



NCI キャンサーブレティン2011年4月19日号 (Volume 8 / Number 8) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for April 19, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041911>

■特集記事

「一部の前立腺癌男性では監視療法が好ましい」

■癌研究ハイライト

- ・米国における HIV 感染者の癌種に変化
- ・遺伝学研究がメラノーマの新たな手がかりを生む
- ・シグナル伝達分子が乳癌細胞を選択的に死滅させる

■スポットライト

「創薬に向けた自然の神秘の探求」

■FDA 最新情報

「FDA は甲状腺髄様癌治療に新薬を承認」

「諮問委員会は稀な膵臓癌の治療に標的薬を推奨」

「FDA は癌発症リスクに関して骨髄腫治療薬の安全性審査を開始」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

クローズアップ

注目の臨床試験

NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報

その他の情報

特集記事

■ 一部の前立腺癌男性では監視療法が好ましい

近年行われているこの種の研究のなかでは最大規模でかつ観察期間も最も長い研究から、前立腺癌男性のなかには保存的アプローチを採る方がよい場合もあることを裏づける説得力のある証拠が示された。

この研究はランダム化臨床試験ではなく、いわゆる超低リスク群の前立腺癌と診断された男性からなるコホートを対象とする長期的分析である。この研究で、患者は診断後すぐに外科的手術や放射線治療を受けるのではなく、監視療法 (active surveillance) として知られるプロセスをジョンズホプキンス大学医学部で受けることとなった。

超低リスク前立腺癌という診断が意味するところは、臨床的に意味のある、生命を脅かす癌に至る可能性がきわめて低いということである。これらの男性は監視療法によって安全に経過観察が行われ、最終的になんらかの形の治療が必要となった割合はごくわずかであり、前立腺癌による死亡は認められなかったことが、今回の研究からわかった。この結果は 4 月 4 日付 Journal of Clinical Oncology (JCO) 誌電子版で発表された。

米国における一般的な前立腺癌に該当することであるが、試験に参加した男性のほとんどが 65 歳以上であった。今回の結果は監視療法がこの年齢層の超低リスク前立腺癌男性の多くにとっては「望ましい選択肢」であることを非常に強く裏づけるものであると、本研究の筆頭責任医師である Dr. H. Ballentine Carter 氏は述べた。実際、「低リスク群と診断された 65 歳以上の男性がまずすべき質問は、どの治療法がよいのかということではなく、そもそも何らかの治療をすべきかどうかということです」。

この知見の臨床的意義はどれだけ強調してもしすぎることはないという Carter 氏は力説した。1 年間に米国で前立腺癌と診断される 217,000 人の男性のうち、超低リスク群もしくは低リスク群の占める割合は大きい。前立腺癌で死亡する確率が低いのはもちろんのこと重篤な症状を経験する確率も低いという事実にもかかわらず、75 歳以上の男性も含めたこのような男性の大多数は、診断後すぐに何らかの治療を受けている。

患者選択とコンプライアンスがカギ

ジョンズホプキンス大学の監視療法プログラムでは、半

年に 1 回の定期検診と 1 年に 1 回の生検が実施される。患者の選択がきわめて重要であると Carter 氏は述べた。



超低リスク前立腺癌という診断が意味するところは、臨床的に意味のある生命を脅かす癌に至る可能性がきわめて低いということである。

1995 年から 2010 年にジョンズホプキンス大学の監視療法プログラムに登録した 769 人の男性のうち、約 80% が超低リスク群であった。患者の前立腺癌が超低リスク群であるかどうかの判断は、グリーンソン・スコア (腫瘍の悪性度を測る一般的な尺度) や前立腺から採取した生検サンプル (生検コア) における癌の拡がりといった要素に基づいて決定する。(これらの要素については、下記囲み記事を参照のこと)

残りの男性については、これらの生検所見のうち少なくとも 1 つが超低リスクの基準から外れると Carter 氏は説明した。続けて同氏は、このような男性は典型的には高齢で、その他の健康上の問題を抱えている場合が多く、どちらも重大な副作用を引き起こしかねない外科的手術や放射線療法といった治療と比べると、監視療法がより魅力的なものとなっていると述べた。

このアプローチへのコンプライアンスはきわめて高く、参加者のほぼ 90% が 1 年に 1 回の生検を受けているとジョンズホプキンス大学の研究グループは報告した。

この試験では前立腺癌による死亡例はないが、255 人が何らかの治療を受けた。このうちの 74% は毎年の生検での所見に基づいて病期分類の変更がなされたため治療を受けることになった。

全体的に見て、この試験に参加した男性の 41% が 10

年間の追跡期間を過ぎててもいかなる治療も必要としなかったというのは「画期的」な研究結果であると、米国国立癌研究所(NCI)癌治療・診断部門の Dr. Bhupinder Mann 氏は語った。「この研究は、慎重に選択した患者では監視療法は安全であるという、現在蓄積されつつある証拠に新たな知見を加えるものです」。

この結果は最近行われた全米総合がんセンターネットワーク(NCCN)による前立腺癌の治療指針の改訂を「強く裏づけるものです」と、同指針委員会の議長であるロズウェルパーク癌研究所の Dr. James Mohler 氏は述べた。昨年改訂されたこの治療指針では、平均余命が20年以下の超低リスク前立腺癌男性に対しては、医師が監視療法を続けることを勧めることが望ましいとしている。

監視療法についてのこのような知見は、現在ますます問題視されている PSA スクリーニング検査による前立腺癌の過剰診断と過剰治療についての関連研究と併せて、地域社会ベースの問題として捉えられるようになってきているようだ Mohler 氏は述べた。

「私が思うに、過剰治療の問題に関しては、男性側も医師側もずっと知識が増えてきています」と彼は述べた。

その証拠として、Mohler 氏は米国 NCI と協力してカナダ国立癌研究所が主導する第3相臨床試験である START 試験についてコメントした。この試験では、超低リスクもしくは低リスク前立腺癌と診断された男性が監視療法群もしくは診断直後に治療を実施する群のどちらかに無作為に割り付けられる。この臨床試験が開始された2007年当初は、試験への登録を拒否した男性のほとんどが、その理由として監視療法群に割り当てられるというリスクを冒したくないからであるとしていた。「いまや多くの男性が監視療法を望んでいるために参加を拒否しています」と Mohler 氏は述べた。

監視療法継続中の男性を確実にフォローアップでき、定期検診や生検の時期に患者に通知が届くようしっかりとシステムを作ることがきわめて重要であると Carter 氏は強調した。

今のところ、ジョンズホプキンス大学の監視療法プログラムは、管理者が手作業で行っている部分が多い。しかし、監視療法プログラムは患者のモニタリングとフォローアップに関して、インターネットを介したアプローチに移行しつつあると彼はつけ加えた。

さまざまなアプローチの可能性

監視療法を支持する証拠は蓄積を続けているが、この

プログラムの遂行にどのようなアプローチが最適であるかはまだ明らかになっていないと Mann 氏は述べた。この点はとりわけ、どのように患者の病勢を追跡していくかということに関して当てはまる。

ジョンズホプキンス大学では、男性患者は定期検診と1年に1回の生検によるフォローアップを受けている。病期の変更は通常は生検所見、例えばグリーソンスコアの変化によって行われ、その際には治療が勧められることもある。しかし、ロズウェルパーク癌研究所などの他の多くの施設では、監視療法を選択した男性には定期的な生検を受けることを必須としてはいない。これらの施設では生検でなく、(たとえば PSA 値が2倍になるのに要した時間などの)PSA 値の経時的変化を測定する、一般に PSA 動態と呼ばれる手法が用いられている。

しかし、そもそも PSA 動態に最初の前立腺癌の診断、あるいは臨床的管理での価値があるのかという疑問がいくつかの研究から投げかけられている。これまでの経験から言って「グレードの高い癌の存在を予測する際には、個人ベースでは PSA 動態の信頼性は高くありません」とジョンズホプキンス大学の研究チームは JCO 誌に記している。「ですから、監視療法がよりリスクの高い癌を同定し治療を行うことを目的としているのであれば、患者の安全を確保するために1年に1回の生検が必要であるとわれわれは考えています」。

しかし、定期的な生検にはそれ自身の危険性がないとは決して言えない。Mohler 氏によれば、頻度は少ないが、前立腺生検を実施した結果、抗生剤抵抗性感染症に罹ってしまう例がある。また、生検を繰り返すことにより炎症が生じ瘢痕組織が形成されて、進行した前立腺癌男性の一部では治療を行う際に神経温存手術を行う妨げになることもありうるという。

Carter 氏によれば、ジョンズホプキンス大学の研究者らは現在、生検で2回続けて進行が認められない男性に対しては、定期的な生検の間隔を安全に延長できないかどうかを検討しているところである。一方、NCCNの指針は、ジョンズホプキンス大学、トロント大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校での大規模監視療法プログラムから得られたデータを用いて再度改訂される予定であり、この保存的アプローチを選択する男性の管理に関するアドバイスが提示されることになっていると Mohler 氏は述べた。

この問題に関してはさらなる解明が間もなく手に入ると Mann 氏は述べた。START 試験では PSA 値測定と前立腺コア生検の双方を用いたフォローアップが行われているが、英国では PSA 値のみを用いて患者のモニタリングを行う類似の試験が実施されている。また、12月には NCI と米国疾病対策センターが米国国立衛生研

究所最先端科学会議(State-of-the-Science Conference)を主宰することになっており、限局性前立腺癌の管理における監視療法の役割についてのレビュー報告が行われ、この領域での研究をさらに進めていく

うえでの道筋が示される予定である。

--- Carmen Phillips

超低リスク群前立腺癌の定義

ジョンズホプキンス大学の超低リスク群前立腺癌の定義は米国総合がんセンターネットワーク(NCCN)の定義と類似したものである。JCO誌に掲載された本研究における超低リスク群の定義は以下の通りである:

- 臨床病期:T1c(触知できない病変であり、PSA 値異常によって生検の施行が推奨されたもの)
- グリーソンスコア:6 以下
- PSA 密度(PSA 値と前立腺容量の比率):0.15ng/mL 以下
- 癌の生検陽性コア数が 2 本以下で、各コアにおける癌の占拠率が 50%未満

癌研究ハイライト

◆ 米国における HIV 感染者の癌種に変化

HIV 感染者において発症する癌のうち、従来、エイズ関連癌に含まれていなかった癌種の症例数が、1991 年～2005 年に急激に増加した。寄与因子の一つとして、高活性抗レトロウイルス療法(HAART)が 1990 年代半ばに導入され、HIV 感染者の生存期間が大幅に延長したことが挙げられる。これらの治療を受けた HIV 感染者が発癌リスクが高まる年齢に達しつつあり、癌種の症例数も増加する可能性があることを、NCI の疫学・遺伝学部門(DCEG)の Dr. Meredith Shiels 氏らが 4 月 11 日付の National Cancer Institute 誌電子版で報告した。

研究者らは、米国の 15 の癌登録と HIV 登録をリンクさせた現在進行中の HIV/AIDS Cancer Match Study および、全 50 州のエイズ患者数を監視している疾病対策予防センター(CDC)のエイズ登録からデータを収集した。

エイズ患者数は 1991 年の 96,179 人から 2005 年の 413,080 人に増加している一方で、「エイズ指標腫瘍(カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫および子宮頸癌)の推定数は 1991 年～1995 年の 34,587 例から 2001 年～2005 年の 10,325 例へと、ほとんどの年齢群で

低下していることがわかった。(これらの腫瘍のいずれかが診断された時点で HIV 感染者のエイズ患者への進行が確定するため、医師はこれらの癌を「エイズ指標」と呼ぶ)。

一方、HIV 感染被験者のその他の癌の推定数は、1991 年～1995 年の 3,193 例から 2001 年～2005 年の 10,059 例へと、ほぼ 3 倍になった。肛門癌、肝臓癌、肺癌およびホジキンリンパ腫の新たな症例は、増加数の約半分を占めていた。

著者らは、非エイズ指標腫瘍の症例数が増加したことで、HIV 感染者における癌の予防および早期発見にさらに注力することが必要になると提言している。また、癌治療を個々の HIV 患者に合わせて適切に調整するためには、より多くの研究が必要であると述べている。「米国の HIV 感染集団は拡大し、高齢化し続けているため、癌は公衆衛生上の重要な問題を提起するであろう」と、この論文の責任著者である DCEG の Dr. Eric A. Engels 氏は結論している。

◆ 遺伝学研究がメラノーマの新たな手がかりを生む

メラノーマ腫瘍に関する過去最大の遺伝学的調査で、研究者らは未治療の進行メラノーマ患者 14 人の遺伝子配列を解析した。これまで関連づけられていなかったものでメラノーマに関与している可能性のある遺伝子や経路を指摘する結果が、4 月 15 日付の Nature Genetics 誌電子版に発表された。

米国国立ヒトゲノム研究所の Dr. Yarden Samuels 氏は、同一の個人の腫瘍細胞とそれに対応する正常細胞のタンパク質コード遺伝子(別名、エクソン)の配列を解析した。組織標本は、NCI の癌研究センターの外科学部門長であり、本研究の共著者の Dr. Steven Rosenberg 氏により後に治療を受けた患者から採取した。

配列解析により、メラノーマの一因となっている可能性のある 16 個の遺伝子に変化が認められた。このうち、BRAF 遺伝子のみが従来、メラノーマに関連があるとされていた。メラノーマ患者 6 人のそれぞれに、TRRAP と呼ばれる遺伝子に同一の変異が発見されたことは予想外の結果であった。TRRAP は細胞増殖の制御を補助するタンパク質をコードする。同一のアミノ酸の位置で突然変異が繰り返されていることから、TRRAP がメラノーマに関与していることを示唆していると研究者らは述べている。

反復突然変異は、GRIN2A と呼ばれる遺伝子においても発見された(GRIN2A のタンパク質産物はグルタミン酸受容体の一種のサブユニットである)。メラノーマ腫瘍 135 例の大規模解析では、標本の 25 パーセントで GRIN2A が突然変異しており、これまでに同定されたメラノーマの突然変異遺伝子の中で最も頻度の高いものの一つとなった。シグナル伝達経路の解析から、以前に Nature Genetics 誌で報告されたように、グルタミン酸経路がメラノーマに関与している可能性のあることが確認された。

Samuels 氏は、メラノーマの遺伝学的事実を完全に理解するために、さらに多くのゲノム配列を解析する必要があることに言及しつつ、「これは、メラノーマの遺伝的特徴に関して、今までで最も包括的な見解である」と述べている。この解析作業は、遺伝子ファミリーの配列解析などを行った、同グループによる先行研究に基づいて行われる。メラノーマ患者の 1 個体の全ゲノム配列が Wellcome Trust Sanger Institute の研究者らによって昨年初めて報告された。

「われわれは腫瘍から遺伝学的データを効率的に引き出すことができ、解析もできる」と Samuels 氏は言う。「しかし、主な課題はどの突然変異がメラノーマにおいて重要であるかを突き止め、患者治療にその知見を応用することである」。

◆ シグナル伝達分子が乳癌細胞を選択的に死滅させる

正常な乳腺細胞(乳腺上皮細胞、すなわち MEC)が、乳癌細胞を死滅させながらも正常細胞に損傷を与えないシグナル伝達分子を分泌することが、研究者らによって発見された。このシグナル伝達分子はインターロイキン-25(IL-25)として知られ、乳癌細胞の表面にある受容体に結合して細胞死を誘発する。この知見は、4 月 13 日付の Science Translational Medicine 誌で発表された。

ローレンス・バークレイ国立研究所(LBNL)の Dr. Saori Furuta 氏は、3次元(3D)細胞培養システムを使用し、正常な MEC と乳癌細胞の増殖および発生を研究した。3D 培養システムは正常な乳腺組織の構造体を刺激するものであり、LBNL の Dr. Mina Bissell 氏の研究室で開発された。Bissell 氏はカリフォルニア大学アーバイン校の Dr. Wen-Hwa Lee 氏と共同研究

を行っている。

研究者らは、乳癌細胞を死滅させるかその増殖を抑制する、3D 培養によって増殖した正常な乳腺細胞が産生した 6 種類の分子を同定した。6 種類の分子のうち IL-25 が、3D システムで増殖した乳癌細胞に対する細胞死滅(細胞傷害性)作用が最も強力であった。

「IL-25 の細胞傷害活性は細胞表面で受容体 IL-25R を発現する癌細胞に限られていた」と Furuta 氏は言う。追加実験では、IL-25 が自らの受容体に結合する際に、プログラムされた細胞死、すなわちアポトーシスとして知られるプロセスが開始することが明らかになった。生体は通常、不必要な細胞や異常細胞を除去するためにこのプロセスを用いる。

「IL-25 は正常な乳腺組織が自然に産生するため、癌に対する自然な防御機構になり得る」と Furuta 氏は述べている。

1 カ月にわたりマウスに 1 日 1 回 IL-25 を注射したところ、移植したヒトの乳癌細胞によって形成された腫瘍の増殖が劇的に遅くなったが、研究者らが調べた正常な乳腺組織や他の生体組織は影響を受けていなかった。

研究者らはヒトの乳癌生検の 69 標本も分析し、これらの標本の 19 パーセントが IL-25R 陽性であることを発見した。「重要なことは、これらの IL-25R 陽性腫瘍は浸

潤性が高く、患者の臨床転帰不良と関連していたことである」と Furuta 氏は述べる。

「これらのデータは、IL-25/IL-25R というシグナル伝達経路から、(IL-25 受容体を発現する) 進行性乳癌の治療の新たな標的が得られる可能性のあることを示唆している」と本研究著者は結論している。

研究者らは自分たちの知見の特許を取得済みであり、さらなる開発のために製薬企業にこの技術を移管中であると Furuta 氏は説明した。

関連記事:一部の肺癌患者に対する腫瘍検査実施を ASCO が推奨

米国臨床腫瘍学会 (ASCO) は、進行非小細胞肺癌患者に対し、上皮増殖因子受容体 (EGFR) からのシグナル伝達阻害剤投与を一次治療として行なう前に、腫瘍検査を実施し EGFR をコードする遺伝子に変異が認められるか否かを調べることを推奨する、暫定的な臨床的見解 [Provisional Clinical Opinion (PCO)] を示した。4 月 11 日付の PCO によると、検査で変異陰性となった患者には、エルロチニブ (タルセバ) あるいはゲフィチニブ (イレッサ) などの EGFR 阻害剤よりも化学療法のほうがより利益が大きいと考えられるという。

「(EGFR に) 変異がない患者に対し、最初にエルロチニブを投与するのは適切ではない」と、著者の一人であり、NCI の癌研究センターで腫瘍内科学支部長を務める Dr. Giuseppe Giaccone 氏は **声明** で述べた。「このような患者に対しては効果がないばかりか、より有効かもしれない化学療法を行なう機会を逸しているともいえる」。

本 PCO は、医師に指針を与えるためのもので、5 件の第 3 相試験の結果に基づいている。ASCO の要請で、NCI の PDQ (Physician Data Query: 癌に関するデータベース) の成人治療の編集委員会 (Adult Treatment Editorial Board) は、これら 5 件の試験のうち、**IPASS 試験** の結果について、書面による分析を提供した。

スポットライト

■ 創薬に向けた自然の神秘の探求

サンゴ礁という競争の激しい環境に住む繊細なホヤや、固着生活をする海綿動物などの海洋性無脊椎動物は、身を守るための独創的な方法を見つけなければならない。一部の生物種では、有毒化学物質を蓄積することで生命を維持している。NCI-フレデリックにある Natural Products Branch (天然資源支部、NPB) の研究者は、このような海洋生物や他の植物、動物、微生物などから得られる化学物質を創薬目的で利用する方法を探っている。

薬剤開発における天然資源への関心は高まったりすたれたりしが繰り返されてきたが、腫瘍学におけるその

重要性は否定できない、と天然資源支部長 Dr. David Newman 氏は述べた。現在、癌の治療目的で承認された薬剤の半分以上が天然物かそのプロトタイプに由来している。

NCI-フレデリックの研究者らは、天然資源の生理活性のある毒性化合物を探し出し、必要に応じて複雑な分子構造を単純化しつつその効能を維持するようこれらの化合物を加工するのだ、と Newman 氏は説明した。天然資源支部は他の NCI プログラム、学界や製薬業界の共同研究者、天然資源を供給する国の政府などと連携しており、共同研究者と共にどの段階でも

製品開発に参加する。

生物製剤の探索

NCI の Developmental Therapeutics Program (創薬プログラム、DTP)に属する天然資源支部は 50 年以上前から存在している。化合物を収集し、抽出するプロセスは 25 年前にシステム化され、基本的にはそれ以来変わっていない(添付された動画を参照)。

海洋性無脊椎動物、植物、微生物などの生命体が世界中から採集されて NCI 天然資源支部に送られ、ここで NCI-60 パネルのヒト癌細胞株を用いたスクリーニングにより抗癌活性を有する化合物の探索が行われる。DTP にも管理されているこの NCI-60 とは、白血病、黒色腫、肺癌、大腸癌、脳腫瘍、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌などのモデルとなっている 60 の異なるヒト腫瘍細胞株を用いて、合成および天然物のサンプルそれぞれの精査が可能なプロジェクトである。

抽出プロセスの最初の手順は、生命体を粉砕して抽出ラボに送ることで始まる。次に溶媒を加え、2 種類の抽出物を作成する。片方は水溶性の化合物を含み、もう一方は非水溶性の物質を含む。Newman 氏は、さまざまな本を所蔵する図書館のように、どの抽出物にも約 50~100 種類以上の化合物が含まれる可能性がある」と説明した。

「われわれは、どの本がどの標的について述べているのか、またどの本に物語があるのかわかりません」と Newman 氏は述べた。研究室で抽出物を NCI-60 パネルの細胞株でスクリーニングし、そのうち特に有望なものは抗癌作用の有無を調べるために、種々の動物モデルの腫瘍で実験する。

彼らが「当たり」の抽出物を見つけたら、分離を行う研究室に送り、化合物の図書館の中のどの本がその抽出物の生物学的な活性に関与しているかを同定する。研究者は、生理活性ドリブンのクロマトグラフィー (bioactivity-driven chromatography) と呼ばれるプロセスにより、個々の化合物を抽出物から分離する。化合物が純物質の状態になったら、最先端の計測技術で分析し、その化学構造を明らかにする。これには、化合物の大きさや分子量を調べる質量分析法、分子内の原子がどのように結合しているかを明らかにする核磁気共鳴分光法などが含まれる。

天然化合物の複雑性を解明する

天然由来の化合物は非常に複雑な構造をしているこ



海洋性無脊椎動物などの生命体が世界中から採集されてNCIに送られ、同所の研究者は抗癌活性の可能性を示す化合物を探索している。

とが多い。約 10 年前にクロマトグラフィーをベースとする新たな分析技術が登場するまでは、1 つの化合物を分離して同定するまでに 6 か月から 1 年ほどかかることもあった。天然資源の研究はペースが遅いという批判があったと、Newman 氏は説明した。現在、研究者は多くの場合 1、2 週間で答えを得ることができる。さらにこのような進歩によって、今日発見される物質は、より早く治療薬として開発および検証が可能となった。



【動画 Sarah Curry 製作・編集】(日本語字幕版)

もう 1 つの障壁は、創薬プロセスを継続するためにはもととなる十分な資源を発見しなければならないことである。自然界から持続可能な資源の発見が必要であるため、研究者の焦点は海洋性無脊椎動物などの目に見える大きさの生物(マクロオーガニズム)から、研究室で培養可能で、大量の化合物を産生させるよう誘導し持続的な供給源となりうる微生物(マイクロオーガニズム)にシフトしてきた。

「これによって供給の問題は解決しましたが、本当に複雑な化合物の問題にはまだ取り組めていません」と、長年この分野の研究をしているユタ大学薬学部の学部長である Dr. Chris M. Ireland 氏は述べた。

化学者の中には、組合せ化学(コンビナトリアルケミ

トリー)が産業界で軌道に乗り始めた1990年代に、天然物から得られた分子と類似した分子の「図書館」を作るのに、これを利用できると考えた人もいた。研究者は、組合せ化学のおかげで異なっているが構造的に類似する多数の化合物を作り出せるようになった。しかし、これはまだ天然物に見られる構造の複雑性と多様性を示すまでには至っていない。「しかし、組合せ化学がすばらしいところは、活性構造をつかんでそれを加工するところです」とNewman氏は述べた。

「それがまさにハーバード大学と、製薬会社であるエーザイ株式会社がハリコンドリンB(有望な抗癌作用を示した深海の海綿由来の天然化合物)を用いて行ったことなのです」と彼は続けた。

深海の海綿が抗癌剤を産み出した

抗癌剤のエリブリンメシル酸塩(商品名 Halaven)はハリコンドリンBをモデルとしている。エリブリンは、微小管(細胞分裂中の染色体の移動を助ける細胞組織)の重合と分解を阻害する。ビンカ・アルカロイドやタキサンのような抗癌剤も微小管を阻害する。しかし、エリブリンにはチューブリンとの間にユニークな相互作用を有し、初期の動物実験において、エリブリンはその原型となる天然化合物のハリコンドリンBや、広く使用されるパクリタキセルよりも乳癌と肺癌に効果があることがわかった。

ほぼ30年におよぶエリブリンの研究の歴史は、有機合成化学の基礎研究に基づいている。1982年に日本の研究者が最初にハリコンドリンBを分離した時、このような複雑な化合物の合成バージョンを開発する見通しは当時の技術では不可能だとされていた。しかし1987年にハーバード大学、化学および化学生物学学科の研究者である岸義人教授らがこの難題に取り組むことを決意した。

岸氏は、この化合物は、彼らが発見した新たな炭素-炭素結合形成反応の可能性を示すのにふさわしい候補であると考えた。また、ハリコンドリンBは一部のヒト腫瘍のマウスモデルで抗腫瘍活性を示していた。

1992年までに、ハーバード大学のチームはこの複雑な分子の全合成を達成した。「ハリコンドリンBの右半分が、われわれが探し求めていた(抗癌)特性を有することを偶然発見したので、特許の申請をしました」と岸氏は述べた。

岸氏はエーザイの化学者や生物学者と共に研究してハリコンドリンBの合成法を変化させ、最終的にエリブリンの合成法にたどりついた。この過程で彼らは200

以上の誘導体を作り出した。「これまでにない複雑な構造のため、エリブリンの開発をさらに進めることについて、エーザイには内外から懸念がありました」と岸氏は説明した。

一方NCIフレデリックの天然資源支部の研究者は、ハリコンドリンBを産生する海綿から極めて少量採取される物質から、生理活性を有するこの化合物を分離する研究を独自に行っていた。その化合物はのちに初期の前臨床評価で承認された。

1998年にNPBとエーザイは双方の研究成果を統合し、エーザイの2種類の最良の合成化合物と、精製した天然ハリコンドリンBのうちいずれが動物モデルにおいてもっとも良い成績を上げるかを評価した。

「エーザイの1つの化合物が他の2つより優れており、NCIとエーザイは共同研究および開発契約を結び、第1相臨床試験が2001年に始まりました」とNewman氏が詳しく述べた。この有望な試験結果により、エーザイは本格的な臨床開発を始めることとなった。

去年11月にFDAは、2種類以上の化学療法を受けた後期の転移性乳癌患者の治療薬としてエリブリンを承認した。(詳細は2011年3月22日号癌研究ハイライト記事を参照)



NCIのNPBで研究者らは生物学的活性を示す化合物の「図書館」を作るために複雑な抽出プロセスを用いる。

海洋生物由来の薬剤の明るい未来

Newman氏とIreland氏は、ハリコンドリンBの構造が複雑なため、合成化学者は誰もエリブリンを産み出したこの化合物や、さらに言えば(もともとタイヘイヨウイチイの木から開発された)パクリタキセルの創薬を夢見ることなど「まったく想像もつかなかっただろう」と認めている。エリブリンは現在、非小細胞肺癌、前立腺癌、膀胱癌などの固形腫瘍の治療に使用できるかどうか、その可能性を試験中である。

しかしエリブリンは、海洋資源から作られた抗癌剤とし

て承認されたものとしてはまだ2番目である。もう1つはトラベクテジン(商品名:Yondelis)で、2007年にEUによって軟部組織肉腫の治療目的で承認された。「これらの薬剤がほんのここ数年で出てきたという事実は、大きな進歩です」とIreland氏は述べた。「資源としての海洋生命体の未来は明るいでしょう」。

「自然がわれわれにユニークな化学物質を与えてくれるという実感があります」とIreland氏は述べた。「そして現在、われわれには自然が与えてくれた分子を収集し、その構造を最大限に利用して何世紀にも渡って存在する病気の治療薬を作るための手段があります」。

--- Sarah Curry

FDA 最新情報

■ FDA は甲状腺髄様癌治療に新薬を承認

米国食品医薬品局(FDA)は4月6日、バンデタニブ[vandetanib](ザクティマ[Zactima])を切除不能または進行性の甲状腺髄様癌の成人患者に対する治療薬として承認した。これは、甲状腺髄様癌に対する初めての承認薬である。

バンデタニブの有効性は、バンデタニブまたはプラセボによる治療を行った末期甲状腺髄様癌患者311人に対する進行中のランダム化国際臨床試験で示された。プラセボ群の患者と比較して、バンデタニブ群の患者の無病進行期間は長期であった。

時には死に至ることのある不整脈等の重篤な副作用とバンデタニブの使用が関係していたため、バンデタニブはリスク評価・軽減戦略(REMS: Risk

Evaluation and Mitigation Strategy)で承認されている。バンデタニブREMSプログラムを経て認定された医師・薬剤師のみが、バンデタニブの処方・投薬が可能となる。

バンデタニブはMTCの遺伝性変異であるRETなどの複数の細胞表面受容体に対する、低分子阻害剤である。これらの受容体を阻害することにより、癌細胞の増殖と転移を抑制する。

「バンデタニブの承認は、稀で難治性疾患の患者の治療承認に対するFDAの責任を強調した」とFDA抗腫瘍薬製品室ディレクターであるDr. Richard Pazdur氏は述べた。

■ 諮問委員会は稀な膵臓癌の治療に標的薬を推奨

FDA抗腫瘍薬諮問委員会は4月12日の会合で、エベロリムス(アフィニートル[Afinitor])とスニチニブ(スーテント)を進行性膵神経内分泌腫瘍の治療薬として推奨することを可決した。FDAは、必ずしも諮問委員会の提案に従う必要はないが、通常は同委員会の提案を受け入れる。

膵神経内分泌腫瘍はかなり珍しい腫瘍で、米国の年間発症者数は1,000人以下である。他の膵臓癌に比べて膵神経内分泌腫瘍は予後良好の傾向があるが、再発した場合の治療方法はない。

エベロリムスとスニチニブの両剤は、現在、進行性腎

細胞癌の治療薬として承認されている。哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)シグナリング経路阻害剤であるエベロリムスは、免疫抑制を誘発し、細胞増殖と腫瘍血管増殖を弱める作用がある。ランダム化試験の結果により、エベロリムス群の患者はプラセボ群患者と比べて無増悪生存期間が2倍以上(11カ月対4.6カ月)であったことが明らかとなった。

細胞増殖と腫瘍血管形成を阻害する低分子受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるスニチニブの裏づけデータは不明確であった。進行性膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした、スニチニブとプラセボを比較するランダム化臨床試験は中止となり、エベロリムスで示された

有効性より少ないことが明らかとなった。

両剤とも腎不全等の重篤な副作用が生じることが知られている。スニチニブには心不全との関連性もある。

■ FDA は癌発症リスクに関して骨髄腫治療薬の安全性審査を開始

FDA は、**レナリドミド**(レブラミド[Revlimid])を服用した多発性骨髄腫の患者と新たな癌発症リスク増加との関連の可能性を調査するため、複数の臨床試験結果の再検討を行っている、去る 4 月 8 日に発表した。

サリドマイド誘導体であるレナリドミドは、癌細胞死を促進し、免疫細胞活性を刺激し、腫瘍関連血管の発達を阻止すると考えられている。レナリドミドは骨髄異形成症候群の治療薬として承認されており、デキサメタゾンと併用で多発性骨髄腫の治療に用いることができる。

FDA の承認指針に則って治療を受けている患者に対して、FDA はレナリドミドの使用の延期、変更、制限などの勧告を現時点では行っていない。しかし医療従事者や患者に対して、レナリドミド関連の有害事象や副作用を FDA の医薬品安全情報・副作用報告プログラム(MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program)に報告することを推奨している。

安全性の再審査が終了次第、FDA は新たな勧告を発表するとみられる。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 対談【原文】

「インサイド NCI:Dr. Lauren Wood 氏との対談」

NCI ワクチン部門の主任研究員 Dr. Lauren Wood 氏が、免疫システムを利用した最新治療とワクチン開発との密接な関係について語る。また、マイノリティーの人々の臨床試験参加の障壁についても語った。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041911/page4>

◆ クローズアップ【原文】

「癌に関する俗説を正す」

電話による癌情報とサポートを提供している癌情報サービス(CIS)には、癌に関して間違った情報を信じている人々からの相談が寄せられることがある。なかには、癌患者との接触により癌が移るのではないかと心配している人もいう。インターネットの普及により、このような間違った情報が広がりやすくなると同時に、信頼できる情報も見つけやすくなっている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041911/page6>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「胞巣状軟部肉腫に対するセディラニブ投与」

胞巣状軟部肉腫患者に対する第 II 相セディラニブ投与試験
(NCI-09-C-0192)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041911/page7>

◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報【原文】

「リカバリーアクトを通じた中小企業の技術開発支援をウェブサイトで特集」

リカバリーアクトは、癌治療の発展に寄与する技術開発を行う中小企業に資金援助を行い、新技術開発と共同開発を促進させることが狙いの法令である。NCI のウェブサイトでは、この法令により実現した投資の成功例 2 件を特集している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041911/page9>

◆ その他の情報【原文】

「NCI 癌学習ウェブセミナー、4 月 26 日から開始」

開催日時は以下の通り:

4 月 26 日、5 月 17 日、6 月 28 日、7 月 26 日のいずれも 14:00~15:30(米東部夏時間)。

参加は無料だが、事前登録が必要(登録は NCI Cancer Classroom Series [website](#) で)

「低中所得国へ向けて乳癌治療・対策を提言」

「メキシコで細胞遺伝学的試験標準化プログラムを開始」

「若年がん患者のためのウェブラジオ番組、臨床試験に関するうわさに迫る」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041911/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>

『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 4 月 19 日号

監修者名 (記事順)

榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部附属病院)

辻村 信一 (獣医学・農学/メディカルライター)

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

橋本 仁 (獣医学)

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/日本・多国籍臨床試験機構 JMTO)

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