



NCI キャンサーブレティン2012年4月3日号 (Volume 9 / Number 7) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for April 3, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040312>

■特集記事

「一般的なリンパ腫治療に期待される標的薬」

■癌研究ハイライト

- ・マンモグラフィと超音波検査に MRI を追加しても不利益が利益を上回る
- ・超音波ガイド下乳房温存手術が追加手術の必要性を低下させる
- ・男性同性愛者では肛門の HPV 感染および前癌病変が多くみられる
- ・オラパリブは初回治療後の卵巣癌の進行を遅らせる
- ・移植レシピエントは侵襲性リンパ腫の発生リスクが高い
- ・黒色腫細胞は体の免疫反応を利用して細胞破壊を回避する
- ・その他のジャーナル記事: HPV DNA のメチル化の程度が頸部前癌病変のリスクを示す

■スポットライト

「エピジェネティックな変化を標的とし、癌細胞を再プログラムする薬剤」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

特別レポート

注目の臨床試験

米政府議会情報

FDA 最新情報

その他の情報

特集記事

■一般的なリンパ腫治療に期待される標的薬

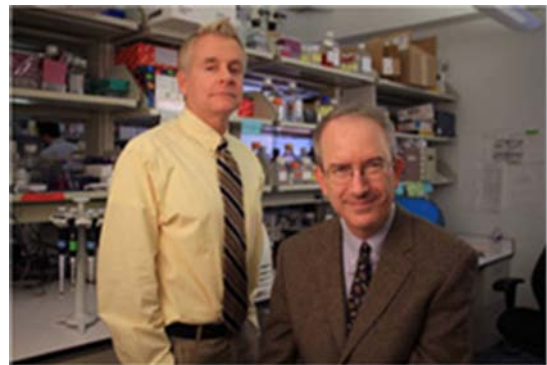
2 つの前期臨床試験で得られた予備的結果から、治験薬 **ibrutinib** が進行の速い非ホジキンリンパ腫（NHL）の一部に有効である可能性が示された。試験では、標準治療で効果がみられなかったり、治療効果が消失したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者の一部において、ibrutinib による治療後に完全または大幅な腫瘍縮小が認められた。治療による副作用は軽度で、忍容性は良好であった。

この試験結果は、両試験の共同指揮に携わった Dr. Louis M. Staudt 氏（NCI 癌研究センター）が、シカゴで開催された 2012 年米国癌学会（AACR）年次総会にて、4 月 1 日に発表したものである。試験実施へのきっかけとなったのは、NCI 癌研究センター代謝研究科の Staudt 氏らによる一連の発見であった。

1 つ目の試験は、活性化 B 細胞様（ABC）DLBCL 患者のみ 10 人を対象とした第 1 相パイロット試験（予備的研究）である。ABC サブタイプとは、数年前に Staudt 氏らが**同定した** DLBCL の 3 つの分子サブタイプのうちの 1 つである。同氏らによれば、ABC サブタイプを有する患者は、DLBCL と診断される患者の約 40%を占め、生存率は最も低いとされる。

Staudt 氏らは、B 細胞受容体（BCR）によって制御される情報伝達経路、すなわち細胞内のコミュニケーションネットワークについても**明らかにしており**、BCR の活動が過剰になると ABC サブタイプの腫瘍細胞が生存して増殖できるようになる。さらに、ABC サブタイプを有する患者の一部で受容体変異があることを確認しており、DLBCL にこの経路が重要であることを示唆した。最終的には、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）と呼ばれる BCR 情報伝達経路の構成要素を阻害すれば、ABC DLBCL 細胞が死滅することを発見した。

「われわれは、機能面と遺伝面の両方において、BCR 経路が ABC サブタイプに重要であることを裏づける証拠を得ました」と Staudt 氏は述べる。「ibrutinib に大いに期待するのは、これが強力な BTK 阻害剤だからです」。



Dr. Wyndham Wilson 氏（左）と Dr. Louis Staudt 氏

試験はいずれも、ibrutinib を開発した Pharmacyclics 社との共同で実施された。同社は、カリフォルニア州に本社を置く。

第 1 相パイロット試験では、2 人に完全寛解、1 人に部分寛解が認められた。また、過去の治療で効果がみられなかったもう 1 人の患者では、大幅な腫瘍の退縮が認められ、症状も大きく改善した。

完全寛解がみられた患者の 1 人は、連日の経口療法を続けており、16 カ月にわたり疾患の兆候は現れていない、と Staudt 氏は述べた。また、病状が安定したある患者は、同種骨髄移植の適応となる十分な腫瘍縮小が得られ、現在は完全寛解である。

完全寛解および部分寛解は、2 つ目の試験でも認められている。第 2 相試験には、3 月 1 日時点で 47 人の患者が登録されているが、ABC サブタイプの患者に限定されておらず、ABC サブタイプ以外の患者でも ibrutinib を用いた治療の効果が得られている（後日、詳しい試験結果が公表される予定である）。

この予備的結果から、ABC サブタイプ以外の DLBCL 患者でみられた腫瘍増殖について、少なくとも幾分かは、過剰な BCR 情報伝達によるものであることを意味しているのではないかは、と Staudt 氏は付け加えた。

「これまでの治療で全く効果がなかった（原発性難治性疾患の）患者に腫瘍縮小がみられたことの重要性は、どれほど強調してもし過ぎることはありません」と、本試験の試験責任医師である NCI

癌研究センター代謝研究科の Dr. Wyndham Wilson 氏は言う。

DLBCL に対する初期治療により、約 95%の患者では寛解が得られる。「原発性難治性疾患というのは、最悪中の最悪なのです」と Wilson 氏は述べる。「こうした患者に対して効果がみられるというのは、実に印象的なことです」。

Ibrutinib の副作用が軽度であることも（最もよくみられるのは軽度の悪心と疲労）、試験から得られたもう一つの重要な知見である。

「われわれは、毒性のために治療を中断するとか用量を減らすという症例に、まだ出会ったことがありません」と Wilson 氏は続ける。「これには大きな意味があります。患者の大半は、かなりひどい病状だからです」。

今後は、治療開始前にどの患者が BCR 依存性のリンパ腫であるのか、この受容体が治療中に影響を受けるのか、を判断するためのテストの開発もなされるべき、とノースウェスタン大学の Dr. Jonathan Licht 氏は、総会の開会演説で述べた。

Staudt 氏と Wilson 氏は、現在も ibrutinib に関する研究を続けている。「すでに次なる試験の計画について議論中です」と Wilson 氏は言う。こうした計画には、寛解後に癌が再発した患者や初期治療で効果がみられない患者を対象として、化学療法との併用で ibrutinib を用いる試験のほか、に一次治療における ibrutinib の使用も含まれそうである。

— Carmen Phillips

【下段引用部分訳】

原発性の難治性疾患というのは、最悪中の最悪なのです。こうした患者に対して効果がみられるというのは、実に印象的なことです。

--- Dr. Wyndham Wilson

癌研究ハイライト

◆マンモグラフィと超音波検査に MRI を追加しても不利益が利益を上回る

乳癌リスクの高い女性と乳腺密度の高い女性に対して、年 1 回のマンモグラフィ検診に超音波検査または磁気共鳴像（MRI）検査を加えると、マンモグラフィ単独の場合よりも新たな乳癌が多く発見されるが、偽陽性所見も増えることが多施設臨床試験で明らかになった。NCI 癌の画像診断技術プログラムとエイボン女性財団から資金援助を受けた **ACRIN 6666 試験**の結果が 4 月 4 日付 JAMA 誌に発表された。

乳腺密度の高い女性と、乳癌の既往歴など少なくとも 1 つの乳癌危険因子を持つ女性 2,800 人以上を対象に、同意を得た上でマンモグラフィと超音波検査による検診を年 1 回 3 年間実施した。3 回の検診後に、703 人の女性が MRI を受けていた。完全なデータが揃っていたのは 612 人分であった。

マンモグラフィに超音波検査を加えると、2 回目と 3 回目の検診後の乳癌発見数は 1,000 人あたり平均 3.7 人増加した。超音波検査でのみ検出され

た癌の大部分は、リンパ節転移陰性浸潤癌であった。今まで、毎年継続的に超音波による検診を実施することによって癌の発見数が増えるかどうかは明らかになっていなかった。

年 1 回の超音波検診で偽陽性の結果が出るリスクは、1 回目よりも 2 回目と 3 回目のほうが低かったが、超音波検査を追加することによって 2 回目と 3 回目の検診を受けた女性で生検の実施率が約 5%上昇した。そのうち癌と診断されたのは 7.4%のみであった。

MRI を 1 回加えると、癌の発見数は検診を受けた女性 1,000 人あたり 14.7 人増加した。MRI を受けた女性のうち、7%が MRI の所見のみで生検を受け、うち 19%で癌が発見された。1 人の患者を見つけるために必要な受診者数は、マンモグラフィで 127 人、追加の超音波検査で 234 人、追加の MRI で 68 人であった。

MRI はマンモグラフィ+超音波検査と比較して癌の検出率は高いが、受診者の不利益も多かった。また、触知できるしこりやその他の乳房の変化のために検診と検診の間に見つかる癌の割合は低く、そのような癌はすべてリンパ節転移陰性と診断されたと著者らは述べている。このため、「コストの増加と忍容性の低下から、乳癌の中間リスクの女性に対して、超音波検査の代わりに MRI を追加するのが妥当かどうかは不明である」。

「MRI は、感度は高いものの、現在のところ偽陽性率の高さ、コストの増加、忍容性の低下といった問題がある。したがって、乳腺密度の高い中間リスクの女性に、マンモグラフィに追加する検査として、超音波検査の代わりに MRI を広く実施するのは適切とはいえない」と著者らは結論づけている。

「マンモグラフィと乳房超音波検査の併用に複雑な結果」も参照。

◆超音波ガイド下乳房温存手術が追加手術の必要性を低下させる

触知可能な乳癌の腫瘍摘出術を超音波ガイド下で施行すると、正常組織の切除を最小限にしながら癌性組織を確実に切除できるという点で、標準的なアプローチより有意に良好な結果が得られることが、新たな研究で示された。このオランダのランダム化対照試験の結果が、オーストリアのウィーンで開催された第 8 回欧州乳癌学会で 3 月 23 日に発表された。

この結果が他の試験でも裏づけられれば、超音波ガイド下のアプローチが標準の術式になる可能性がある。

試験責任医師であるアムステルダム自由大学医学部の Dr. Nicole Krekel 氏はニュースリリースで「触知可能な乳癌の乳房温存手術は、通常、外科医の触知のみで施行されている」と述べている。標準的なアプローチでは、残念なことに「癌細胞が高い確率で腫瘍の周囲組織に残ったり、過剰に大きく組織を切除することがある」。病理医が手術部位にまだ腫瘍細胞が残っていると判断した場合は、通常癌性組織を除去して局所再発リスクを低減する追加手術が必要とされる。

Krekel 氏らは、触知可能な初期乳癌の患者 124 人を超音波ガイド下手術と触知による手術に無作為に割り付けた。周辺組織に癌細胞が含まれていた割合は、超音波ガイド下手術群ではわずか 3.3%で、触知手術群では 16.4%であった。また、超音波ガイド下手術群のほうが、除去された正常組織の量も少なかった。

超音波を使用すると、外科医が手術中に腫瘍の全周囲を確認し、最適な乳房の切開位置を決めることができる」と Krekel 氏は説明する。

「米国でも同じ結果が得られて、これらの結果を臨床の場に応用できるようになれば、多くの女性が不必要な再切除手術を受けずに済むようになるだろう」と NCI 癌治療・診断部門の乳癌治療学の長 Dr. Jo Anne Zujewski 氏は述べている。

「乳房温存手術後の追加手術に大きな差異」も参照。

◆男性同性愛者では肛門の HPV 感染および前癌病変が多くみられる

50 を超える研究から得られたデータのメタ解析によると、男性同性愛者 (MSM : men who have sex with men) の大多数は肛門のヒトパピローマウイルス (HPV) 感染および前癌病変を有する。この割合は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者ではさらに高い。この知見は 3 月 23 日付 *Lancet Oncology* 誌電子版で発表された。

MSM は HPV に関連する肛門癌の発症リスクが高いことが知られているが、データ不足から、この集団において肛門癌検診が有益であるかどうかは明らかになっていない。オーストラリア、シドニーにあるニューサウスウェールズ大学の Dorothy A. Machalek 氏らは、2011 年 11 月以前に発表された 53 研究を調査し、HIV 陰性および HIV 陽

性の MSM における HPV 感染、肛門病変および肛門癌の頻度を算出した。

その結果、HIV 陽性 MSM の 4 分の 3 近くが、癌の原因となり得る高リスク型 HPV に感染していると推定された。一方、HIV 陰性 MSM で高リスク型に感染していたのは 37%であった。

HIV 陽性 MSM の 29.1%および HIV 陰性 MSM の 21.5%で、中等度または重度の肛門病変が検出された。この 2 つのグループにおける肛門癌の発生数は、MSM10 万人あたり HIV 陽性で 46 人、HIV 陰性で 5 人であった。

これらのデータを用い、HIV 陽性 MSM では年間 600 人に 1 人、HIV 陰性 MSM では 4,000 人に 1 人で、高悪性度病変が肛門癌に進行していると推定された。これらの進行率は、年間 80 人に 1 人で子宮頸癌に進行する高悪性度の子宮頸部病変を有する女性の進行率よりもはるかに低く、MSM を対象とした肛門癌検診では子宮頸癌検診とは異

なるアプローチが必要となる可能性を示唆している。

しかし、NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Nicolas Wentzensen 氏は付随論説で、子宮頸癌と肛門癌の進行率は直接比較できない可能性がある」と指摘している。本研究で「中等度の異形成と重度の異形成が鑑別できていなかった」と Wentzensen 氏は述べており、次のように指摘している。「子宮頸部の進行モデルは重度の異形成にのみ基づいたものである。中等度の子宮頸部異形成も含めると、進行率は同様に低くなる可能性がある」。

MSM の標準的な臨床ケアの一部として肛門癌検診を推奨する前により多くの研究が必要であることで、研究者らと論説委員の意見は一致している。「どのような方法で検診を行い、それがどのように機能し、得られた所見に基づく治療がどのように患者に影響するかについて多くの標準化を図り、認識を深める必要がある」「それこそ、幅広く検診を実施する前に入手すべき重要なデータである」と Wentzensen 氏は述べている。

◆ オラパリブは初回治療後の卵巣癌の進行を遅らせる

ランダム化プラセボ対照第 2 相臨床試験において、分子標的薬オラパリブを用いた長期治療により、最もよくみられる型の卵巣癌を有する女性の無増悪生存期間が有意に延長した。この試験の中間所見が 3 月 27 日付 *New England Journal of Medicine* 誌電子版に発表された。

この臨床試験では、過去にプラチナ製剤をベースとする化学療法が奏効したものの高悪性度の漿液性卵巣癌を再発した女性 265 人を組み入れた。PARP と呼ばれる、DNA 修復タンパク質阻害剤であるオラパリブ投与群とプラセボ投与群のいずれかに患者を無作為に割り付けた。

無増悪生存期間中央値は、オラパリブ群で 8.4 カ月であったのに対し、プラセボ群では 4.8 カ月であった。BRCA 遺伝子変異の有無、年齢、家族歴、過去の無増悪期間などの要因を考慮に入れた結果では、オラパリブ群の患者の方が疾患進行のリスクが低かった。オラパリブ群では副作用が比較的多くみられたが、その大半は軽度または中等度のものであり、副作用により治療を中止した患者はほとんどいなかった。

無増悪生存期間の延長によって全生存率は上昇しなかった。中間解析では、全生存率はオラパリブ群で 29.7 カ月、プラセボ群で 29.9 カ月であり、実質的に同じであった。

卵巣癌は通常、プラチナ製剤をベースとした多剤併用化学療法が奏効し、再発時には別のプラチナ製剤をベースとした化学療法が再び奏効する可能性がある。しかし、再発治療で化学療法が奏効したとしても短期間しか持続しないと、ユニヴァーシティ・カレッジ・ロンドンがん研究所の Dr. Jonathan Ledermann 氏率いる研究チームは論文で説明している。

この試験は、最近実施された、維持療法が卵巣癌の病勢コントロールに有用かどうかを調査したいくつかの試験の 1 つである。研究者らは、化学療法の延長または分子標的薬ベバシズマブによる治療のいずれかの維持療法が癌の再発を遅らせる可能性のあることを発見した。また、高悪性度の漿液性卵巣癌を再発した女性もしくは BRCA1 または BRCA2 の変異を伴う卵巣癌を有する女性において、オラパリブが腫瘍縮小を誘導することが最近明らかになった。

今回の試験結果から「オラパリブを用いた維持療法により、プラチナ製剤感受性かつ高悪性度の漿液性卵巣癌を再発した患者の無増悪生存期間が有意に延長する」と著者らは述べている。さらに、論文執筆時現在、患者の21%がまだ治療を継続していることに言及しており、「一部の患者では長期にわたって病勢がコントロールされることを示唆する」と結論している。

「卵巣癌患者にとってこれは大きな収穫です」と NCI 癌研究センターの Dr. Elise Kohn 氏はコメントしている。「オラパリブによって無増悪期間が2倍になったことは期待の持てる知見であり、オラパリブをベースとしたさらなる研究の起爆剤となるはずです」。

「DNA 修復酵素を抑制する薬剤が乳房腫瘍や卵巣腫瘍を縮小」も参照のこと。

◆ 移植レシピエントは侵襲性リンパ腫の発生リスクが高い

固形臓器の移植を受けた人（レシピエント）は、侵襲性の非ホジキンリンパ腫（NHL）であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の発生率が他の一般の人に比べて約 14 倍高い。移植レシピエントにおける、この NHL サブタイプのリスク因子に関する包括的研究の結果および追加的なデータが、2012 年の米国癌学会（AACR）の年次総会において発表された。

移植レシピエントの癌発生リスクが高いことは知られており、臓器拒絶反応を防ぐための免疫抑制療法がその一因となっている。「NHL は移植レシピエントに最もよく診断される癌の一つで、その組織型は多様で、その原因もさまざまと考えられる」と本研究の統括責任者で NCI 癌疫学・遺伝学部門（DCEG）の Dr. Lindsay Morton 氏は説明した。「これまでも NHL の研究は行われているが、固形臓器移植すべてに対する NHL サブタイプのリスク因子の判断に必要な患者数および詳細な情報が不足していた」。

DCEG の Dr. Todd Gibson 氏の主導により、移植レシピエント登録と 14 の集団ベースの癌登録とをリンクさせた、移植と癌との関係に関する研究のデータを用いた解析が行なわれた。Gibson 氏らは 17 万 5000 人を超える移植レシピエントの中から 948 の DLBCL の症例を特定した。DLBCL のリスクは、肺あるいは臓器移植を受け、移植時にエプスタイン・バー・ウイルス陰性であった若年層の移植レシピエントにおいてより高かった。

「臓器移植は必要不可欠で、多くの場合命を救うための治療である」と Gibson 氏は言う。「しかしわれわれの研究は、移植レシピエントはリンパ腫の特定のサブタイプのリスクが非常に高まることを示している。この研究が、移植を受ける人の中でどのサブグループの人のリスクが最も高いのか特定するという役割を果たし、観察および場合によっては予防を行う上で必要な事柄を伝えることができることを願っている」。

別の解析では、移植レシピエントにおける DLBCL の他のリスク因子、例えば免疫抑制剤の使用について調査をしている。

◆ 黒色腫細胞は体の免疫反応を利用して細胞破壊を回避する

ある種の黒色腫は、癌細胞を攻撃できる免疫細胞の一種の T 細胞が誘導するタンパク質を利用して免疫システムを回避している証拠が発見された。150 人の患者の腫瘍サンプルを用いたこのレトロスペクティブ研究は、B7-H1 というタンパク質が T 細胞を抑制し、最終的に免疫システムによる癌細胞の破壊を阻害していることを示唆している。

したがって、黒色腫でこのタンパク質を発現している患者にとっては、B7-H1 経路を遮断する治療が利益となるかもしれない、とジョン・ホプキン

ズ医学研究所の Dr. Janis Taube 氏らは 3 月 28 日付 *Science Translational Medicine* 誌に発表した研究の中で述べている。

腫瘍サンプルの約 40%に B7-H1 の発現があり、この発現と腫瘍内浸潤リンパ球の存在との間には強い相関があった。これまでの研究で、免疫システムのタンパク質であるインターフェロン・ガンマ（IFN- γ ）が黒色腫において B7-H1 の発現を誘導することが示されており、ホプキンズ研究者らは腫瘍細胞と腫瘍内浸潤リンパ球とが接触する B7-H1 陽性腫瘍の中に IFN- γ を発見した。

研究者らは続いて転移性黒色腫患者の転帰を調査し、B7-H1 陰性腫瘍患者に比べて B7-H1 陽性腫瘍患者の方が、全生存期間が長かったことを発見した。その理由は、癌を排除しようとする活発な抗腫瘍反応が、黒色腫細胞によって消されてしま

う前の初期段階において存在したことを、B7-H1 の発現が示しているからであろう。

免疫システムによる黒色腫の認識を回復する助けとなるかもしれない B7-H1 を標的とするモノクローナル抗体の臨床試験が、現在行われている。

その他のジャーナル記事:HPV DNA のメチル化の程度が頸部前癌病変のリスクを示す

ヒトパピローマウイルス(HPV)DNA のメチル化の程度が、子宮頸部前癌病変に進行する可能性が最も高い型の子宮頸部 HPV 感染を予測するバイオマーカーとして使用できる可能性のあることが、新たな研究によって示唆された。

NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Lisa Mirabello 氏らは、**コスタリカで実施された HPV ワクチンの臨床試験**に参加した女性の一部の標本を用い、HPV 16 型のゲノムの数カ所におけるメチル化の程度を測定した。HPV 16 型は、子宮頸癌および子宮頸部前癌病変の大多数を誘発する HPV の型である。メチル化の程度の高い女性は、2 年以内に HPV が消失した女性より、持続感染および子宮頸部前癌病変のリスクが高かった。

この試験**結果**は 3 月 23 日付 Journal of the National Cancer Institute 誌で発表されており、著者らは、得られた知見を裏づけるために追跡調査を実施中である。

スポットライト

■エピジェネティックな変化を標的とし、癌細胞を再プログラムする薬剤

2012 年米国癌学会 (AACR) **年次総会**で発表された研究において、エピジェネティック治療という新しい癌治療法についての新たな知見が示された。DNA を損傷させたり、重要な細胞内伝達経路の阻害により癌細胞を殺すといった従来の治療法とは異なり、エピジェネティック治療は、メチル化と呼ばれる遺伝子発現調節プロセスなど、DNA に対する化学変化を阻害することにより癌細胞の挙動を変化させるものである。

エピジェネティック治療の背景にある考えは、癌細胞の DNA に影響を及ぼす化学変化のネットワークを「再プログラム」することであると、フィラデルフィアのテンプル大学医学部の Dr. Jean-Pierre Issa 氏は説明した。この再プログラム化により、癌細胞の増殖や生存を促進する重要な遺伝子の活性を変化させることができる。この治療法は「DNA のメチル化を効果的に初期化することができます」と、Issa 氏は述べた。

SGI-110 は**デシタビン** [Decitabine] (ダコゲン [Dacogen]) というメチル化阻害薬を改良した開発中のエピジェネティック薬であるが、Issa 氏は、SGI-110 のヒトに対する初めての臨床試験

を行った。SGI-110 はデシタビンよりも安定な薬剤であるので、より長期間効果が続く可能性がある。デシタビンは米国食品医薬品局 (FDA) により、白血病の前段階である骨髄異形成症候群 (MDS) の治療に承認されている。

Issa 氏の研究室と Astex Pharmaceuticals 社の研究者らは、Stand Up To Cancer という団体から資金提供を受け、共同で SGI-110 の開発をしている。

66 人の MDS あるいは急性骨髄性白血病 (AML) の患者が、SGI-110 を 2 つの治療スケジュールによって投与量を段階的に増減するこの臨床試験に参加した。前回の治療後に AML が再発した患者 2 人が完全寛解し、1 人が部分奏功したと Issa 氏は年次総会で報告した。完全寛解した患者は、メチル化が最も効果的に阻害されており、血液中の薬剤濃度が最も高かった。

治療はおおむね忍容性がよく、中等度の副作用が出現するのみであった。「癌細胞は正常細胞よりも生存に関して DNA メチル化に依存するところが大きいので、治療による副作用がなかったでしょう」と、Issa 氏は説明した。

2つの投与方法のうち、一方がより効果的に DNA メチル化が阻害できることが分かったので、将来の臨床試験ではその投与方法が使われるだろうと、同氏は指摘した。

癌細胞に新しい記憶を与える

ジョーンズホプキンス大学キンメルがんセンターの Dr. Stephen Baylin 氏は AACR の年次総会にて、デシタビンともう 1 つのメチル化阻害薬である **アザシチジン**（ビダーザ）の研究結果を発表した（この知見は *Cancer Cell* 誌 3 月 20 日号にも掲載された）。アザシチジンも FDA により MDS への治療が承認されている。

Baylin 氏のチームは、この薬を低用量で処理すると、白血病、乳癌、大腸癌など異なった癌の細胞株やマウスモデルで抗腫瘍効果が認められることを明らかにした。処理後に細胞を分析すると、DNA メチル化が低下しており、腫瘍の増殖や細胞死に影響する遺伝子が再活性化されていた。

この研究は、Dr. Cynthia Zahnow 氏が共同で行い、NCI や Stand Up To Cancer などの団体から資金提供を受けているが、必ずしもこの薬の抗腫瘍効果を分析するために計画されたわけではなく、低用量の治療によるエピジェネティックな影響をより明らかにするために計画されたと、Baylin 氏は説明した。

同氏によれば、それらの細胞は 3 日間だけ薬で処理された。その後、「1~2 週間休ませた後、細胞の動きに影響を与える遺伝子のうち、どの遺伝子を“覚えているか”を調べるために、マウス体内に移植した」。無処理細胞を移植されたマウスに比べ、処理細胞を移植されたマウスでは腫瘍増殖が強く抑制された。このことは、脱メチル化薬を処理された腫瘍細胞は、薬の細胞増殖抑制作用を“記憶している”ことを示唆している。

この薬は、幹細胞に似た癌細胞、つまり自己複製能力があり、多くの現行の治療に対して本質的に抵抗性である細胞の遺伝子活性も変化させることができるようだと、Baylin 氏は続けて述べた。

アザシチジンとデシタビンは 1970 年代と 1980 年代に大規模に試験されたが、癌細胞を即座に殺すのに必要な高用量で使うと患者への毒性が強すぎた。しかし、FDA はずっと少ない用量で MDS 治療に対しこの薬を承認した。AML 患者のなかにも低用量で効果がある人がいた。FDA はいずれの薬も AML に対して承認していないが、医師の中には AML 治療のために適応外使用している者もいると、Issa 氏は語った。

Baylin 氏は、これらの新しい知見は、低用量のアザシチジンやデシタビンは複数の癌で効果があることを示唆すると考えている。また、進行肺癌患者に対する低用量アザシチジンと、別のエピジェネティック薬であるエンチノスタット（entinostat）との併用療法の早期臨床試験（**昨年初めて報告**）の最新の結果も発表した。数人の患者で、強い抗腫瘍効果を示し、治療終了後も効果が続いている症例もあると、同氏は報告した。

この試験の多くの患者は、先行する複数の治療をすでに受けていた人が多いが、「次の治療に進んでおり、非常に高い効果がいくつか見られ始めています」と Baylin 氏は語った。

例えば、ジョーンズホプキンスでアザシチジンとエンチノスタット併用療法の臨床試験に参加した 4 人の患者はその後、抗 PD1 もしくは抗 PD1-L1 という免疫療法の治療薬のいずれかの投与を受けた。両薬剤は、腫瘍に対する免疫反応の阻害に関わる分子を標的とする。ジョーンズホプキンス大学キンメルがんセンターの Dr. Suzanne Topalian 氏は AACR の全体会議で 4 人のうち 3 人は客観的な抗腫瘍効果があったと報告した。

成熟しつつある研究分野

エピジェネティック治療は期待が持てるが未知なことも多いと、ダナファーマー癌研究所の Dr. Kornelia Polyak 氏は強調した。この臨床試験と研究において DNA 脱メチル化が有効であるとの結果が示されたが、「実はもっと複雑な可能性があります」。

これらの薬は好ましい効果ばかりをもたらすわけではないと、同氏は続けた。染色体を構成する DNA とタンパクの複合体である **クロマチンの構造**が、エピジェネティック治療により影響を受ける可能性があり、長期間にわたる副作用を引き起こすかもしれない。他に治療法がほとんどない進行癌の患者には、このことは重要ではないかもしれないと指摘し、「しかしこれらの薬をより早期の癌に使うようになると、非常に注意しなければならないでしょう」と Polyak 氏は述べた。

しかし臨床的な立場からみると、脱メチル化薬は「短期間の使用でも長期間の効果があるので魅力的です。そのことは既に MDS で経験したとおりです」と同氏は続けた。

「この分野はうまく成熟しつつあります」と Issa 氏は述べた。しかしまだ研究が必要であり、「現在の『脱メチル化』薬では患者を治すことはできず、これらの薬に対する抵抗性が出現しつつあります」。

Baylin 氏と Issa 氏のグループは脱メチル化薬を他の癌の治療に用いることや他の治療法と併用することを研究している。「現在認められる大きな成果のひとつは、脱メチル化薬を用いると、その後に行われる治療の効果が良くなることです」と Baylin 氏は語った。

--- Carmen Phillips

【上段画像キャプション訳】

メチル基という化学標識が DNA に結合すると、遺伝子発現が開始もしくは阻害される。DNA メチル化は癌の遺伝子調節に重要な役割を果たす。
(画像提供: Max Planck Institute for informatics の Christoph Bock 氏)

【中段引用部分訳】

エピジェネティック治療の背景にある考えは、癌細胞の DNA に影響する化学変化のネットワークを「再プログラム」することである。

その他の記事タイトルと要約 (原文)

◆ 対談【原文】

「Dr. Bert Vogelstein 氏との対話: 癌のリスクを予測するための全ゲノム配列解析について」
ジョンズホプキンス大学では、一卵性双生児の臨床データに基づく数理モデルを使用して癌を含む 24 の一般的な疾患のリスクを予測する遺伝的検査の有用性に関して研究を行ってきた。一例として、研究に参加した女性の 2% は卵巣癌のリスクが高いことが判明した。ジョンズホプキンス大学のルートヴィヒ癌遺伝学・治療センター所長である Dr. Bert Vogelstein 氏が、この研究の成果として一般の人々が全ゲノム配列解析から現実的に何を得られるのかという問題の答えについて語る。
<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040312/page4>

◆ 特別レポート【原文】

「米国の癌死亡率は着実な低下傾向」
米国全体の癌死亡率の最新データによると、癌による全死亡率は 1990 年代初頭以来のトレンドを維持し、1999 年から 2008 年まで低下した。死亡率は、米国で最も多い 4 種の癌（肺癌、大腸直腸癌、乳癌、前立腺癌）を含む大部分の癌腫で低下している。
<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040312/page5>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「進展型小細胞肺癌に対するウイルス療法」
進展型小細胞肺癌患者におけるプラチナベースの化学療法後のセネカバレーウイルス-001 (NTX-010) 療法のランダム化第 II 相試験 (NCCTG-N0923)
<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040312/page7>

◆ 米政府議会情報【原文】

「上院歳出聴聞会にて Provocative Questions Project (爆弾質問プロジェクト) の予算審議」
<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040312/page8>
爆弾質問プロジェクトの日本語ウェブサイトはこちら
<http://www.cancerit.jp/12448.html>

◆ FDA 最新情報【原文】

「FDA、2009 年のタバコ規制法の下での施策を実行」

3月29日、米国食品医薬品局（FDA）は、タバコ製品に含まれる化学物質に関する正確な情報を一般の人々に提供し、タバコ業界による誤解を招くようなマーケティングを防止することを目的とする2種類のガイダンス案を発表した。タバコおよびタバコの煙には7000種類以上の化学物質が含まれるが、ガイダンスではその中の93の有害および有害可能性物質を解説している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040312/page9>

◆ その他の情報【原文】

「NCI R2R（癌研究と臨床医を結ぶコミュニティ支援プログラム）、4月のサイバーセミナー」

4月10日開催。セミナー内容は、コミュニティの健康指標について

（登録は <https://researchtoareality.cancer.gov/cyber-seminars> にて）。

「栄養疫学に関する Schatzkin 記念講演に Dr. John Potter 氏」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/040312/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 2012 年 4 月 3 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)

原 文 堅 (乳癌/四国がんセンター)、

原野謙一 (乳腺・婦人科癌/日本医科大学武蔵小杉病院)

田中謙太郎(呼吸器・腫瘍内科、免疫/テキサス大学MDアンダーソンがんセンター免疫学部門)

田中文啓 (呼吸器外科/産業医科大学)

顧問 : 久保田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学付属病院)

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