



NCI キャンサーブレティン2011年7月12日号 (Volume 8 / Number 14) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for July 12, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/071211>

■特集記事

「米国の大腸癌による死亡率は低下し続けているが、地域差がある」

■癌研究ハイライト

- ・抗 EGFR 分子標的薬は特定の肺癌患者に有効
- ・臨床に関連する癌の家族歴は時とともに変化する
- ・肺癌の研究により CT スキャンのばらつきが判明
- ・Cdk1 タンパクの阻害により PARP 阻害剤が奏効する腫瘍が増える
- ・遺伝子変異は癌細胞におけるテロメアの変化に関連

■スポットライト

「癌を対象とした全ゲノム塩基配列決定技術が臨床現場に登場」

■FDA 最新情報

「乳癌に対するベバシズマブの承認取り消しを諮問委員会が勧告」

■メディケア・メディケイドセンター(CMS)情報

「前立腺癌患者に対するプロベンジ治療、メディケアの保険適応範囲内に」

■～その他の記事タイトルと要約(原文)～

ゲストコメント

注目の臨床試験

分野のトピック

米政府議会情報

その他の情報

特集記事

■ 米国の大腸癌による死亡率は低下し続けているが、地域差がある

新たな2件の研究結果によると、米国における大腸癌による死亡率は下がり続けており、この傾向は20年以上前から続いている。しかし死亡率低下には地域的格差があり、北東部の低下率は、他の地域、特に南東部の多くの州に比べてはるかに大きい。

これら研究は疫学的性質を持つものであるため直接的な因果関係を示すことはできないが、全国の死亡率低下傾向に寄与したのは主に大腸癌の検診受診率の大幅な改善であるということでは両研究の著者らの意見が一致した。喫煙率の低下や治療の進歩などの他の因子も関与しているとも述べられている。

癌検診受診率と治療に影響を及ぼすことが立証されている社会経済的格差は、癌死亡率の地域的な相違の説明に役立つだろうと一部の研究者は述べた。

「それが重要なポイントです」と研究の一方を率いたアメリカ癌協会(ACS)のDr. Ahmedin Jemal氏は述べている。「貧困は検診や治療を受ける機会だけでなく、喫煙、肥満といった大腸癌の既知の危険因子の蔓延とも関連があるのです」。

格差が地理的な相違に拍車をかける

7月5日付疾病率死亡率週刊報告(Morbidity and Mortality Weekly Report)電子版で発表された1つ目の研究で、米国疾病管理予防センター(CDC)の研究者らは、年齢で補正した大腸癌死亡率が2003年から2007年までの間に年3%低下したことを明らかにした。10万人あたり19人だった死亡率が、16.7人に低下し、約3万2千の死亡者数減少という差異をもたらした。CDCの報告によれば、この間に大腸癌の発生率も低下し、2003年に10万人あたり52.3人であったが、2007年には45.5人となった。

同機関の‘行動危険因子サーベイランスシステム(Behavioral Risk Factor Surveillance System)’電話調査のデータを用いたCDCの研究では、一般に受け入れられている臨床指針に従って大腸癌検診を受けた人の割合は、2002年の52.3%から2010年の65.4%と、全国的には上昇したことが示された。

「検診普及率が最も高いいくつかの州」では死亡率がよ

り大きく低下したとDr. Lisa Richardson氏らは記した。

7月7日付Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention(CEBP)で報告された2つ目の研究で、Jemal氏らは大腸癌死亡率に大きな地域格差があることを確認した。マサチューセッツ、ロードアイランド、ニューヨークという北東部の州では、1990~1994年と2003~2007年の間に死亡率が33%以上低下した(アラスカ州でも同様)。しかし、多くの南部の州、特にアパラチア山脈沿いでは、死亡率の低下はずっと小さい。ミシシッピ州では1990年初期から2000年なかばの間に死亡率はほとんど変化しなかった(ワイオミング州でも同様)。

大腸癌の全死亡率低下は歓迎すべきニュースであるとオハイオ州立大学研究財団総合がんセンターの癌保健格差の主任研究者Dr. Electra Paskett氏は述べた。しかし、アパラチア山脈沿いで死亡率が高くなっているのは驚くべきことではないと続けた。オハイオ州の彼女の研究グループはその問題をこししばらく研究しており、検診受診率を上げる方法を調査中である。(このページの最後にある囲み参照)

「大腸癌を早期に発見し、治療を受けてもらうーこれが死亡率に影響を及ぼすのです」と彼女は述べた。

検診の受診について言えば、社会経済的格差の影響は無視できないとJemal氏らは強調し、「南部の州には、貧困で保険に加入していない大集団があり、そのような人々の間では検診を受ける割合が低い」と述べた。

社会経済的地位の低さ、教育水準の低さ、健康保険の未加入が、人々が検診を受けるかどうか、また診断後に適切な経過観察や治療を受けるかどうかに影響を及ぼしているとJemal氏はインタビューで語った。

たとえば、S状結腸鏡検査による大腸癌検診を受けたPLCO(前立腺癌・肺癌・大腸癌・卵巣癌)スクリーニング試験の参加者のうち、黒人参加者では指定された大腸内視鏡検査を受けなかった割合が白人参加者より相当高いことがNCI研究者による2010年の報告で示された。試験参加者の社会経済的地位は不明だが、黒人参加者のほうが白人参加者より教育水準が低かった。教育水準の低さは社会経済的地位の低さと相関関係があることが多い。

NCI の癌制御・人口学部門(DCCPS)の Dr. Paul Doria-Rose 氏は、格差の主な原因については研究の著者らと同意見であった。「この点では大腸癌における格差ははっきり存在するといえます。現在認められる地域差はこのような格差を反映していると思います」と彼は述べた。

検診受診率の改善

多くの研究班がさまざまな癌の検診受診率を高める方法を研究しており、特に癌の発生率と死亡率に差があり、医療が受けられないなどの障壁が存在する集団を対象に研究を進めている。

Affordable Care Act(医療費負担適正化法)の成立で大きな前進がみられ、2011年1月時点より、メディケア公的保険受給者と2010年9月23日以降開始の新たな健康保険制度の加入者は特定の推奨される検診の受診が義務づけられている。大腸癌と乳癌の検診も対象であり、無料で検診を受けられる。

さらに DCCPS 委員は、PROSPR と呼ばれる **Population-Based Research Optimizing Screening through Personalized Regimens** (個人に合わせた内容・方法によって検診を最適化する集団ベースの研究)への新たな取り組みにおいて適用の検討をこのほど終えた。NCIはこの取り組みに対して資金提供を行っている。この取り組みはすでに確立した効果的な検査法のあるすべての癌について検診プロセスの改善をめざしている。

この取り組みのねらいは「すべての検診プロセスに対して総合的にアプローチし、弱点はどこにあるかを探り、改善方法を見つけること」であると Doria-Rose 氏は説明した。「多くの場合、効果のある検診方法があります。今がより多くの人に適切な検診を受けてもらう最大のチャンスです」。

— Carmen Phillips

【右上地図表題・上】

州別の大腸癌による死亡率、1990~1994年

【右上地図表題・下】

州別の大腸癌による死亡率、2003~2007年

【地図キャプション】

米国癌学会(AACR)の許可により転載: D Naishadham et al., 米国における大腸癌死亡率の州格差, *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev*, 2011, 20(7); 1296-302

[画像原文参照]

なぜ大腸癌死亡率は下がっているのか？

数年前、NCIの癌介入および調査モデルネットワーク(Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network: CISNET)から支援を受けた研究班が、米国での大腸癌死亡率に対してさまざまな因子が及ぼす影響を推測するコンピューターモデルを開発した。

それによると、大腸癌死亡率低下の約半分は検診の増加によるもので、喫煙などの危険因子の減少によるものが3分の1強、治療の向上によるものはこれよりも少ない12%であると推測された。

地域社会に合わせた介入

Electra Paskett氏は、オハイオ州のアパラチア地方にある地域社会連合のいくつかと協力し、大腸癌死亡率が高いこの地域に、検診を増やすことで死亡率を低下させようという研究を主導している。

地域社会のリーダーたちからの意見に基づき、この研究では主要な介入にきわめてローテクなツールを用いている。「リーダーたちは、ここではインターネットやスマートフォンのようなしやれたものではうまくいかないと言うのです。彼らによれば、屋外広告が一番だそうです」とPaskett氏は説明した。

いくつかの郡では屋外広告を用いて検診を受けることの重要性を訴え、「対照群」となる郡では屋外広告で果物や野菜をもっと食べるように勧めている。電話調査が予定されており、50歳以上の人々が検診が必要であることを知っているか、より多くの人々が検診を受けているかなどが調査される。Paskett氏と研究チームは、地域社会のグループと協力し、検診を受けた人がその後適切な医療を受ける手助けも行っている。

検診への認識を高め、受診する人を増やすための介入は、対象とする地域社会に合わせたものでなければならず、Paskett氏は強調した。「ニューヨーク市では効果がある手法がオハイオの農村部でうまくいくとは限らないのです」。

癌研究ハイライト

◆ 抗 EGFR 分子標的薬は特定の肺癌患者に有効

EGFR 遺伝子に特異的な変異を有する進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者では、化学療法単独よりも**エルロチニブ** (タルセバ) を用いる治療により無増悪生存期間が延長した。この結果は、先週 2011 年度世界肺癌会議 (アムステルダム) で発表された**第 3 相臨床試験**によるものである。

174 人が登録した EURTAC 試験は、中間解析により**無増悪生存期間**の延長が初期目標に達したことが明らかになり、独立データ監視委員会による勧告に基づき 1 月に終了した。

他の臨床試験においても、EGFR に変異がある癌患者では、チロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブや**ゲフィチニブ** (イレッサ) などの抗 EGFR 分子標的薬による治療を受けた方が予後が良好であった。これらの試験はアジア人のみを対象としていた。また EGFR に変異を有する癌患者に限定した試験は現在まで OPTIMAL という試験だけであった。EURTAC 試験は西洋諸国 (主にヨーロッパ) で EGFR に変異を持つ進行 NSCLC 患者を登録した初の試験であると、試験統括医師で、Center François Baclesse (フランス) の Dr. Radj Gervais 氏は説明した。

病勢が進行するまでの初期治療として、患者はエルロ

チニブによる治療またはプラチナ製剤を含む化学療法のいずれかにランダムに割り付けられた。無増悪生存期間**中央値**は、エルロチニブで治療された患者では 9.7 カ月、化学療法単独で治療された患者では 5.2 カ月であった。**奏効率**もエルロチニブで治療された患者で非常に高く、58% に腫瘍縮小を認めたのに対し、化学療法を受けた患者ではわずか 15% であった。

全生存期間はエルロチニブで治療された患者の方がわずかに長かったが、統計的に有意な延長ではなかった。初回治療として化学療法を受けた患者では、病勢が増悪すれば現行の治療法に沿ってエルロチニブに切り替えられるため、全生存期間の延長は認められないかもしれないと、Gervais 氏は記者会見で説明した。

このように、エルロチニブによる治療に切り替えられるため、「生存期間の延長を示すことは難しいでしょう」と、同会見でテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの肺癌研究部の主任研究者である Dr. Roy Herbst 氏も同意した。

年末までにアステラス製薬が、EGFR 変異のある NSCLC 患者の初回治療としてエルロチニブの承認申請を FDA に提出すると期待されている。Roche 社は EURTAC 試験に資金助成を行った。

◆ 臨床に関連する癌の家族歴は時とともに変化

特に大腸癌や乳癌では、患者が 30 歳から 50 歳の時期に家族の中にも癌患者が見つかり、臨床的に重要な癌の家族歴が大きく変化することを、新しい研究が示している。この研究は、正確で最新の家族歴を把握することの重要性を強調している。

この知見は、個人の癌の病歴や家族歴を国家的に登録する研究情報機関である Cancer Genetics Network (CGN: 癌遺伝学ネットワーク) の研究者らによって、JAMA 誌 7 月 12 日号で報告された。CGN は NCI が出資するプロジェクトで、マサチューセッツ総合病院とハーバード大学の Dr. Dianne Finkelstein 氏が率いている。

「われわれが知りたかったのは、癌の家族歴の変化によって、標準ガイドラインで推奨される検診スケジュールや検査がどれくらい影響されるかということである」と、この論文の統括著者でありベイラー医科大学の Dr. Sharon Plon 氏は述べた。

研究者らは、CGN に登録された 11,129 人において、大腸癌、乳癌、前立腺癌の家族歴データを調査した。家族歴はこれら 3 つ癌のいずれでも重要なリスク予測因子である。CGN の研究者らは登録者の新しい家族歴やその他の情報について毎年アンケート調査を行い、10 年間追跡している。

CGN の研究者は、参加者が登録時に提出した家族歴

を用いて、各人の出生から CGN への登録までの家族歴の変化率を後ろ向きに判定した。また、CGN への登録から最近のアンケート調査までの家族歴の変化も前向きに調べた。

CGN の研究者が特に探索したのは、米国癌協会 (ACS) の現行のガイドラインに基づき検診がより早期または集中的になるような家族歴の変化であった。ACS ガイドラインは高リスクと考えられる個人に対して、大腸癌ではより早期に頻回の検診を、乳癌では毎年の核磁気共鳴画像法 (MRI) による乳房検査の追加を推奨している。

この分析により、参加者の臨床に関連のある家族歴が、

特に大腸癌や乳癌では 30 歳から 50 歳の間に大きく変化することが明らかとなった。この 2 つの癌の高リスク者向け検診が推奨される人の割合は、30 歳から 50 歳の間に 1.5~3 倍増加した。

「この研究の結果は、医療者が患者にどれほどの頻度で最新の家族歴を聴取すべきかの指針となりえる」と Finkelstein 氏は述べ、「家族が新たに癌と診断された場合、定期健康診断 (毎年) で医師に伝えることが重要である」とつけ加えた。さらに患者は「近親者のうち誰が癌に罹患しているのか、癌が発生した部位や臓器はどこか、最初に癌と診断されたのは何歳かを知っているべき」と強調した。

◆ 肺癌の研究により CT スキャンのばらつきが判明

医師や研究者は患者の腫瘍の大きさを測定したり、臨床試験において新規治療法の効果を判定する際に、コンピュータ断層撮影法 (CT) などの画像装置を用いている。これらの目的に対する CT の使用について評価するため、研究者らは同一患者を数分間隔で撮影した 2 つの CT 画像を使って腫瘍径の読影結果を比較した。2 回撮影された画像でそれぞれの腫瘍径が異なる場合が多いことを放射線科医が明らかにしたが、もしこれが本当なら臨床的に重要なことである。

7 月 5 日付 Journal of Clinical Oncology (JCO) 誌電子版で掲載されたこの知見の報告書では、腫瘍径の 10% 未満の縮小は、撮影プロセスに付随するばらつきによる変化と区別できない可能性があるとして述べられている。スローンケタリング記念がんセンター (MSKCC) の Dr. Gregory Riely 氏がこの研究を率いた。

CT 撮影を繰り返すと多くの非生物学的要素により腫瘍径に明らかな変化が生じることは、放射線医の間では知られていた。今回の研究はこの影響を初めて定量化

したものである。

研究者らは、非小細胞肺癌患者 30 人を 15 分以内に 2 回、同じ CT 装置を用いて撮影した。次に、撮影間隔を知らない 3 人の放射線医が画像を読影した。繰り返された撮影の多くで、腫瘍径の 2mm 以上の変化が報告された。

臨床試験において、薬剤の効果の証拠として腫瘍径のわずかな変化が報告されることが多くなってきていると本研究の著者らは述べた。しかし、この程度の変化は単に撮影のばらつきの結果である可能性があるとして著者らは指摘する。そのため、臨床試験でこのような変化のみを効果のマーカーにすべきではないと、著者らは述べた。

CT の性能特性に関する前例のない今回の研究は、「今後の薬剤開発に重要な影響を与えるであろう」とシカゴ大学の Dr. Michael Maitland 氏らは付随論説で指摘した。

◆ Cdk1 タンパクの阻害により PARP 阻害剤が奏効する腫瘍が増える

BRCA 遺伝子変異のない癌細胞において、DNA 修復を傷害する潜在的な方法を研究者らが発見した。この方法により、PARP (ポリ ADP リボースポリメラーゼ) 阻害剤治療に対する癌細胞の感受性が高められる。ダナファーマー癌研究所およびハーバード大学医学部

の Dr. Geoffrey Shapiro 氏が主導したこの研究の結果は、6 月 26 日付 Nature Medicine 誌電子版に発表された。

BRCA 変異のある癌細胞は PARP 阻害剤の治療に反

応する。なぜなら、この癌細胞は DNA 修復経路に欠損があり、PARP が関与する DNA 修復経路が利用できない場合、致命的になるためである。研究者らは、Cdk1 と呼ばれるタンパクの活性を阻害すると、BRCA 変異のない癌細胞でも同様の効果を生むという仮説を立てた。Cdk1 は DNA 修復において正常な BRCA1 タンパクの機能を調節し、細胞周期の制御に役立っている。

仮説を検証するため、研究者らは RNA 干渉または Cdk1 活性阻害剤を用いて、BRCA 変異のない複数の癌細胞株の Cdk1 の働きを阻害した。

Cdk1 の機能を阻害し、DNA 損傷を引き起こすガンマ線を癌細胞に照射すると、PARP が関与する DNA 修復経路の阻害を代償する修復機構の形成が 70～80%低下することが観察された。

RNA 干渉を用いて BRCA 変異のない 2 つの異なる

癌細胞株の Cdk1 活性を阻害すると、正常な Cdk1 活性を持つ同じ癌細胞株と比較して、癌細胞の PARP 阻害剤への感受性が 100～200 倍高まった。薬剤を用いて Cdk1 機能を阻害しても同様の結果が得られた。

遺伝子操作マウス内で増殖させた BRCA 変異のない肺腫瘍において、Cdk1 活性阻害剤と PARP 阻害剤を 3 週間併用投与したところ、13 匹のマウスのうち 9 匹で、持続的な腫瘍の縮小が認められた。2 匹のマウスでは、さらなる腫瘍の増殖がなく、治療後 15 週間生存した。この薬剤の併用による正常組織や臓器の損傷は観察されなかった。

著者らは、この薬剤の併用を早期の臨床試験で検証すべきであると提案した。「臨床試験で検討予定の Cdk1 阻害剤と PARP 阻害剤の投与が、正常組織を害することなく効果を示すことを希望している」と Shapiro 氏は説明した。

◆ 遺伝子変異は癌細胞におけるテロメアの変化に関連

最も多い高悪性度の脳腫瘍である多形性膠芽腫 (GBM) を含む複数の癌において、ある 2 種類の遺伝子変異と高度のテロメア異常との間の関連性が確認された。検査した何百もの腫瘍の中で、ある 2 つの遺伝子のどちらかに変異のある腫瘍は、同時にテロメア異常も有していた。Sol Goldman 膵臓癌研究センターと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研究者らが 6 月 30 日付 Science 誌電子版で報告した。

研究者らは現在、この遺伝子変異がテロメアおよび癌の変化に直接関与しているかを調査しており、これは臨床的な意義をもつかも知れない。この研究は、ホプキンスの研究者らによって行なわれた膵臓癌の一種、膵神経内分泌腫瘍 (PNET) の近年の遺伝子解析に基づいて実施された。先行研究では、DNA パッケージングに関与している 2 つの遺伝子 (DAXX と ATRX) のうちの 1 つで高頻度の変異が見られた。

これらの遺伝子にコードされるタンパクは、染色体構造を修飾し、テロメアで活性を示す。新しい研究では、これらの遺伝子を不活性化することにより、癌細胞がテロメアを伸長し、生存を確実にするという仮説を立てた。通常、テロメアの DNA は、細胞が生存不能になるまで細胞分裂する度に徐々に短縮する。

「DAXX または ATRX が変異した癌細胞では、このような自然に生じるテロメア DNA の短縮が起こらなくなり、無制限に分裂を続けることが可能になっているともられる」と、キンメルがんセンターの分子病理学者で、本研究の統括著者である Dr. Alan Meeker 氏は述べた。「この仮説は、実験室レベルの厳密な機能解析を通して検証する必要がある」。

同氏らは 400 以上の腫瘍を解析したが、ATRX 遺伝子に変異があった全てのサンプルで、テロメア異常が認められた。(DAXX 変異は PNET サンプル以外では見つからなかった)。特に小児と成人における GBM など中枢神経系腫瘍を含む特定の癌種で、この関連性が比較的多く認められた。

「DAXX または ATRX の遺伝子変異と、テロメア異常の間には完全な相関関係があった」と Meeker 氏は述べた。「これには、本当に興奮した。生物学的研究では、完全な相関関係は滅多に見られるものではない」。テロメア異常の生成に関与するメカニズムを理解することで、癌の新しい治療標的が明らかになるかもしれないとつけ加えた。

■ 癌を対象とした全ゲノム塩基配列決定技術が臨床の現場に登場

2003年のヒトゲノム・プロジェクトの完了後、NIHは3カ所の大規模なシーケンシングセンターへの資金助成を継続し、遺伝子の塩基配列決定技術（以下、シーケンシング）のヒトの疾患研究への応用を模索した。その3機関とは、ベイラー医科大学ヒトゲノム・シーケンシングセンター、ハーバード大学とMITのブロード研究所、およびセントルイスのワシントン大学ゲノム研究所である。本記事では、ワシントン大学ゲノム研究所の研究者らが、癌医療における全ゲノムシーケンシングの将来展望について見解を語った。

ヒトゲノム・プロジェクトは1990年に開始して2003年に公式に完了し、ヒトの全ゲノムの最初の大まかな塩基配列（以下、ドラフト配列）決定に10年を要した。

ワシントン大学ゲノム研究所の副所長で、技術開発部長でもあるDr. Elaine Mardis氏によると、現在ではヒトの全ゲノムのドラフト配列は約10日で生成が可能ということである。

研究者らは10年もかけずに技術の「完全な飛躍的進歩」を成し遂げた、とMardis氏は続ける。この飛躍的進歩により、癌に対する臨床現場での日常的な意思決定に全ゲノムシーケンシングを用いるという概念が、SF的な空論から現実になろうとしている。この概念の目標は、個々の患者に個別化されたより良い治療法を提供し、最終的には予後を改善することである。

飛躍的進歩とその将来

ヒトゲノム・プロジェクトでは**サンガー法**と呼ばれるシーケンシング法が用いられたが、これは非常に手間のかかる方法である。サンガー法では、2本鎖DNAを1本鎖DNA、すなわち鋳型DNAに分離し、「プライマー」と呼ばれる短い1本鎖のDNA断片と混合する。プライマーは鋳型DNAの相補的配列に結合する。DNAポリメラーゼと呼ばれる酵素と、放射性物質で標識した遺伝コードの4種のヌクレオチド、すなわちチミン(T)、シトシン(C)、グアニン(G)、アデニン(A)を用いて、鋳型DNAの塩基配列に基づいてヌクレオチドを1個ずつ結合させてプライマーを伸長させる。この過

程により、標識されたプライマーの伸長産物が多数生成されるが、これらはヌクレオチド1個ずつ長さ異なる。

次に、ゲル電気泳動と呼ばれる方法を用いて、標識したDNA産物を長さに基づいて分離する。T、C、G、Aで終わる産物をゲルの別々のレーンで泳動させると、ゲルの中で短い分子は長い分子よりも遠くまで移動する。産物の最終的な順序を用いて、鋳型DNAの塩基配列を再構成または解読できる（原文・上段の画像参照）。ヒトゲノム・プロジェクトの後期には蛍光色素が用いられて、ゲル電気泳動過程が若干簡便化されたが、全ゲノムのシーケンシングが完了するまでの所要時間は実質的には短縮されなかった。

しかし、2005年初め、ゲル電気泳動段階を必要としないシーケンシング技術が登場した。この新技術では、プライマーから伸長するDNA配列にヌクレオチドが付加するときに化学反応が起こり、遺伝コードの4個の各ヌクレオチドに固有の周波数の光が放出される。これらの光のパルスを機械的に記録し、塩基配列を即時に読み取ることができる。このプロセスは「次世代シーケンシング」と呼ばれることがあるが、Mardis氏は、新技術の能力を強調する「大規模並列シーケンシング」という名称の方を好んでいる。

「大規模並列シーケンシングでは、配列決定反応とその検出が厳密な方法で行われます」とMardis氏は説明する。「これにより、ゲル電気泳動による分離過程が完全に必要でなくなるだけでなく、数十万個、数百万個もの反応のそれぞれを同時に調べることができま

す」。

大規模並列シーケンシングによって可能となる解析力の飛躍的進歩は計り知れない。ゲノム研究所のDr. Cherilynn Shadding氏は地理的な例えを好んで用いる。ワシントン大学の2部屋にある次世代シーケンシング装置（以下、シーケンサー）と同等の能力を得るには、セントラルパーク20個分の広さに敷き詰めた数のサンガー法のシーケンシング装置が必要となる、と見学者に話している。

概念実証から実際の臨床問題へ

2001年に解析中のヒトゲノムのドラフト配列が発表された後、ゲノム研究所所長の Dr. Richard Wilson 氏は次のように説明した。「参考ゲノム塩基配列とわれわれの開発した各種の技術を利用できるようにして、疾患の原因となるゲノム領域を調べるべきだと考えました。選択する疾患に事欠かないことは明らかですが、最も影響の大きい疾患を研究しようとし、それが癌であると判断しました」。

ワシントン大学医学部とスローンケタリング記念がんセンターの初期の共同研究で、Wilson 氏らは、急性骨髄性白血病(AML)および非小細胞肺癌を対象として候補遺伝子の変異を探索する試験的プロジェクトに着手したが、全ゲノムの解析は行われなかった。肺癌の研究では若干の新情報(特定の EGFR 遺伝子変異があると、薬剤エルロチニブおよびゲフィチニブに対する癌の感受性が高まるという事実など)が得られたが、AMLに関するゲノム領域を調べたときには「実質的に何も新しい発見はなかった」と Wilson 氏は語った。

「2005年、これらの各種次世代シーケンシング技術が登場し、癌の遺伝学的研究の正攻法は、候補遺伝子をリスト化し、これらに集中する方法ではなく、各患者の腫瘍組織と正常組織の両方を用いて全ゲノムのシーケンシングを行いすべての変異を見出す方法であると判断しました」と Wilson 氏は続けた。

2008年、ワシントン大学の研究者らは、1人のAML患者のゲノムを用いてシーケンシングした**最初の癌のゲノム解析による知見**を発表した。**この研究の追加実験**で、DNMT3Aという遺伝子において見つかった新たな変異の1つが、再発リスクの高いAML患者の特定に役立つ可能性があることが明らかになった。2009年に同チームは別のAML患者で**2つ目の全ゲノムシーケンシング**を行い、2010年には浸潤性乳癌の女性患者で**最初のゲノムシーケンシング**を行った。

1回の全ゲノムシーケンシングの費用はこの3年間で急速に減少した。2008年のAMLの研究は1500万ドルを超える費用がかかった。そのうち腫瘍ゲノムと正常ゲノムの比較に必要なバイオインフォマティクスの開発だけで、50万ドルを超える費用を要した。それは、「史上初のことであったため」であり、現在では、同様のシーケンシングの費用はわずか1万ドルであると Mardis 氏は言う。

この費用低減に加えて分析速度が向上し続けたことにより、研究者らを、概念実証を目的とした研究から、まれな遺伝子変異の治療に対する反応や予後に与える影響を解明する、より大規模なプロジェクトへと移行

させている。ワシントン大学の研究者らは、癌ゲノムイニシアチブで、患者150人の腫瘍ゲノムと正常ゲノムの完全シーケンシングを行った。

これらの患者のうち50人から得られた結果が今年の米国癌学会総会で発表された。アロマターゼ阻害薬に反応した腫瘍を有する女性患者と、同治療に抵抗性を示した腫瘍を有する女性患者で、遺伝的変異が比較された。治療開始前に治療抵抗性を特定する遺伝的な手掛かりについて結果を解析中である。

聖ジュード小児研究病院と共同の**別のプロジェクト**では、治療の新たな遺伝的標的の発見を目標に、小児癌患者600人以上のゲノムシーケンシングを行っている。

未来は今

これらの研究は、将来の臨床試験における検査に関して問題提起することになるであろう。癌を対象とした全ゲノムシーケンシングに関して将来的に問題となるのは、各患者の治療決定に影響を与える可能性があるということであるが、これは何十年も先の将来ではなく、現在の課題である。

今年5月、ワシントン大学の研究者らは、特定の標的療法に良好な反応を示す稀な亜種のAML女性患者の治療指針決定に全ゲノムシーケンシングを用い、より侵襲性の高い幹細胞移植を回避した**症例報告**を発表した。この女性の症例では、全ゲノムシーケンシングを通じてのみこの疾患の亜種を確実に識別することが可能であった。

全ゲノムシーケンシングを行えば、従来のAML診断に使用される病理学的・細胞遺伝学的技術と同じ費用と期間で、臨床的な意思決定に重要な情報が得られることが分析結果から明らかになった、と Mardis 氏は説明した。

「現在、細胞遺伝学や限られた分子的検査を用いて、AML患者の予後情報を得ますが、現行の検査では全患者のリスクを正確に分類することはできません。さらに、現在あるすべての検査を実施するには患者1人当たり最大10,000ドルの費用がかかり、新たな予後遺伝子が発見されると、その費用はさらに増加するでしょう」とゲノム研究所の副部長の Dr. Timothy Ley 氏は言う。

治療計画改善のため、Ley 氏らはサイトマン癌センターに通院している中等度のリスクのAML患者全員を対象として今年末から全ゲノムシーケンシングを開始

することを計画している。これらの患者は、従来の診断技術のみでは、化学療法とより高侵襲性の幹細胞移植のいずれかの治療法に振り分けることは困難である。

「200人以上のAML患者のエキソン(タンパク質をコードする遺伝子を含むゲノム領域)または全ゲノムのシーケンシングがすでに終了しており、年末までにはどの変異が予後に対して重要であるかに関してもっと多くのことがわかるでしょう」とLey氏は説明する。「シーケンシングをする患者全員を追跡し、シーケンシングデータに基づく治療決定が生存率上昇に結びつくかを明らかにします」。

癌を対象に全ゲノムを調べる上での主な問題点は、これまでに発見された多くの変異が、同じ型の癌患者で共通していないことや、機能が不明なゲノム領域にあることである。

Wilson氏は次のように考える。現在までに明らかになった癌の遺伝的多様性は「われわれを意気消沈させるどころか、実際には研究に邁進させます。われわれ自ら研究対象に決めた癌という病気は、決して容易な疾患ではないということを再認識しています」とWilson氏は述べた。「容易に解明できるのであれば、全ゲノムシーケンシングは必要ではないでしょう」。

— Sharon Reynolds

【上段画像下キャプション訳】

遺伝子の4個のヌクレオチドの頻度を示すDNAシーケンシング用ゲル電気泳動(画像提供: John Schmidt氏)

[画像原文参照]

【中段画像下キャプション訳】

キャプション: 次世代DNAシーケンサーの横に立つ、ワシントン大学ゲノム研究所(セントルイス)副所長、Elaine Mardis氏(写真提供: ワシントン大学)。

[画像原文参照]

【下段画像下キャプション訳】

キャプション: Timothy Ley氏(左)とRichard Wilson氏は癌ゲノムシーケンシング分野における先導的存在である(写真提供: セントルイス、ワシントン大学 Robert Boston氏)。

[画像原文参照]

FDA 最新情報

■ 乳癌に対するベバシズマブの承認取り消しを諮問委員会が勧告

米国食品医薬品局(FDA)の諮問機関である専門家委員会は、転移性乳癌治療に対する**ベバシズマブ**(アバスタチン)の迅速承認を取り消す勧告を全会一致で採択した。FDA局長のDr. Margaret A. Hamburg氏は、パブリックコメントの募集期間終了後に、委員会の勧告を実施するかどうかの最終決定を下すことになる。(パブリックコメントは、電子形式または書面にて7月28日までRegulations.govで受け付ける。)

6月29日、FDA医薬品評価研究センターの抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC)は承認取り消しの勧告を提言した。3回の投票を経て、ODACとFDAは、HER2陰性転移性乳癌の一次治療として化学療法との併用でのベバシズマブ使用をこれ以上承認すべきでないとい

うことで合意した。

2008年2月、FDAは1件の第3相臨床試験結果に基づいてこの適応を**迅速承認した**。ただし、迅速承認では検証のための追加試験で肯定的な結果が得られることが条件である。2010年7月、2件の追加試験の結果を精査した上で、ODACはベバシズマブの転移性乳癌への適応に反対する勧告を12対1で可決した。(「FDA諮問委員会は、転移性乳癌に対する**ベバシズマブの使用を推奨しない**」を参照。)

ベバシズマブの製造元である、Roche社傘下のGenentech社には公聴会が認められた。メリーランド州シルバースプリングで2日間にわたって開催され

た公聴会では、同社の代表に加えて、患者、乳癌患者やアドボケートらが公述を行った。

ODAC の 3 回の投票のうち最初の投票では、進行中の複数の試験が患者に対するペバシズマブの臨床的有用性を実証していないことについて、6 対 0 で ODAC 委員と FDA 当局者の意見が一致した。また、現在有効とされるエビデンスではこの適応でのペバシズマブの安全性が示されていない、すなわち、乳癌患者のリスクのほうが利益を上回っていることでも意見が一致した。(化学療法との併用でペバシズマブを投与される癌患者では、**死に至る可能性のある重大な副作用のリスクが増大する。**)

最後に ODAC は、スポンサーである Genentech 社が臨床的有用性の検証を目的とした別の試験を実施する間、転移性乳癌へのペバシズマブの継続的な承認に反対する勧告を行った。

ペバシズマブは、進行した大腸癌、肺癌、腎臓癌、脳腫瘍など他の癌腫の治療には承認されている。FDA 局長の決定が下るまで、依然としてペバシズマブは**パクリタキセル**との併用で HER2 陰性転移性乳癌女性に適応のある承認薬である。

追加情報: [アバスタチンについての Q&A](#)

メディケア・メディケイドセンター(CMS)情報

■ 前立腺癌患者に対するプロベンジ治療、メディケアの保険適応範囲内に

メディケア・メディケイドサービスセンター(CMS)は、前立腺癌に対する自己由来細胞免疫療法である **sipuleucel-T**[シプロイセル T](市販名:プロベンジ [Provenge])にかかる費用を、メディケア受給者へ補填すると発表した。6 月 30 日に発表された**医療保険給付金の決定(National Coverage Determination; NCD)**文書で、CMS は米国食品医薬品局(FDA)が承認した適応において、シプロイセル T による治療の有効性は十分に裏付けられているとする旨を表明した。FDA の承認した適応とは、疾患による症状がほとんどないか皆無である転移性前立腺癌男性患者への治療である。

シプロイセル T は、IMPACT 試験と呼ばれる第 3 相臨床試験の結果に基づいて、2010 年 4 月 **FDA に承認された**。患者自身の白血球から調整した細胞を用いた治療により、転移性のホルモン不応性前立腺癌患者男性の全生存期間の中央値を、プラセボ投与の対照群よりも 4.1 カ月延長させることが本試験で示された。また、シプロイセル T による重篤な副作用はほとんど認められなかった。

当局の説明によれば、メディケアを提供する地域の保険業者すべてがこの治療を保険適応とする予定であるのかという質問が寄せられたため、CMS は昨年、米国全国保険適用範囲分析会議(National Coverage Analysis; NCA)を設置した。

NCD がなければ、この治療を保険適応範囲内とするか否かは、地方のメディケアを扱う業者に決定権がある。シプロイセル T による治療は、4~6 週間に 3 回のワクチン接種が行われ、その総費用は 93,000 ドルである。

2010 年 11 月、メディケア諮問委員会は、シプロイセル T を保険適応範囲内とすることへの**支持を表明した**。転移性のホルモン不応性前立腺癌患者に対しては、他に 3 つの治療法が承認されている。化学療法治療薬**ドセタキセル**(強い毒性があり、使用をためらう患者も多い)、ドセタキセルが無効な進行性の前立腺癌男性患者に対して昨年 FDA の承認を得た**カバジタキセル**(Jevtana)、**今年初めに同適応に対して承認されたアビラテロン**(Zytiga)である。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ ゲストコメント【原文】

「NCI の癌医療格差研究: アイデアの共有とパートナーシップの育成」

CRCHD(癌医療格差是正センター)のディレクターDr. Sanya A. Springfield 氏による報告。

7月12～15日に開かれるCRCHD主催の癌医療の格差に関するプログラム会議には、癌医療に携わるさまざまな分野の多くの人材の参加が予定されている。研究成果の共有やコラボレーションの育成を図ることで、癌医療の格差解消の取り組みに役立つことが期待されている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/071211/page4>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「くすぶり型多発性骨髄腫の進行を予防する」

くすぶり型多発性骨髄腫(SMM)におけるIPH2101(Anti-KIR)の第II相試験(NCI-11-C-0024)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/071211/page6>

◆ 各分野のトピック【原文】

「研究の情熱を支援: マイノリティーの学生のための癌研究インターンシップ」

癌医療の格差縮小を目指すNCIプログラムを通じて、ニューメキシコ州立大学とフレッドハッチンソン癌研究センターが提携を組み、マイノリティー出身の学生に癌研究のインターンシップを提供している。2008年にインターンシップに参加したNoah Espinoza氏は、「次のステップにつながる実践的な経験を積むことができる」と語る。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/071211/page7>

◆ 米政府議会情報【原文】

「癌関連州法データベース最新版」

NCIの癌関連の州法データベース(SCLD)最新版が公開された。SCLD最新版には、2011年の第1四半期に成立した癌関連の州法の概要が含まれる。子宮頸癌のスクリーニングを第三者保険の補償範囲とすることを義務づける州法についても説明されている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/071211/page10>

◆ その他の情報【原文】

「Dr. Lou Staudt氏とDr. Shiv Grewal氏にNIH Distinguished Investigator(卓越した研究者)の栄誉」

「NCI 癌学習ウェブセミナーシリーズ、7月26日に最終回」

シリーズ4回の無料セミナーが7月26日(午後2:00～3:30 ET、テーマは臨床試験)で最終回となる。事前登録および、すでに終了したセミナーのアーカイブの視聴は以下のURLから。

<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/health-professional-training-tools/cancerclassroom>

「セレンおよびビタミンE癌予防(SELECT)試験と前立腺癌予防試験(PCPT)で得られた生物検体活用の提案を募集」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/071211/page11>

『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7月12日号

監修者名：(記事順)

鶴川 邦夫 (消化器内科/鶴川医院)

大淵 俊朗 (呼吸器・乳腺分泌・小児外科/福岡大学医学部)

須藤 智久 (臨床薬学修士/国立がん研究センター東病院)

石井 一夫 (ゲノム科学/東京農工大学)

原 文堅 (乳腺科/四国がんセンター)

榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部付属病院)

顧問： 古瀬 清行 (日本・多国籍臨床試験機構 (JMTO) 顧問)

久保田 馨 (呼吸器内科医長/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