



NCI キャンサーブレティン2011年3月22日号 (Volume 8 / Number 6) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for March 22, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032211>

### ■特集記事

「多くの男性の癌サバイバーが挙児可能であることが研究で明らかに」

### ■癌研究ハイライト

- ・全米の癌サバイバーは 1200 万人近くに
- ・小児期に放射性ヨウ素 131 に被曝した人は甲状腺癌のリスクが続く
- ・米国では対側乳房における二次癌の発症率は低下傾向
- ・エリブリンは転移乳癌女性の生存期間を改善する
- ・乳癌の薬剤耐性を克服する新戦略

### ■ゲスト報告

「震災の惨害そして希望 ～ NCI 研究者がみた日本の不屈の精神」

### ■特別レポート

「大腸癌における血中の癌幹細胞測定検査」

### ■FDA 最新情報

「メントール系タバコが公衆衛生に与える悪影響:FDA 諮問委員会による所見」

### ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

クローズアップ

注目の臨床試験

その他の情報

# 特集記事

## ■ 多くの男性の癌サバイバーが育児可能であることが研究で明らかに

長年にわたり、男性の小児癌経験者は無精子症のため子供を作ることができないと考えられてきた。しかし新たな研究では、健康な精子を採取する外科的処置と体外受精(in vitro fertilization: IVF)を組み合わせることにより、相当な数の男性癌サバイバーが、子供を作り父親になることが実現できるかもしれないということがわかった。

この**レトロスペクティブ研究**で、ニューヨーク・プレスビテリアン病院／ワイルコーネル医療センターの研究者らは、癌治療の約 20 年後、精液中から生存精子を検出できない状態の男性癌サバイバーの 3 分の 1 以上において、精液から健康な精子を採取できたことを示した。精子の採取後に体外受精を行ったところ、妊娠率は 50%で、全体的な出産率はやや低かった。

この**研究結果**は 3 月 14 日付 Journal of Clinical Oncology 誌電子版で発表された。

これまで、癌サバイバーにおける精子採取法(精巣内精子採取法、microTESE)の実施は限られていたと、研究主任でニューヨーク・プレスビテリアン病院／ワイルコーネル医療センター泌尿器科の教授である Dr. Peter Schlegel 氏は説明した。Schlegel 氏は microTESE を開発し、この研究で全ての処置を担当した。「われわれの研究に関するこのような情報を得て、どの患者に対して良好な成績が得られるかを詳細に知ることは、microTESE 活用の可能性を広めるためには非常に重要です」。

精子数が非常に少なくなるのは、幼児期または青年期に化学療法を受けた男性によく見られる、長期にわたる副作用である。本研究で、ニューヨーク・プレスビテリアン病院／ワイルコーネル医療センターの研究者らは、無精子症の症状を有し、1995 年から 2009 年の間に microTESE を受けた 73 人の男性癌サバイバーを分析した。この処置は平均して癌治療のほぼ 19 年後に実施された。

37%の男性から健康な精子を採取することができたが、数人の男性は microTESE を複数回受けたため、手技の実施単位からすると 43%となる。卵細胞質内精子注入法(ICSI)と呼ばれるプロセスを用い、卵子を受精させるために一個の精子を使用した結果、平均受精率は 57%であった。36 件の胚移植が実施され、そのうち半

数が妊娠に結びついた。全体で見ると、5 組の双子児を含む 20 人の子供が出生した。

健康な精子の採取率は、受けた化学療法の種類に左右されうる、と Schlegel 氏は指摘した。プラチナベースの化学療法薬で治療を受けた男性は最も高い採取率を示した。例えば、プラチナベースの化学療法薬、**シスプラチン**が標準治療薬となっている精巣癌の治療を受けた男性は、85%の採取率を示した。リンパ腫や肉腫の治療によく使用されるアルキル化剤で治療を受けた男性は、採取率が最も低かった。

「microTESE と ICSI は、化学療法を受けた男性にみられるような、精巣機能障害に起因する無精子症の治療に革命をもたらしました」とイリノイ大学シカゴ医療センター泌尿器学部の部長である Dr. Craig Niederberger 氏は述べた。

MicroTESE が開発される前は、「患者はただ精巣生検を受けるしかなく、もし精子が検出されなければそこでゲーム(治療)は終わりだったのです」。

MicroTESE では、外科医は光学倍率(顕微鏡)で精巣内をより綿密に観察し、精子を含んでいる可能性が高い拡張した精細管(精液を輸送する空洞のある管状の組織)を選ぶ。Schlegel 氏が行った研究によると、他の標準的な方法と比較して microTESE が精子採取の成功率を上げるだけでなく、採取される精子数がより多く、精巣への損傷もより少ないということが示された。

この研究結果について Niederberger 氏は、「腫瘍内科医は“化学療法の開始前に精子の凍結保存を勧める必要がない”と解釈してはいけません」と強調した。「彼らは一刻も早く癌治療を始めたいと思っているため、凍結保存をしないという多くのプレッシャーがすでにあります」。しかし今でも、精子の凍結保存は癌を患う青少年と若年男性に将来自分自身の子供を持つ可能性を与える最善の方法である。

本研究の大半の患者は、癌の治療を受けた時点で精子採取が可能な年齢に達していたとノースウェスタン大学ファインバーグ医学部泌尿器学科の准教授である Dr. Robert Brannigan 氏は指摘した。患者と、主に青年期の患者を診察する小児腫瘍医などの腫瘍医との間での会話で妊娠性温存が触れられないことがまだ多い、

と彼は続けた。

例えば、小児腫瘍医に関する最近の全国的な調査では、多くの小児腫瘍医は青年期の患者を不妊治療専門医に紹介することはめったにないということが明らかになっている。

「多くの腫瘍医は、生殖に関する健康問題について、特に青年期の患者と具体的に話すことに戸惑うかもしれません」と Brannigan 氏は続けた。時期、費用、医療保険も生殖能温存の障壁となりうると彼は付け加えた。

「最高の手腕と卓越した技術をもってしても、化学療法後の無精子症の患者で精子を見つけて採取できる例は、ほんの少数でしかないのです」と Brannigan 氏は述べ

た。

「これらは非常に困難な事例ですが、Schlegel 氏の成功率は際立っています」と彼は続けた。「しかし、この研究が浮き彫りにしたのは、多くの患者が癌治療の開始前に(妊孕性温存の)カウンセリングを受けていたら、そもそもこの手順(精子採取法)を受けなくてもよかったかもしれないということです」。

--- Carmen Phillips

この記事の詳細情報: [癌治療と生殖機能の温存](#) (NCI キャンサーブレティン 2011 年 1 月 11 日号スポットライト記事)

### 原文画像訳

レトロスペクティブ研究によると、精液中に生存精子がない男性の癌サバイバーから、癌治療の 20 年後に健康な精子を採取できるということが分かった。[[画像原文参照](#)]

## 癌研究ハイライト

### ◆ 全米の癌サバイバーは 1200 万人近くに

新たな癌発症者の分析と NCI の SEER プログラムの追跡調査データによると、2001 年は 980 万人であった全米の癌サバイバー数は、2007 年には 1170 万人にまで増加した。この知見は Morbidity and Mortality Weekly Report 誌 3 月 11 日号に掲載された。

この報告によると、癌サバイバーの多い癌種は、乳癌、前立腺癌、大腸癌であり、全体の 51% を占めていた。癌サバイバーのうち女性は 54.3%、男性は 45.7% であった。また 65 歳以上は約 700 万人おり、470 万人は癌診断後 10 年以上経過していた。

癌経験者がおよそ 300 万人であった 1971 年以降、癌サバイバー数は著しく増加している。過去 40 年間に見られるこの増加は、米国民の高齢化、癌の早期発見、診断後のより高度な治療による延命など、さまざまな要因に起因している。

癌サバイバー数の著しい増加のため、健康管理や公衆衛生の専門家は癌サバイバーに特化した医療や心理社会的問題についてよく理解する必要があると、米国疾病対策センター(CDC)の癌予防とコントロール部門の Dr. Arica White 氏がこの知見の記者会見で強調した。

「多くの癌サバイバーと周囲の人たちにとって、癌の影響は最後の治療とともに終わるものではない」と NCI 癌生存者オフィスのディレクターである Dr. Julia H. Rowland 氏は述べた。「調査をすることで、癌サバイバーの長期におよぶ健康上のリスクや生活の質に関する懸念のいくらかをさらに理解することができた」。

NCI と CDC の研究者らによるこの分析は、全ての癌サバイバーに最適な術後ケアとサポートを確実に行うための最善策を立案および実施するために、継続した調査と組織的な取り組みの必要性を強調していると Rowland 氏は説明した。

## ◆ 小児期に放射性ヨウ素 131 に被曝した人は甲状腺癌のリスクが続く

1986年のチェルノブイリ原発事故後、放射性ヨウ素 131(I-131)に被曝した小児あるいは若年者は放射線誘発甲状腺癌の発症リスク増加が長期間続いている。チェルノブイリ原子力発電所近郊のウクライナ州の3地域の住人12,000人以上を調査した結果、放射線誘発甲状腺癌のリスクが甲状腺被曝1グレイ毎に2倍となることが明らかとなった。(グレイとは放射線量の国際的単位である。)このリスクは9年以上におよぶ調査の間に減少することはなかった。

この知見は Environmental Health Perspectives 誌3月14日号に掲載された。

NCIの癌疫学・遺伝学部門のDr. Alina Brenner氏率いる研究者とウクライナの研究者が共同で、事故当時18歳未満でさまざまな量の放射性ヨウ素-131を被曝した12,514人を対象とした前向き研究を行った。被曝後2カ月以内に全被験者の甲状腺の放射線値を直接測定した。放射性ヨウ素131被曝情報には、食品(最大の被曝源は汚染された生乳であった)や事故当時の生活習慣も含まれた。

調査が開始された1998年から2007年の間に、受けた被曝量に関わらず全被験者に対して2年毎のスクリーニング検査を行った。最初の検査時に甲状腺癌が見つかった被験者はこの分析から除外した。

追跡調査期間中、65人に甲状腺癌を認めた。放射性ヨウ素131の被曝量が増えるにつれ放射線誘発甲状腺癌のリスクは増加し、被曝時に若年だった者でリスクは最大であった。このリスクには男女差はなかった。

「この結果は、放射性ヨウ素131に起因する甲状腺癌は被曝後20年間も続いていることを示唆している」と筆者は推論した。さらに、被曝グレイあたりのリスクは時間と共に減ることないと思われる。少なくともこのコホート調査の間には減少しなかった。放射線誘発癌リスクは何十年も続くことが知られているため、最終的にリスクの減少が起きるのかどうかを究明するために被験者の調査は長時間にわたって行われる必要がある。

## ◆ 米国では対側乳房における二次癌の発症率は低下傾向

乳癌サバイバーの女性において、新たに癌が発症する頻度が最も高い部位は反対側、すなわち対側乳房である。新たな試験では、対側乳癌の発症率が1985年以来、年に3%以上の割合で着実に減少していると報告している。この減少傾向の原因は判明していないが、タモキシフェンといった薬剤が癌の再発予防を助けるために広く使用され始めた時期から低下が起きていると、研究者らは3月14日付 Journal of Clinical Oncology 誌電子版で発表した。

長期にわたる対側乳房での新たな癌の発症率を評価するため、NCIの癌疫学・遺伝学部門(DCEG)のDr. Amy Berrington de González氏は、1975年から2006年までのSEER(Surveillance Epidemiology and End Results)プログラムのデータベースを使用して統計分析を行なった。

この低下傾向は、初発乳癌でエストロゲン受容体(ER)が陽性と評価された女性における対側乳癌の発症率低下によってもたらされたと考えられる。ER陰性乳癌の女性においては、はっきりとした低下はみられなかった。SEERプログラムからはホルモン療法の詳しいデータは

得られないが、ER陽性初発癌後の女性で年3%以上の二次癌の発症率低下がみられるということは術後補助療法、なかでもホルモン療法の広範な適用が、重要な役割を果たしていることを示唆している」と試験の著者は述べた。

「ランダム化試験により、タモキシフェンなどの薬剤が対側乳癌のリスクを約40%と有意に低下させることがわかっている」とBerrington de González氏は述べた。試験の結果や低下のタイミング、ER陽性初発乳癌に続く新たな癌の抑制ということ全てが、術後ホルモン療法がリスク低下の鍵であることを示していると、同氏は付記している。

米国においては、1983年に発表されたノルバデックス補助療法[Nolvadex Adjuvant]試験の結果を受けて、タモキシフェンは広く使用されている。試験が指摘するところでは、術後ホルモン療法に加えて、化学療法の増加といった要因もこの低下に貢献している可能性がある。「対側乳癌の発症率を減少させる点については、アロマターゼ阻害薬といった新たなホルモン療法が、タモキシフェンよりもさらに有効かもしれない。今後もさらに二次

癌の発症低下が進むと期待している」と、Berrington de González 氏は語った。

この低下は「注目すべき成果」を示しているが、対側乳癌の全体的な発症率は依然として高く、特に初発乳癌が ER 陰性であった女性において高率であると試験の

著者は警告している。「ER 陰性乳癌後のリスクを減少させるための新しい戦略が必要である。なぜならば、該当する女性においては、二次癌の発症が年間 1%という高い割合になる可能性があるからである」と Berrington de González 氏は語った。

## ◆ エリブリンは転移乳癌女性の生存期間を改善する

EMBRACE と呼ばれる第 3 相臨床試験の結果によれば、エリブリン(商品名:ハラヴェン)による治療で、それまで複数の化学療法を受けたにも関わらず増悪した乳癌女性において、**全生存期間**が延長した。これらの知見に基づき、米国食品医薬品局(FDA)は、少なくとも 2 種類の化学療法歴のある**転移乳癌**女性患者に対するエリブリンの適用を承認した。

この**試験の結果**は Lancet 誌電子版 3 月 2 日号に掲載された。

全生存期間の延長は、今回の知見を「臨床的意義のあるものにした」と、本試験の筆頭著者で、スペインのバルセロナにある Vall d'Hebron Institute of Oncology の Dr. Javier Cortes 氏と同僚らは記した。「われわれが知る限り、EMBRACE 試験は、重度の治療を受けてきた**転移乳癌**患者の生存期間を有意に改善した、単剤での初めての殺細胞薬あるいは生物学的製剤の大規模試験である」。

エリブリンは、カイメン由来の物質であるハリコンドリン B の合成化合物である。他の化学療法薬と同様に、エリブリンは細胞のチューブリンタンパク質を標的とするが、他とは異なる方法でチューブリンに結合し、癌細胞の分裂と増殖を阻害する。

エリブリンを製造するエーザイ(株)により資金提供された本試験で、患者 762 人がエリブリン治療、あるいは

治療する医師により選択された治療に無作為に割り付けられた。試験への登録以前に、参加者は平均で 4 種類の化学療法を受けていた。進行・転移した乳癌患者には標準的治療がないため、エリブリン治療群は「腫瘍医と患者による実際の選択を反映させた治療群」との比較となったと研究者らは述べている。

エリブリンを投与された患者は、主治医の選択した治療を受けた患者よりも平均で 2.5 カ月長く生存した(全生存期間中央値:13.1 カ月 vs10.6 カ月)。両群間の**無増悪生存期間**は同等であった。全体的に見て、重篤な有害事象は両群患者でほぼ同等であったが、エリブリン治療を受けた患者では好中球減少症、白血球減少症、また末梢神経障害の重篤例が多かった。

「EMBRACE 試験は、重度の前治療歴のある乳癌患者への化学療法の使用に、必要かつハイレベルのエビデンスを提供した」と、ダナファーバー癌研究所の Dr. Nancy Lin 氏と Dr. Harold Burstein 氏は付随**論説**の中で述べた。しかしながらこの患者群におけるエリブリンの使用については、本薬剤に対しより反応するサブグループがあるかといったような多くの重要な課題が残されていると述べている。

筆頭著者は続けた。「EMBRACE 試験から得られた臨床的成果はかなり限定されており、試験参加者における治療、症状管理、そして QOL の関連性について理解を深めることが極めて重要である」。

## ◆ 乳癌の薬剤耐性を克服する新戦略

研究者らにより、一部の腫瘍において乳癌治療薬の**トラスツズマブ**(ハーセプチン®)への反応を妨げる重要な要因であるとみられるタンパクが同定された。また前臨床試験において、トラスツズマブと c-SRC タンパ

ク質の阻害剤を併用することにより、この薬剤耐性を克服することができる可能性が示された。これらの**所見**は 3 月 13 日付の Nature Medicine 誌電子版に掲載された。

複数のトラスツズマブ耐性の機序が特定されてはいるが、この耐性を克服する有効な方法は存在しない。この問題に取り組むために、NCI 支援研究者であるテキサス大学 MD アンダーソンがんセンター所属 Dr. Dihua Yu 氏の研究班は、抵抗性を示す癌細胞内で活性化するシグナル経路の研究を行った。その結果、複数の抵抗性経路からの細胞内シグナルが c-SRC に収束していることが明らかになった。c-SRC は一部癌に関与していることがわかっている。

活性化された c-SRC は、複数の抵抗性経路の重要な要素となる可能性がある。したがって抵抗性細胞内における数々の異なるシグナル経路を個々に標的とするのではなく、耐性を克服するためこれらの全経路に共通の中樞的要素を阻害できる可能性を研究者らは示唆している。

この見解を検証するために、トラスツズマブと

saracatinib と呼ばれる c-SRC 阻害剤を併用して抵抗性細胞に投与した。細胞および動物モデルにおいて、これらの薬剤を併用することにより抵抗性細胞のトラスツズマブへの感受性が高まり、腫瘍は縮小した。さらに研究者らはトラスツズマブ治療歴のある女性のデータを用いて、患者における c-SRC の活性化とトラスツズマブ耐性との関連性を確認した。

「c-SRC を標的とすることで、数々のモデルシステムにおいてその活性化を逆転させた。これは耐性を克服するための強力な戦略であると考え」と Yu 氏は述べた。同氏は、次の段階は **ダサチニブ** を含む c-SRC 阻害剤の適用を臨床的に評価し、患者を対象とした臨床試験を展開して検証を行うことであると述べた。

#### その他の関連記事：トリプルネガティブ乳癌に対する新たな手掛かり

通常、細胞増殖および腫瘍形成の阻害に関与するタンパク質が、一部のトリプルネガティブ乳癌の場合において変異あるいは欠損しており、これらの変化がこの疾患の発症に影響を与えている可能性がある。3月4日付け Cell 誌に **報告された**この発見により、十分に解明されていないこの治療困難な高悪性度乳癌に対して新たな知見が提供された。

正常細胞において、PTPN12 タンパク質はチロシンキナーゼと呼ばれるタンパク質からの増殖促進シグナルを阻害する。一方、トリプルネガティブ乳癌の場合には PTPN12 が失活している可能性がある。研究者らは、このタンパク質が腫瘍抑制として作用しないことで、細胞がさまざまな異常な増殖シグナルを生成する可能性があることを示した。

これらの結果から、一部のトリプルネガティブ乳癌はチロシンキナーゼ阻害剤と呼ばれる利用可能な薬剤を併用して治療できる可能性が示唆された。

## ゲスト報告

### ■ 震災の惨害そして希望 ～ NCI 研究者がみた日本の不屈の精神

日本で起こった地震と津波による恐ろしい出来事とその影響がテレビやコンピューターのスクリーン上に映し出され続けるにつれて、どのようにすれば一国がこのような惨禍から再生できるのか想像に窮する。しかし、私は直接の体験に基づいて、日本の将来に大きな希

望を抱いている。

一部の方はご承知のように、NCI は日本のがん研究団体と長期にわたる活気に満ちた関係にある。常に何十人という日米の科学者や研究者が、各種研究プロ

ジェットの共同研究やトレーニング参加または講演のために両国を往来している。私の一番最近の—そして最も心に残る—日本での講演は、偶然にも3月11日金曜日であった。

私は日本で開催された国際会議に招かれ、短い発表と一部の会議出席者との討論を依頼されていた。講演の場所は東京から電車で南へ30分の川崎市にあるオフィスビルの11階であった。

講演を始めてわずか10分ほどの日本時間午後2時46分、地震があった。カリフォルニア州南部に住んで8年になる私は、いくらか地震に慣れていて、しかし、それは本当に今までに経験したことのないものであった。

比較的小さな微震に始まって、ゆっくりではあるが着実に揺れが大きくなり、最後には急カーブのあるジェットコースターと激しい乱気流に巻き込まれた飛行機を合わせたようなものになった。建物が揺れているのは明らかであり、ハリケーンの暴風に吹きつけられる樹木のように感じられた。私は立っていたが、私より経験豊かな主催者たちが落ち着いて座るように教えてくれた。揺れが20～30秒ほど続いた後には、会議室のテーブルの下にもぐるように勧められた。最初に思い浮かんだことのひとつが、もし地震が近くであるとしたら、日本のエンジニアによって設計されて日本の規準に則して建てられた建物の中ほどよいところはないということであった。乗り物酔いでも起こしそうでとぎちぎなく冗談を言いあったが、地震が早く止まってくれることを本気で願っていた。仲間の目をのぞきこみながら、頭の中に様々な考えが浮かんでは消えて、疑問が渦をまいていた。震源地はどこか。どの程度の規模なのか。

ひとつだけはっきりしていた。これはいつもの地震ではない。

微震が止むとすぐに私たちは一列になって11階分の階段を降りて大きな中庭に出た。私は周りの人たちの徹底した秩序と明らかな心構えに感心せずにはいられなかった。

下に集まると、情報が入るまで時間はかからなかった。電気はやられており、携帯電話による通話は緊急通報のみ可能(システム過負荷防止のための自動対策)となっていたが、携帯メールは通常通りだった。至る所でみられるスマートフォンが情報源から震源地や地震のマグニチュードの情報を得ていた。

危険は未だ終わりではないことと6メートルの津波の可能性があることがすぐに伝わった。

自然災害に関心を抱くものとして、私は地震そのものよりもこの情報にもっと心配になった。建造物なら巨大地震にさえ持ちこたえられるように建てるができるが、6メートルの津波の方がはるかに残酷で壊滅的であることを知っていたためである。そのあとまもなく津波の予測が10メートルになったと聞いて、気が遠くなったのは言うまでもない。

この警告にもかかわらず、「危険は去った」と言われて仲間と一緒に11階にある会議室に戻り講演を終えた。停電していたため、私は会議室前方の聴衆に対してラップトップ1台を使って発表し、会議室後方ではもう1台のラップトップを見ながら話についてきていた。

体験したばかりのことを考えれば、私たちの討論は活発であり、緊張気味でもあった。意見交換は余震と館内放送から(私たちが知らないかのように)流れる停電の案内によって何度も中断された。

北部で線り広げられつつある惨状の全容を知らないまま、私たちは午後6時に討論を終えた。会食の計画が中止になるのは明らかであった。困ったことに、地震によって列車が全面運行中止になってしまっていた。整備士が線路を調べている間、通常は効率的な公共交通機関が完全に停止となった。歩道や街路は郊外に向かう人の流れで混み合っていた。

私のホテルまで徒歩3時間、タクシーは見つからなかった。私たちは思い切って冷たく(気温4度)風が吹きすさぶ(最大風速48キロ)道のりを歩き始めた。帽子を持ってくればよかったと思った。会話はすぐに東京以北に住む親戚や友人の話になった。そのような話も何人かとメールで連絡がつくと小さな喜びの声に変わった。

ようやく川を超えて東京に入ることができると、都心に向けて少し先まで私たちを運んでくれるバスがあった。1時間ほどして、東京の高名な医師であり会議に出席されていたDenさんの自宅に到着した。車でホテルまで送ってもらうこともできたが、Denさんと妻のAdairさんがその日起きた諸事に配慮して、手作りの日本の野菜料理をご馳走してくれた。

幸い、このときまでには携帯電話サービスが復旧しており、家族に無事を知らせることができた。

私たちはGPSを確認し、都心への道路が全面通行止めになっていることがわかった。惨状の規模をまだ完全には把握していなかったが、起こったことの深刻さを受けとめ始めていた。このときには夜10時をまわっていた。親切にもご夫妻がそのまま泊まることを勧めてく

ださり、(断続的な激しい余震があったものの)書斎で眠ることができた。

翌日の帰国便がキャンセルされたことに驚かなかったのは確かであるが、ありがたいことに、日曜日の3月13日には帰国することができた。そのときには、死者の情報、壊滅した地域、将来の不確実性が浮かび上がり始めていた。

振り返れば、私の体験など多くの日本国民の体験に比べれば取るに足りないことは承知している。しかし、科学者仲間の優しい気づかいとてなしに加え、私がこの目で見た回復力というのは、言葉では言い尽くせないほど素晴らしいものである。自分の親戚に連絡がつかないときでさえ、まず考えるのは自分の周りにい

る人の安全と安らぎを確保することである。

世界各国からの援助と支援とともに、この不屈の精神が来たるべき厳しい年月にも日本国とその住民を支えていくことを確信している。

Dr. James L. Gulley

NCI 癌研究センター 腫瘍内科支部  
Director, Clinical Trial Group, Laboratory of  
Tumor Immunology and Biology  
Principal Investigator

## 特別レポート

### ■ 大腸癌における血中の癌幹細胞測定検査

悪性度の高い大腸癌患者のうち、術後の追加治療の効果があるとみられる患者を特定するのに有用な血液検査が日本人研究者らによって開発され、試験が行われている。

この検査では、CD133 タンパクを含む3つの分子マーカーを有す腫瘍細胞を血中で選別する。このマーカーは、自己複製能など幹細胞の特徴を示す一部の細胞で認められる。CD133 なしでは検査結果から情報を得ることはできず、この癌幹細胞マーカーの重要性を示した。

3つのマーカーのメッセンジャーRNA(mRNA)が検出される細胞を有する患者では、無病生存率と全生存率が、血液検査でこれらのマーカーが陰性の患者より不良である。臨床でこの検査を使用できるようになるまでにはさらなる研究が必要と、帝京大学医学部飯沼久恵医師が率いる研究者らは指摘している。

この知見は Journal of Clinical Oncology 誌電子版 3月21日号に掲載された。

「これはまさに、血中を循環する癌幹細胞の検出が直接に臨床と相関性があると示された最初の研究です」と、ミシガン大学総合がんセンター長で、この結果に関する論説の共著者である Dr. Max Wicha 氏は述べた。

癌幹細胞仮説によると、腫瘍には、自己複製および腫瘍内に多様な細胞を産生できる細胞がわずかに含まれる。癌源細胞または癌幹細胞として知られるこれらの強靱な細胞は、疾患の拡大を促すと同時に、従来の治療法に抵抗性を示すと考えられる。

「この研究で示されたのは、癌幹細胞という存在が腫瘍増殖を促進させる点で重要である一方で、われわれがそれを血中で測定できる方法を得たことだと言えるでしょう。さらに、臨床試験で薬の有効性評価に役立つ可能性があります」と Wicha 氏は述べた。

より直接的な適用として、大腸癌の再発リスクのある患者を特定するのに有用かもしれない。術後の追加治療(補助療法)は可能であるものの、新たに治療を施行するには、それらの治療で利益を得られる患者、および再発の可能性が低く治療による毒性作用やコストを免れることのできる患者を特定しなければならない。

この研究では、大腸癌患者の血中循環腫瘍細胞より、CD133 と他の2つのマーカー(サイトケラチン、癌胎児抗原)の mRNA を検出するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)に基づく検査が開発された。

検査は、初めに、保管されていた患者420人の検体を用いて、次に**プロスペクティブ**確認試験に登録した別の患者315人で評価された。



Wicha 氏とその共同研究者 Dr. Daniel F. Hayes 氏は論説の中で、「著者らによって技術的・臨床的に綿密に実施されたプロスペクティブな循環腫瘍細胞 (CTC) 試験」であったとして引用している。

すでに CTC を捉えて計測する 'CellSearch' という検査の技術は、転移性乳癌、前立腺癌、大腸癌患者での予後判定ツールとして、その使用が FDA の審査を通過している。特定の域値を超える CTC 数 (大腸癌では検体当たり 3 以上) は予後不良と関連し、疾患が進行していることを示していると考えられる。

CellSearch の技術では、EpCAM (上皮細胞接着分子) およびサイトケラチンタンパクに対する抗体を用いて CTC を検出する。しかしこれらの上皮性マーカーは、多くの癌幹細胞および他の形質転換した腫瘍細胞には発現していないとみられ、それらは血中に流出し体の他の部位においても陰性を示す。

このことは、「一般的な CTC マーカーでは循環中の最も悪性度の高い細胞を検出できない可能性」を示唆している、と著者らは記述する。また、今回の研究で評

価した検査の限界は、単一細胞を捉えられないこととも言及している。しかし、この技術には EpCAM 陰性と考えられる一部の癌源細胞を検出する可能性がある。

「CellSearch 検査の問題は、癌という疾患に極めて重要と考えられる多くの癌幹細胞を見逃す可能性があることです」と Wicha 氏は語った。彼らのグループは、幹細胞に関連する複数のマーカーを単一細胞上で検出できる検査の開発に取り組んでいる。「ミシガン大学での今後の臨床試験で、循環中の癌幹細胞を評価する要素を取り入れるつもりです」と同氏は述べた。

「今回の知見はまさに、正確なマーカーを有す適切な細胞の検出技術を開発する上でのわれわれのニーズの方向性に合致するものです。まだ初期段階ではありますが」と付け加えた。

--- Edward R. Winstead

参考文献: 循環腫瘍細胞 (CTC) 検査の実用化に向けて (NCI キャンサープレティン 2009 年 12 月 15 日号 クローズアップ記事)

## FDA 最新情報

### ■ メントール系タバコが公衆衛生に与える悪影響: FDA 諮問委員会による所見

米国食品医薬品局 (FDA) のタバコ製品科学諮問委員会 (TPSAC) は 3 月 17、18 日の両日、メントール系タバコの喫煙が、公衆衛生、特に小児やマイノリティーの公衆衛生、に与える影響について討議を行い報告書をまとめた。

2009 年 6 月に制定された『家族喫煙予防とタバコ規制法 (Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act)』に基づき、同委員会は 3 月 23 日までに保健福祉省長官への報告書の提出が義務付けられている。

同委員会による結論は以下のとおり:

- 非メントール系タバコに比べて、メントール系タバコの方が公衆衛生上利益があるとは認められない
- メントール系タバコは米国の公衆衛生に悪影響を与える
- メントール系タバコの販売停止は米国の公衆衛生に

おいて利益となる

報告書を作成した TPSAC の投票委員 (科学専門家および州政府・学界・一般からの代表者で構成) は、FDA が行うべき具体的な対策について勧告は行わなかった。FDA タバコ製品センター (Center for Tobacco Products) 内の専門家が TPSAC の作成した報告書を見直し、メントール系タバコが公衆衛生に与える影響について科学的な検討を加えて、おおよそ 90 日以内に FDA としての最初の経過報告書が完成する予定である。

「大事なことは、FDA がこの TPSAC の最終報告書を受領したことで、直接的にあるいは直ちにメントール系タバコが市場から消えてしまう、というわけではないということです」と、FDA のタバコ製品センター長の Dr. Lawrence R. Deyton 氏は記した。「タバコのメントール問題に対して FDA が行うべき対応についての定められた期限やスケジュールはありませんが、本問題

についてのあらゆる利害関係者が強い関心を持っていることを承知しています。したがって、これからどのような規制措置にしる、もし行われることが決定した場

合には、FDA が講じる手段について継続して情報提供を行うつもりです」。

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ クローズアップ【原文】

「ナノテクノロジーの癌診断用機器への応用」

注射器で採取した患者の細胞を使って、1 時間以内で癌の病理診断を可能にする小型核磁気共鳴機器の実用化が期待されている。同機器は、単一患者の細胞から複数の蛋白質マーカーを定量化することを可能にする。マサチューセッツ総合病院で行われた臨床試験では、同機器による診断が、標準的な診断方法よりも正確な結果をもたらす可能性があることが分かった。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032211/page6>

この記事は、癌研究における新技術を集めるシリーズ第 6 弾です。

<http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/series/page4>

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

「限局性ユーイング肉腫に対する化学療法剤の新たな組み合わせ」

頭蓋外の非転移性ユーイング肉腫患者における標準化学療法に、ビンクリスチン硫酸塩、トポテカン塩酸塩およびシクロフォスファミドを追加投与するランダム化第 III 相試験 (COG-AEWS1031)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032211/page7>

### ◆ その他の情報【原文】

「米国内の複数の癌臨床試験グループが合併」

下記の団体が合併を発表

1. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
2. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)、Cancer and Leukemia Group B (CALGB)、North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)、the American College of Radiology Imaging Network (ACRIN)

「放射線と癌の研究シンポジウム、故 Dr. Elaine Ron 氏の功績を讃える」

「米国と中国の共同研究を助成」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032211/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>

『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3月22日号

監修者名（記事順）

井上 進常（小児腫瘍科／首都医校教員）

林 正樹（血液・腫瘍内科／敬愛会中頭病院）

原野 謙一（乳腺科・腫瘍内科／国立がん研究センター中央病院）

鶴川 邦夫（消化器内科／鶴川病院）

田中 文啓（呼吸器外科／産業医科大学教授）

顧問

古瀬 清行（日本・多国籍臨床試験機構JMT0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