する 2 群の参加者に対する解析を行った。治療意図に基づく(intention-to-treat)コホート(集団)には、組み入れ時の HPV 感染状態にかかわらず、少なくともワクチンもしくはプラセボを 1 回以上投与された男性が含まれる。プロトコルに適合した(per-protocol)コホートには、3 回すべて接種し、試験のワクチン接種期間を通じてワクチンが標的とする 4 種類の HPV 株すべてに対して陰性であった男性のみが含まれている。すなわち、ワクチン接種の終了以前に感染した男性は除外された。ガーダシルは HPV 感染を予防するようにデザインされており、すでに成立した感染除去率を高めてはいないとみられているため、推定される有効性は治療意図に基づくコホートよりもプロトコルに適合したコホートの方が高くなる。

治療意図に基づくコホートでは、皮膚病変の 65.5% が予防され、その多くはワクチンにより標的とされている 4 種の HPV 株のうち 2 種に関連する生殖器疣贅で

あった。以前にウイルスに曝露していない男性を含む、プロトコルに適合したコホートでは、ワクチンにより皮膚病変の 83.8% が予防された。

身体のいずれかの部位に生じた 4 種のうちいずれかの HPV 株による 6 カ月以上の持続性感染の割合は、治療意図に基づくコホートでは 47.8% 低下し、プロトコルに適合したコホートでは 85.6% 低下した。低い割合ではあるが、感染者に最終的に癌を発症する可能性のある HPV-16 と HPV-18 の持続性感染は、プロトコルに適合したコホートではそれぞれ 79% と 96% 減少したが、これはごく少数のデータに基づいた数値である。ワクチンが男性における HPV 関連癌の発症を予防するかに関しては、追跡期間を大幅に長くした追加的な試験が必要であろうと著者らは記している。

2010 年 12 月 22 日に FDA は、9~26 歳の男性と女性双方に対する肛門癌と、関連する前癌病変の予防に対して **ガーダシルを承認した**。この承認は、今回の試験のうち他の男性と性交渉を持った経験のある男性集団における解析結果に基づいて行われた。Dr. Giuliano 氏らは、HPV-16 と HPV-18 感染によるグレード 1、2、3 の肛門上皮内腫瘍が 78% 減少したことを見出した。肛門癌の約 90% が HPV 感染と関連があるとされている。

## ◆ 養子細胞移入で新たな腫瘍抗原が免疫療法における標的とされた

養子細胞移入(ACT)と呼ばれる免疫治療戦略が、メラノーマや滑膜肉腫として知られる関節の軟部組織腫瘍を含めた転移性癌患者に有効な可能性があるとする **第 2 相試験結果** が発表された。1 月 31 日付の Journal of Clinical Oncology 誌に発表されたこの **研究** は、患者自身の白血球に患者自身の癌を認識させ攻撃せよとする米国国立癌研究所(NCI)の癌研究センター(CCR)の研究者らの取り組みの一部である。

治療のため、Dr. Steven Rosenberg 氏らは、患者自身の T 細胞上の受容体が NY-ESO-1 と呼ばれる抗原に結合するように遺伝的に改変した。NY-ESO-1 は滑膜肉腫の 80%、転移性のメラノーマ、乳癌、前立腺癌、肺癌、卵巣癌の 15~30% に発現する。この抗原は通常、精巣を除いては、正常組織に存在しない。

患者の腫瘍で NY-ESO-1 抗原が過剰に発現している場合に T 細胞の採取が行われた。その後、NY-ESO-1 受容体を持つようにする遺伝コードを運ぶレトロウイルスを用いて、抽出された T 細胞を遺伝的に改変した。改変された T 細胞は研究室での培養後、患者に再注入さ

れた。改変された T 細胞の注入に備えて、患者は血液中のその他の免疫細胞を除去するための化学療法を受けた。

この試験に登録した 17 人の患者全員が進行性の転移性癌患者であった。6 人の滑膜肉腫患者は化学療法を複数回受けており、11 人のメラノーマ患者はこれまでにインターロイキン-2 治療を受けていた。養子細胞移入後、5 人のメラノーマ患者には測定可能な反応が見られたが、そのうち 2 人にはそれぞれ 20 カ月間および 22 カ月間の完全奏効(すべての腫瘍徴候の消失)が認められた。反応が認められた残りの 3 人のメラノーマ患者のうち、1 人には初回治療から 9 カ月間持続する部分奏効(腫瘍サイズの縮小)が認められた。4 人の滑膜肉腫患者には客観的に部分奏効が認められ、そのうち 1 人では 18 カ月間奏効が持続した。

試験に参加した患者には、幹細胞移植やインターロイキン 2 治療でよくみられる好中球減少や血小板減少といったもの以上の毒性は認められなかった。また、この試験とは別の腫瘍抗原を標的とした養子細胞移入を用いた

他の試験で認められている毒性より重症度が低かったと著者らは記している。

試験への参加人数が少ないことから結果の解釈には制限が生じるとしながらも、この試験は「滑膜肉腫患者に

対して初めて成功した免疫療法である」と研究者らは結論づけた。しかし、この抗原は頻度の高い癌腫で発現されるため NY-ESO-1 を標的とする戦略はさらに進められるべきであり、治療対象を多くの癌種に広げることが可能となるかもしれないと著者らは続けて述べている。

## ◆ マウス研究により前立腺癌における予後診断検査の可能性が示される

ヒトと同じようにマウスのなかにも前立腺以外に広がることのない前立腺癌を発症するものがある。研究者らはこのようなマウスを用いて、なぜ一部の腫瘍のみが転移をして致死性となるのかを調べた。遺伝子改変マウスの研究により、研究者らは前立腺癌の進行をもたらす 4 つの遺伝子を同定した。この遺伝子に対応するヒトの遺伝子も前立腺癌の転移に影響を与えているとみられ、致死性となりうる癌を患者を同定する予後マーカーとなりうる可能性が出てきたという報告が、2 月 2 日付の Nature 誌電子版で行われた。

致死的な前立腺癌と患者の生存に悪影響を及ぼさないと考えられる癌とを鑑別するために新しい検査が必要とされている。しかし、ヒトの前立腺癌の腫瘍内不均一性がきわめて高いことから、ダナ・ファーマー癌研究所のペルファー応用がん科学研究所の Dr. Ronald DePinho 氏は遺伝子解析を行いやすい遺伝子改変マウスにおける予後マーカーの探索を行うことにした。同氏は偏りのない方法を用いて、Smad4 と呼ばれるマウスの遺伝子が腫瘍細胞の拡散を抑制していることを研究者らは突き止めた。

機能的な研究や遺伝子の種間比較などを含む追加的な

実験とこれまでの数々の証拠から、マウスの前立腺癌の進行には Smad4 を含む 4 つの遺伝子が関与しているらしいことが示された。研究者らは、癌の進行が Smad4 遺伝子と Pten 遺伝子の不活化と、別の 2 つの遺伝子 cyclinD1 と Spp1 遺伝子の活性化により概ね制御されているプロセスであると結論づけた。

次に、これらの遺伝子から産生されるタンパク質をマーカーとして、ヒトの前立腺癌で対応する遺伝子が予後因子となりうるかを評価した。これらのマーカーをグリソン・スコアなどの標準的な臨床尺度に加えて用いると、Physicians' Health Study 試験と 2 回目の試験に参加した男性において、転移性前立腺癌による死亡の予測精度が高まることを研究者らは見出した。

「ヒトにおける初期の癌でみられる解決困難なゲノムの複雑さを取り除くためにマウスモデルを用いることにした。そして、このようにして浸潤の生物学的基盤に機能的に関連する一群のマーカーを同定できた」と DePinho 氏は述べた。さらなる研究に向けて、ある企業が 4 つのマーカーに対する特許を取得したことも付け加えている。

## ◆ 癌の再発／転移の予測に関わる新たなタンパク質

多くタイプの癌で認められる CPE- $\Delta$  N と呼ばれる変異タンパク質が、癌の再発や転移に関し高い精度で予測するのに利用できる可能性があることが、2 月 1 日付 Journal of Clinical Investigation 誌の電子版にて、国際研究者チームによって報告された。

高転移性肝癌細胞株では、転移する可能性が低い細胞株と比較すると CPE- $\Delta$  N に対するメッセンジャー RNA (mRNA) のレベルが増加していたことが、香港大学の Dr. Terence Lee 氏と米国国立小児保健発達研究所 (NICHD) の Dr. Saravana Murthy 氏のチー

ムにより見いだされた。研究者らが高転移細胞株において短鎖干渉 RNA (siRNA) 法を用いて CPE- $\Delta$  N 発現を遮断したところ、細胞増殖と浸潤能はどちらも阻止された。同じような結果は乳癌、大腸癌、頭頸部癌細胞株でも得られた。

また、マウスに移植した CPE- $\Delta$  N 発現陽性の肝腫瘍は、CPE- $\Delta$  N を遮断した siRNA を含有する対照群の腫瘍よりも 16 倍増殖しており、siRNA による遮断のない腫瘍は肝臓と肺に転移していたことなども明らかとなった。

研究者らは、CPE-Δ N が肝臓癌の一種である肝細胞癌の患者に対し再発（転移を含む）を予測するためのバイオマーカーとして利用できるかどうかを評価した。患者 99 人のデータを調べたところ、疾患が再発しなかった肝細胞癌患者の 75.8%では、肝腫瘍での CPE-Δ N mRNA 量が正常組織で認められる量よりも 2 倍を超えることはなかった。対照的に、腫瘍再発した患者の 92.3%の CPE-Δ N mRNA 量は、正常組織で認められる量の 2 倍を超えていた。これら知見から、検出感度（疾患が再発するかどうかを正しく予測するバイオマーカーの確度）は 92.3%であると解釈できる。

さらに患者 80 人を追加して行った確認試験でも結果は類似していた。重要なことに CPE-Δ N は、日常臨床において再発のリスクを予測する指標として通常用いられている腫瘍の進行度（病期）とは関係なく再発の危険性を予想できると、著者らは説明している。

研究者らはまれな神経内分泌腫瘍である褐色細胞腫または傍神経節腫の患者 14 人において、CPE-Δ N の再発予測能を検討すると CPE-Δ N mRNA の遺伝子コピー数が異常に高い患者では、100%の正確さで再発することが予測された。

「本研究のユニークな点は、この指標が関連性のない 2 種類の癌で予測に役立ったという事実である。複数の腫瘍タイプに普遍的なバイオマーカーはほとんどない」と、NCI の癌研究センター職員兼研究者、および本文の共著者である Dr. Stepehn Hewitt 氏は述べている。もしこの結果が確立されれば、例えば、腫瘍がすでに全身に広がっているような患者に不必要な手術を行わなくて済む、というように CPE-Δ N によって治療方針をより良い方向に導ける患者がいるだろう、と Hewitt 氏は述べている。

## スポットライト

### ■ 転移細胞が戻ってくる: 腫瘍増殖の自己播種仮説

原発部位から体内の別の部位への癌細胞の拡散（転移）は長い間一方向の旅と考えられてきた。しかし一部の研究者は、転移性癌細胞が原発腫瘍増殖を刺激し、癌治療の時期と性質に重要な意味をもつ可能性があるとも考えている。

スローン・ケタリング記念がんセンターによって創出された腫瘍の自己転移、または腫瘍の「自己播種」という概念は、転移研究センター長の Dr. Joan Massagué 氏とセンターの乳癌プログラム責任者代理 Dr. Larry Norton 氏が率いる一連の研究に基づいている。

マウスを用いた試験で、Massagué 氏は転移に関連する遺伝子を発現する乳腺腫瘍は発現していない腫瘍より増殖速度が速いことを発見したが、これらの遺伝子は細胞分裂の増加や細胞死の減少で明らか役割がみられなかった。「そのうえ、増殖の遅い腫瘍に比べて増殖の速い腫瘍では分裂細胞の割合が高いわけではありません」と、Norton 氏は説明した。

これらの結果は腫瘍増殖の一般的な学説に当てはまらなかった。2 人の研究者は 2006 年に、腫瘍から飛び出して離れた組織でコロニー形成した細胞が、循環

系を介して居心地のよい微小環境の原発部位に戻ることもあるとの説を提唱した。

「われわれは、一部の腫瘍の成長が速いのは細胞がより速く分裂したり分裂細胞の割合が高いためではなく（これらは事実でないとみられる）、腫瘍そのものが転移性細胞を受け入れているためではないかとの議論を始めました」と、Norton 氏は述べた。「x の速度で成長する 20 の腫瘍は、x の速度で成長する 1 つの腫瘍より成長が 20 倍速いのです」。

#### 概念の証明

2 人の研究者はマウスの癌モデルでこの仮説を検証して、2009 年、その結果を Cell 誌に発表した。彼らはある実験で、非転移性乳癌細胞株とそれから分離された肺への転移能を獲得した一連の娘細胞を選択した。

親細胞を一つの乳腺に、転移性娘細胞を「ドナー腫瘍」として反対側の乳腺に移植すると、娘細胞は肺を通して、親細胞によって形成された反対側の乳腺腫瘍

に移動し、親腫瘍の最終的な大きさの5~30%を占めた。娘細胞の播種が認められた親腫瘍は、娘細胞を移植しなかった親腫瘍に比べて成長が速かった。骨や脳に転移した娘細胞および大腸癌やメラノーマの細胞株でも同様の播種作用が観察されたが、非転移性の娘細胞を移植した場合はこのような作用はみられなかった。

Massagué氏は電子メールで次のように説明した。「実験室で行った確認実験で、原発腫瘍由来の細胞が血中の転移性腫瘍細胞を誘引できることを示し、この移動を促すと考えられるいくつかのタンパク質を同定しました。戻った転移性細胞が、腫瘍の血管や免疫細胞などの微小環境を変化させるタンパク質を遊離させることにより、原発腫瘍の増殖を促進することも発見しました」。

彼らの仮説は、それぞれの研究室でこれを検証した他の研究者から支持され始めた。「この研究を発表してから、彼らが使用している腫瘍株で再現実験を行った人や彼らの腫瘍株の自己播種を発見した人から週に1通程度の電子メールが届いています」とNorton氏は話した。

## 成長できるスペース

タフツ大学医学部癌システム生物学センター(ポストン)のシステム生物学者は、自己播種がどのように原発腫瘍の急速な成長を刺激するのかについて、より明確なイメージを示した。

Dr. Philip Hahnfeldt氏らは2009年、腫瘍で認められた次の2つの生物現象の関係を調べるためのコンピュータモデリング試験の結果を発表した。これらの現象の1つは、癌細胞のごく一部が幹細胞のように働くことである。際限なく再生する能力を持ち、自己と同様の無限に増殖できる細胞をより多くの生成すると同時に、徐々に分裂能を失う癌の娘細胞も生成する。

2つ目の現象は、スペースの大きさにより腫瘍増殖が限られることである。健康な正常細胞間にはスペースがあるが、腫瘍にはない。癌細胞は高密度の腫瘍中で密着して成長し、使用できる全スペースを占めると細胞分裂が停止する。しかし腫瘍の境界部には密度の低い正常組織が存在して、癌細胞は増殖を続けて外側に押し出されて腫瘍の大きさが増加する。

「これは、腫瘍増殖が転移性移動に助けられているという考えに意味を与えています」とHahnfeldt氏は説明し、「主な腫瘍から腫瘍細胞が移動して...できたスペースが埋まるといった具合に、急速に成長する多数

の小さな腫瘍が生成されます」。このように、原発腫瘍の成長は、外向きの成長や原発腫瘍そのものの浸潤より、腫瘍の近傍に存在する転移性細胞に依存していると思われる。

彼らのモデルは、細胞移動、細胞死、腫瘍増殖間の重要な一反直観的な一関連性を示した。モデルでは、癌幹細胞の子孫が移動せず自然に死ななければ、110細胞程度で腫瘍増殖が停止した。一方、非幹細胞の子孫の高率の細胞死と高率の細胞移動が組み合わさった場合、短期間で大きな腫瘍、すなわち3年余りで約10万細胞の腫瘍が生成した。

## 自己播種の臨床的意味

この理論的な現象(高率の腫瘍細胞死により勢いづけられる腫瘍増殖の促進)が、癌の臨床治療に影響を及ぼす可能性がある。従来の細胞毒性化学療法薬は急速に分裂している多数の癌細胞を殺すが、どんな種類の腫瘍でも癌幹細胞には効果がない可能性がある。

「われわれのモデルは、移動を抑えることが癌抑制の代替手段になりうることを示す。結果は次のような重要な可能性を示唆した。すなわち、細胞分裂阻害薬単独では癌細胞を殺すものの、癌幹細胞を根絶できなければ、実際は腫瘍の進行を促進するかもしれない」と、Hahnfeldt氏らは2009年の論文に記している。

現在、転移過程を特異的に妨害する抗癌剤はないが、研究者らは転移を確実な治療標的にすることを目指して、癌細胞が腫瘍から離脱して血流中で生存する能力を左右する遺伝子変化の解明に積極的に取り組んでいる。

また、癌幹細胞の概念は議論のさなかにあるが、癌患者で自己播種が確認されれば、明らかになったことが癌治療の時期および性質に影響を及ぼすと考えられる。

「腫瘍に対してわれわれが行っていること—これらは播種過程を阻害しているのでしょうか、それとも促進しているのでしょうか？」とNorton氏は問う。「これらに対し、われわれはまだ答えを得ていません。しかし真剣に考えなければならないことです。一部の症例では、先に血中の腫瘍細胞を殺さずに原発腫瘍を摘出することにより、実際には遠隔転移を促進している可能性があります。これらの細胞が好む『家』が失われ、体内のどこかに留まるからです」と説明した。

Massagué氏の研究室では自己播種の分子的基礎



の解明に取り組んでおり、将来的な抗癌剤の標的が明らかになるかもしれない。Norton 氏も、戻ってきた自己の種を原発腫瘍内の細胞に攻撃させる、いわゆる「毒入りスポンジ(poison sponge)」効果の免疫療法的アプローチに興味を持っている。

Hahnfeldt 氏も、NCI の癌生物学部門が監督する統合癌生物学プログラム(ICBP)からの助成で、彼のモデル化研究を拡大している。この研究では、癌細胞が互いに作用し合うところに免疫系がどのような影響を及ぼすかを検討する。

「システム生物学は癌細胞そのもの、つまり細胞内で生じる遺伝子変化に多いに注目しています。癌は遺伝

子の疾患ですから、正常細胞内で起き、癌の特性を獲得させて悪性化させる変化に興味を持っています」と、ICBP のディレクター Dr. Dan Gallahan は述べた。「しかし、集団動態や細胞相互作用が同じように重要であることも事実です。われわれは現在、これらの動態が微小環境や免疫系と共に、腫瘍発生に重要であることを理解しています」。

さらに、「自己の転移性細胞による腫瘍の自己播種は腫瘍発生の重大なステップを表しているのかもしれない」と続けた。

--- Sharon Reynolds

### 原文画像訳

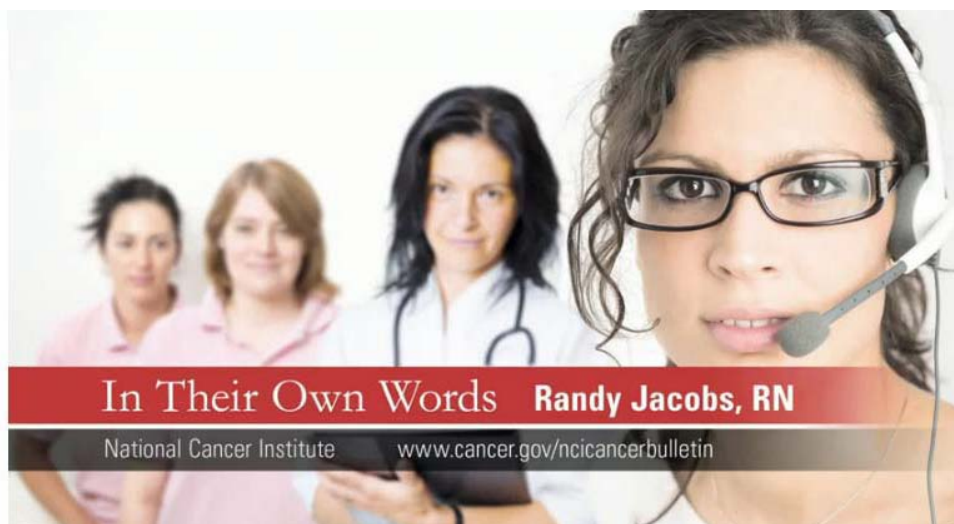
癌の増殖と転移の自己播種概念では、移動する腫瘍細胞は体内で異なる5つの経路のうち1つをたどる (Macmillan Publishers 社の許可を得て転載: Norton L and Massagué J. Is cancer a disease of self-seeding? Nature Medicine, 12(8); 2006: 875-878. Copyright 2006.)

## 各界のトピック

### ■ NCI 癌情報サービスへの電話相談～癌の臨床情報を提供する～【動画】

ほとんどの癌看護師たちは癌診療現場の最前線で日々患者と交わり援助している。しかし、臨床において相手の顔が見えない状態におかれたら？年間10万件もの電話、Eメール、チャットが寄せられ、70人以上の情報スペシャリストが対応するここNCI癌情報サービス(CIS)で働く癌看護師らはまさにそういった状況で癌のケアに従事している。

### がん医療者は語る - NCI / 看護師ーランディ・ジェイコブズ(RN)



# FDA 最新情報

## ■ 骨スキャン用に新規の放射性トレーサーを承認

骨スキャンで使用されるテクネチウム-99m (Tc-99m) という薬剤が現在不足している問題を解決する第一歩として、NCI はフッ化ナトリウム F18 という陽電子放射断層撮影法 (PET) 用トレーサーについて米国医薬食品局 (FDA) の承認を得た。この薬剤は当初 1972 年に承認を受けたが、安価な代替品が入手可能となった 1975 年に取消となっている。今回の新規承認は用量および濃度の範囲が異なる。

PET による骨スキャンで、骨以外の原発癌からの骨転移の診断を行う際、放射性トレーサーが用いられる。骨転移は多くの癌、特に乳癌および前立腺癌の患者で重大な問題である。

NCI がフッ化ナトリウム F18 の新薬承認申請 (NDA) を行った理由の一つは、製薬業界がより安価なジェネリック医薬品を開発できるようにするためである。NDA 承認されるまで製薬業界はジェネリック医薬品を製造することができない。

「われわれが NDA を行い、今回承認されましたので、学界も製薬業界もジェネリック医薬品の簡略承認申請をすることができます」。NCI の癌治療・診断部門副部長の Dr. Paula M. Jacobs 氏はこう話した。

FDA 承認は償還の点でも重要である、と Jacobs 氏は指摘した。公的保険メディケア・メディケイドサービスセ

クターは今週の声明で、患者が登録していればフッ化ナトリウム F18 に対する償還を行う予定である、と発表した。民間保険会社にも追従させる結果となるだろう。

これまで承認されていた放射性トレーサーは Tc-99m のみであった。過去 5 年間、Tc-99m は世界的に不足している。本薬剤はモリブデン-99 (Mo-99) の崩壊生成物である。まだ数年続くとみられるこの Tc-99m 不足は、NCI の癌画像診断プログラムによると、Mo-99 を製造する数少ない原子炉の老朽化に伴う問題が原因であるという。

Mo-99 の不足が 1~2 週間続くと、途端に Tc-99m が市場から不足し、医師が Tc-99m を用いたスキャンができなくなる可能性がある。2007 年には 250 万人以上の患者が骨スキャンを受けた。すべての骨スキャンで Tc-99m を使用しているわけではないが、毎年何百万人もの患者が放射性トレーサーを用いたスキャンを受けている、と Jacobs 氏は指摘した。

「今回の新薬承認が放射性トレーサーの安定供給につながることは間違いなく、償還も促進されるでしょう」と Jacobs 氏は述べた。

NCI によるフッ化ナトリウム F18 の新薬承認申請の経過および理論的根拠は [こちら](#) を参照。

## ■ 濾胞性リンパ腫の維持療法にリツキシマブを承認

FDA は 1 月 28 日、**リツキシマブ** (リツキサン) と化学療法の併用による初回治療が有効であった濾胞性リンパ腫患者に対する維持療法薬としてリツキシマブを承認した。1997 年にリツキシマブが**非ホジキンリンパ腫** (NHL) に対する 2 次治療薬として初めて承認されて以来、今回の承認で 6 つ目の適応となる。リツキシマブは NHL に対する適応がいくつかあるほか、慢性リンパ球性白血病 (CLL) 治療にも承認されている。

FDA は今回の新適応について、1,200 人の患者を登録して行われた国際的な第 3 相臨床試験である

PRIMA 試験をもとに承認した。試験に参加した患者でリツキシマブおよび化学療法薬の併用による初回治療が有効であり、その後 2 年間 2 カ月ごとにリツキシマブ投与を受けた患者では、維持療法を受けなかった患者と比べ**無進行生存期間**に 46% の改善が得られた。2 年後時点で病勢進行せず生存していた患者は維持療法群で 82% であったのに対し、対照群では 66% であった。

PRIMA 試験の結果は昨年米国臨床腫瘍学会年次集会で報告されている。

## ■ FDA が豊胸手術と稀なリンパ腫の関係について調査

FDA が豊胸手術と、極めてまれな癌である未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) の関連の可能性について調査している。学術論文のレビュー、専門家らの議論をもとに、FDA は豊胸手術を行った女性は行っていない女性に比べ、ごくわずかではあるが ALCL 発症リスクが高まる可能性がある」と述べた。1 月 26 日付 **ニュースリリース** で発表された。

現時点で豊胸手術が ALCL の原因の一つとなりうるかを判断する十分な情報は得られておらず、症状がない、あるいは他に異常がない女性については、FDA はインプラント除去を推奨していない。しかしながら FDA は豊胸用インプラントのメーカーと協力し、今後数カ月で患者および医療従事者向けの製品表示資料の改訂に取り組むという。

現在まで、FDA の専門家らは豊胸手術を受けた女性における ALCL 症例を世界で約 60 例把握しているが、実際の症例数を把握することは困難とだという (豊胸手術を受けた女性は 500 万人～1,000 万人と推定)。FDA は米国形成外科学協会および他の専門家の協力を得て豊胸手術患者の登録制度をたちあげているところで、ALCL と関連する可能性に関する研究にデータを利用できるようにする。

「われわれにはもっと多くのデータが必要で、一つでも確定症例があれば報告するよう医療従事者に要請しています」と、FDA の医療機器・放射線保健センターの主任研究員でセンター次長の Dr. William Maisel

氏は声明で述べている。

米国では毎年約 500,000 人に 1 人の割合で ALCL と診断されており、リンパ節、皮膚などのさまざまな部位に発生する。豊胸手術を受けていない女性で乳房組織に ALCL が発見される割合は、100 万人に対し年間約 3 人である。

「豊胸手術を受けた女性で極めてまれな症例として ALCL を発症する事例があることを医療従事者は知っておくべきです」と本件に関する FDA **White Paper** の著者らは話した。現在のところ、インプラントの種類 (シリコン、生理的食塩水等) や手術の目的 (乳房の復元、審美性の向上) とリスク増減の関連について確認することは不可能である、とも述べた。

一部の研究者は豊胸に関連する ALCL はより侵襲性の低い (緩慢性の) 新しい病型を示す可能性がある」と **示唆している**。しかし、症例数が少ないこと、ならびに症例の追跡期間が短いことから、FDA は豊胸手術を受けた女性における ALCL 発症予測に関しては結論を出すのは尚早だとした。

さらに詳細な情報は、**未分化大細胞性リンパ腫 (ALCL) に関する Q&A** および **一般向け最新情報を参照**。

NCI による豊胸手術のファクトシートは **こちら**。

## その他の記事タイトルと要約 (原文)

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

「大腸がん切除後におけるスタチンのポリープ形成阻害作用試験」

ステージ I または II の大腸がん切除患者におけるロスバスタチン補助療法のランダム化第 III 相試験 (NSABP-P-5)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020811/page5>

## ◆ その他の情報【原文】

- ・Gary Smith 氏を臨床試験モニタリング部の責任者に指名
- ・全米癌諮問委員会、今年最初の会議が2月8日に開催 ビデオ画像を近日公開
- ・全米癌報計画会議 2月14日、15日に開催

<http://www.CancerCommunicationConference.com> で

事前の議題閲覧可能。会議の様子はビデオで公開。

- ・米中共同研究に補助金を供与
- ・肥満研究の調査データ要覧、公開
- ・知っておくべきことシリーズパンフレット(がん患者のための情報提供パンフレット)最新版発行
  - 「メラノーマとその他の皮膚癌について知っておくべきこと」
  - 「腎臓癌について知っておくべきこと」
  - 「咽頭癌について知っておくべきこと」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/020811/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>

### 『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2月8日号

監修者名(記事順) 勝俣 範之(乳腺科・腫瘍内科/国立がん研究センター中央病院)  
榎本 裕(泌尿器科/東京大学医学部附属病院)  
田中 文啓(呼吸器外科/産業医科大学教授)  
小宮 武文(呼吸器内科/NCI Medical Oncology Branch)  
中村 光宏(医学放射線/京都大学大学院医学研究科)  
大淵 俊朗(呼吸器・乳腺分泌・小児外科/福岡大学医学部)

顧問 古瀬 清行(呼吸器内科/JMTO:日本・多国籍臨床試験機構)  
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