



NCI キャンサーブレティン2012年4月17日号 (Volume 9 / Number 8) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for April 17, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041712>

■特集記事

「標的化ナノ粒子、癌患者で試験」

■癌研究ハイライト

- ・多くの癌患者が疼痛治療の改善を求めている
- ・初期治療が奏効しなかった小児白血病に対し追加化学療法が有効
- ・低用量ゲムツズマブが高齢の白血病患者の生存を改善

■特別レポート

「検診による乳癌の過剰診断(ノルウェーの研究)」

■クローズアップ

「画像で脳腫瘍の遺伝子変異を的確に診断」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

対談

注目の臨床試験

米政府議会情報

CDC(疾病対策予防センター)報告

その他の情報

特集記事

■標的化ナノ粒子、癌患者で試験

薬物放出量を調節できる標的化ナノ粒子に関する初の臨床試験が現在進行中である。化学療法薬**ドセタキセル**をナノ粒子に封入することにより、高用量の薬物を腫瘍へ直接到達させ、患者に対する毒性を緩和するのが狙いだ。臨床試験に先立って行われた動物実験では、ナノ粒子を用いると未封入（遊離状態）で投与した場合よりもはるかに高用量の薬物が腫瘍細胞に到達可能であった。しかもこのナノ粒子は、ドセタキセルそのものが持つ以上の毒性が認められなかった。

BIND-014 というこのナノ粒子の開発について、マサチューセッツ工科大学（MIT）、ハーバード大学医学部と同ブリガム&ウィメンズ病院、および BIND Biosciences 社の研究者グループが 4 月 4 日付 *Science Translational Medicine* 誌で報告した。

「通常、癌治療薬を投与すれば全身に行き渡って非常に重い副作用を引き起こします。しかも腫瘍に達するのはごく一部です」と本研究の上級著者で MIT の Dr. Robert Langer 氏は述べた。「ナノ粒子を用いる治療はより安全で効果もはるかに高いことが、今回の臨床試験で初めて示されました」。

前臨床段階から有望視

臨床試験より先に行われたマウスの異種移植片モデル研究で、腫瘍に到達したドセタキセルの量は、ナノ粒子に封入して投与した場合、未封入の 7 倍であった。加えて、今回の標的化ナノ粒子を投与したマウスでは、標的化されていないナノ粒子と比べ、腫瘍の退縮効果が非常に高いことがわかった。標的化ナノ粒子で見られた腫瘍の退縮は未封入のドセタキセルと比べても効果が高かった。ナノ粒子投与時の副作用は未封入ドセタキセル投与時以上のものはなかった。

別の動物実験では、ナノ粒子に封入したドセタキセルは未封入のものに比べ非常に長く血中を循環し、循環中は薬物が粒子内にしっかりと封入された状態を維持した。また、BIND-014 の肝臓での蓄積は認められなかった。他のナノ粒子ではこの望ましくない蓄積がほぼ毎回認められる。

動物実験における有望な結果を受け、研究者らは種々の化学療法が奏効しない固形腫瘍患者における最大耐用量を明らかにするため**第 1 相臨床試験を開始した**。本試験は現在も進行中だが、初期の研究結果を *Science Translational Medicine* 誌で報告するとともに、最初の患者 17 人分の追加データを 4

月 4 日に行われた米国癌学会（AACR）**年次総会**でポスター発表している。

本試験の初期データは、BIND-014 に抗腫瘍活性があり全般的に忍容性が高いことを示している。注目すべきは、転移性胆管癌患者と扁桃癌患者の腫瘍が退縮したことだ。いずれも未封入ドセタキセルを投与した場合と比べ相当低用量で効果を発揮しており、これは前臨床段階の実験で BIND-014 が効果的に腫瘍に集まったという結果と一致している。別の子宮頸癌患者でも腫瘍が 6 カ月以上継続して縮小しており現在も治療中である。

新プロセス

血流中でドセタキセルを安全に運搬し直接腫瘍へ到達させるナノ粒子を作製するため、ナノ粒子の設計にあたり新しい手法を開発した。これまではまず前駆物質であるナノ粒子を作製し、その後例えば腫瘍細胞に対するリガンドとして知られている分子を結合させることにより粒子の性質を修飾していた、と本研究の別の上級著者でハーバード大学医学部の Dr. Omid Farokhzad 氏は説明した。

本試験の初期データは BIND-014 に抗腫瘍活性があり全般的に忍容性が高いことを示している。

このプロセスの問題点は、粒子設計のわずかな変更に対して本質的に再現性を示し得ないことだと Farokhzad 氏は話す。「各ロット間にばらつきが生じるため、ごくわずかつ性質が異なるナノ粒子を作って目的の薬理・薬剤パラメータを正確に有するナノ粒子を見いだすことは不可能でした」。

この問題を解決するため、研究者は 100 種類以上の新しい自己組織化ナノ粒子のライブラリーを作製した。これらのナノ粒子は、それぞれ異なる機能を持つ分子の長い鎖として始まる。例えば化学療法薬を保持・放出したり、ナノ粒子が免疫システムを逃れたり、腫瘍細胞に結合したりするなどの機能だ。

自己組織化する前であれば鎖上のどの分子に対しても微小な変化を加えることができ、それにより求めている性質の薬物運搬体を選び出せる。求める性質が分子鎖に加われば、化学療法薬を含む水溶液に滴下し、正確に設計されたナノ粒子を作製できる。

鎖上の分子には水に溶けない分子と溶ける分子があるため、ナノ粒子は予測・再現可能な様式で自己分子内または周囲の物質とともに折りたたまれて、最終産物が生成される。「今は生物物理化学的な性質が微妙に異なるナノ粒子を非常に再現性よく作製できます。毎回同じ様式なので、ライブラリー中の最適なナノ粒子を検査できます」と Farokhzad 氏は述べた。

「実験室で無数の自己組織化作業を行いました。ナノ粒子の作製にはこれが自然な方法であったからですが、自己組織化とこの非常に高い再現性を持つナノ粒子のライブラリーを作製する方法の組み合わせが重要でした」。Langer 氏はこう付け加えた。

会社設立

この粒子ライブラリーに関する最初の業務は、NCI の癌ナノテクノロジー協会による癌ナノテクノロジー中核的研究拠点に対する助成金により施行された。この研究は臨床への早い進展が期待され、研究者らは 2007 年に NCI の中小企業技術革新研究助成金に応募し、独立した企業である BIND Biosciences 社設立のために助成金を受けた。

BIND 社の研究者らは、薬物放出速度やナノ粒子の安定性の測定を行うために全ライブラリーの in

vitro でのスクリーニングを継続した。もっとも有望なナノ粒子群はラットによる薬物動態試験へと進んだ。さらに試験・製造を行う粒子として BIND-014 が選択された (BIND-014 は、前立腺特異的膜抗原と呼ばれる前立腺癌の表面やその他固形腫瘍に栄養を搬送する血管表面に存在するタンパク質を標的とする)。

「ナノテクノロジーの進歩により、非常に強力な基材と産物候補が開発され、臨床に適用されたときに何が起こりうるかが、この共同研究により示されました」。BIND Biosciences 社薬剤学部門取締役で本研究の筆頭著者である Dr. Jeffrey Hrkach 氏はこう述べた。

「ナノ医学がより調節しやすく、より効果の高い化学療法につながってほしいものです」。NCI の癌ナノテクノロジー研究オフィス代表で癌ナノテクノロジー協会を管轄する Dr. Piotr Grodzinski 氏はこう話している。「おそらく、過去に毒性が強いとして臨床試験でふるい落とされた薬剤についても、ナノ粒子によって安全な投与が可能となるか再検討することができます」。

—Sharon Reynolds

【画像キャプション訳 (画像原文参照)】

BIND-014 模式図 (イラストは Digizyme 社 Gaël McGill 氏による)

癌研究ハイライト

◆多くの癌患者が疼痛治療の改善を求めている

癌患者に対する疼痛治療が不十分であるということは未だ重大な問題であり、なかでもマイノリティにおいてより頻繁に出現していることが新たな試験により明らかになった。この知見は、4 月 16 日付 *Journal of Clinical Oncology* 誌に掲載された。

テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Michael Fisch 氏は、浸潤性の乳癌、肺癌および大腸癌を患い疼痛があると考えられた、大学病院および地域の病院で治療を受けていた 3000 人以上の患者を対象に調査を実施した。

初回の診察時に、3 分の 2 以上の患者が痛みを訴えるか、または疼痛コントロールのために鎮痛剤を必要とした。研究者らは、報告された痛みのレベル、種類または処方されていた鎮痛剤の用量から、これらの患者の 3 分の 1 は、疼痛治療が不十分であったことを明らかにした。

中等度から重度の疼痛を訴えた患者のおよそ 40% は適切な疼痛治療を受けておらず、さらに重度の疼痛をもつ患者の 20% は疼痛治療を受けていなかった。4~5 週間後の追跡来院時に行われた調査では、疼痛コントロールの改善を報告した患者はほとんどいなかった。効果的な疼痛コントロールは通常モニタリングと調節を必要とするため、追跡期間として 1 か月は短すぎた。

研究者らによると、マイノリティでは、疼痛治療が不十分な患者の割合は欧米人の約 2 倍であった。十分な疼痛治療についての格差は、薬の入手しやすさなどといった「制度上の問題」だけでなく、意思疎通の問題や患者の信条など多くの要因によるものであると著者らは述べた。

さらに、診断後のさまざまな時点で不十分な疼痛治療を報告したのは、より早期ステージの癌患者が多かった。本試験の共著者である NCI 癌予防部門の

Dr. Wortz McCaskill-Steven 氏は、次のように指摘した。これは、早期ステージの癌患者もより良い疼痛コントロールを必要としているだけでなく、医療関係者は疼痛症状の特徴をとらえ、疼痛の原因を特定していくべきであることを示している。

McCaskill-Steven 氏は、医師らは他の治療ガイドラインに忠実であるにもかかわらず、疼痛管理ガイドラインにはあまり忠実でないと言及し、「本試験は疼痛評価改善の足がかりとなる」と述べた。

「(本試験において) 回答した 6 人の癌専門医のうち、疼痛または緩和ケアの専門家を頻りに紹介していたと報告したのはたった 1 人であった」と Dr. Martin

Stockler 氏および Dr. Nicholas Wilcken 氏は付随論説で述べた。「医大や、特に研修期間やフェローシッププログラムにおいて、さらなる取組みが必要なことは明らかである」。

NCI 癌予防センター緩和ケア研究の代表であり、本研究の共著者である Dr. Ann O'Mara 氏は、これは医師だけの問題ではないと述べ、看護師やその他の医療スタッフもこの領域についてのさらなる訓練を受けるべきであると助言する。

さらなる情報については、「[腫瘍専門医アンケート調査—進まぬ癌の疼痛管理](#)」を参照のこと。

◆ 初期治療が奏効しなかった小児白血病に対し追加化学療法が有効

急性リンパ性白血病 (ALL) と診断された小児の少数では、初期化学療法が十分な効果を示さない。導入療法といわれるこの初期療法により臨床的完全寛解が得られなかった場合、白血病専門家の多くは同種幹細胞移植を勧める。しかしながら、新たな研究で、こうした小児のうち少なくとも一部では、追加の化学療法で同種幹細胞移植よりも優れた効果が得られる可能性があることが示唆された。

この知見は 4 月 12 日付 *New England Journal of Medicine* 誌に掲載された。新たに ALL と診断された小児の 80% は治療に成功した。しかし、なかには悪化した患者のサブグループも存在した。たとえば、導入療法の 4~6 週間後に臨床的完全寛解が認められなかった癌患者は転帰不良のリスクが高い。

こうした患者への最適な治療法を決定するため、研究者らは世界中の ALL 臨床試験に参加した小児 44,000 人以上に関するデータの分析を行った。このうち、1,041 人の小児は導入療法に十分な効果を示さなかった。これらの患者の多くは幹細胞移植へと進んだが、追加の化学療法を受けただけの患者もいた。

導入療法に効果を示さなかった小児の一部は、予想に反し、化学療法のみで幹細胞移植よりも良好な長期生存を示した。これらの小児は 6 歳未満で、T 細胞 ALL ではなく前駆 B 細胞 ALL を患っており、その他の高リスクの臨床的または遺伝的な特徴がなかった。

幹細胞移植ではなく追加の化学療法を受けたサブグループの小児のうち 70% 以上が少なくとも 10 年生存しており、これは導入療法に効果を示さなかった患者全体の生存率の 2 倍以上である。

「本研究により、導入療法の失敗が骨髄移植の適応を自動的に示唆するものではなくなった」と、共著者であり聖ジュード小児研究病院癌部門の主任である Dr. Ching-Hon Pui 氏は述べた。「(しかし) 72% の生存率は受け入れがたいもので、これらの患者に対するより優れた治療法を研究する必要がある」と付け加えた。

本研究は、「疾患に関する重要な洞察を得るための大規模な共同研究の威力」を示すものでもあったと、付随論説を著したベイラー医科大学の Dr. Karen Rabin 氏は述べた。こうした患者に対する化学療法の効果は、3 大陸 14 の研究グループが結果を持ち寄ることで、初めて明らかになった。

◆ 低用量ゲムツズマブが高齢の白血病患者の生存を改善

標準化学療法に加えてゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターグ [Mylotarg]) を用いた標的療法を受けた 50~70 歳の未治療の急性骨髄性白血病 (AML) 患者では、標準治療のみの患者と比べて生

存期間が延長した。4 月 4 日付 *Lancet* 誌電子版で報告されたこの結果は、同薬が効果を示さず、毒性が強いという以前のいくつかの試験結果と相反するものである。

ゲムツズマブは、急性骨髄性白血病に対して 2000 年に米国食品医薬品局 (FDA) より迅速承認されたが、全面承認のための確認試験で生存期間の延長は認められず、治療関連死亡のリスクを含めて毒性が増加することが示された。2010 年、製造元のファイザー社が同薬を一般市場から自主回収したが、臨床試験は継続されていた。

フランス急性白血病グループ (ALFA) が実施した今回の試験では、副作用を軽減するために、高用量で 2 日間投与するのではなく、化学療法施行中に低用量で 3 日間投与する方法を用いた。試験では患者 139 人がダウノルビシン+シタラビンの標準化学療法を受け、別の 139 人が標準化学療法に加えてゲムツズマブオゾガマイシンの投与を受けた。

低用量ゲムツズマブオゾガマイシンの分割投与を加えることにより、全生存とイベントフリー生存 (再発、死亡、または、治療に反応しないと評価されるまでの期間) が改善した。2 年間の追跡調査後のイ

ベントフリー生存率は、ゲムツズマブオゾガマイシン投与患者で 41%、対照群 (標準化学療法のみ) で 17%であった。治療から 2 年後の全生存率はゲムツズマブオゾガマイシン群で 53%、対照群 42%であった。

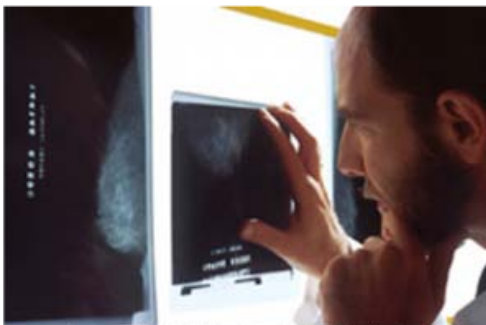
ゲムツズマブオゾガマイシン群の患者では、副作用、特に白血球と血小板の持続的な減少がより多く現れるようであったが、治療中の死亡については両群で有意な差はなかった。「低用量ゲムツズマブオゾガマイシンの分割投与により、安全に薬が運搬されて高い累積投与量が得られ、急性骨髄性白血病患者の転帰の大幅な改善をもたらした」と著者らは記した。

「[さらなる臨床試験で] この結果が確認されれば、極めて重要である」と NCI 癌研究センターの Dr. Wyndham Wilson 氏はコメントし、「高齢の急性骨髄性白血病患者の治療は最近ほとんど進展がみられておらず、効果のある新薬が待ち望まれている」と付け加えた。氏は本研究には参加していない。

特別レポート

■検診による乳癌の過剰診断 (ノルウェーの研究)

ノルウェーで広範に行われている市民検診マンモグラフィ検査プログラムで、浸潤性乳癌と診断された女性うち、多ければ 4 人に 1 人は放置しても害はなかった、あるいは治療の必要はなかったと、4 月 3 日付 *Annals of Internal Medicine* 誌に報じられた。同国の乳癌検診プログラムの分析に基づくこの知見で、**乳癌やその他の癌の過剰診断に対する懸念**がさらに高まった。



ノルウェーの研究から、浸潤性乳癌の 15~25%は国のマンモグラフィ検査制度に伴う過剰診断であったことが示唆される。

過剰診断とは、放置しても何ら病気の症状が現れず、死にも至らない腫瘍の発見を指す。医師はこうした腫瘍と潜在的に致死性の癌とを確実に区別できないため、

検診で発見された浸潤性乳癌のほとんどに対し、手術および術後療法 (放射線治療に加えてホルモン療法、化学療法またはその両方) が行われている。

既存の研究結果に加え、この新たな知見は、検診を受けた女性のかかなりの割合が不必要に浸潤癌の診断を受け、不要な治療による有害な影響にさらされていることを示唆している。

研究者はノルウェー乳癌検診プログラムのデータを分析した。このプログラムは、1996 年にノルウェーの 19 郡のうち 4 郡で試験的に開始され、その後 9 年間で全ての郡に拡大された。研究者は特に検診プログラムがある地域における乳癌診断者の数と、同じ期間に検診プログラムがなかった地域の乳癌診断者数を比較した。

その結果、マンモグラフィによる検診プログラムの実施に伴い、浸潤性乳癌の 15~25%は過剰診断だったことが示唆された。10 年間にわたる隔年の検診の後、検診を勧められた 2500 人の女性につき、6~10 人が過剰診断、20 人が治療を要する乳癌の診断を受け、また 1 人の乳癌による死亡を防ぐことができたこと、本研究の著者らは推定した。

乳管上皮内癌 (DCIS) と呼ばれる非浸潤性腫瘍は、ほとんどがマンモグラフィでしか発見されない病変で

あるが、この分析には含まれていない。著者らは、DCIS は異なる分析手法を要するため、別個に分析されるべきと話した。DCIS の大部分は、生命を脅かす癌になることはないので、DCIS を含めれば過剰診療の推定がさらに増えることになる。

本研究の著者らは、検診以外の要素がノルウェーの乳癌率に影響した可能性があることも認識している。

しかしながら、「非致死性の癌に対する過剰診断や不要な治療は、倫理的、臨床的に大きなジレンマを生じ、マンモグラフィー検診プログラムの存在に疑念をもたらす可能性もある」と、著者らは述べている。死に至る可能性があり、早期発見と早期治療を要する癌を医師が確実に特定できるまで、「検診対象の女性に、過剰診断のリスクを総合的に知らせる必要がある」と結論づけた。

付随論説の著者らは、ノルウェーの女性は 50 歳から隔年の検診を受け始めるのに対し、米国の女性はたいして 40 歳から毎年のマンモグラフィー検診を受け始める、と強調した。「米国の方がより頻繁にかつ長期間検診を受けるため、おそらくノルウェーよりも過剰検診の頻度が高いだろう」と記述している。

しかしながら、過剰検診は件数にかかわらず深刻な問題であり、この問題への対応策がとられるべきであると論じられた。大部分の患者向け情報は、過剰診断に言及しておらず、ほとんどの女性はその可能性を知らずにいる。「われわれには、この現象について女性に警告する倫理的責任がある」と、著者らは結論した。

「癌検診による過剰診断は、癌検診分野において最も切迫した臨床問題の一つです」と、NCI 癌予防部門主任で [Physician Data Query](#) (PDQ) の検診と予防編集委員会編集長を務める Dr. Barnett Kramer 氏は語った。

「様々な癌で、感度の高い検査が増えるにつれ、過剰診断の問題も増えるだろう」と Kremer 氏は続けた。

「そうした理由から NCI は、命にかかわる癌と過剰診断の癌を見分ける研究を、高い優先度に位置づけていきます」。

— Edward R. Winstead

クローズアップ

■画像で脳腫瘍の遺伝子変異を的確に診断

最近の研究によれば、遺伝的変異により生成される物質を非侵襲的な画像診断技術を用いて検出することによって、グリオーマ（神経膠腫）におけるある種の遺伝的変異の有無を見定めることができる。グリオーマとは、もっともよく見られる型の脳腫瘍である。今後のさらなる研究によってこの発見が確認されれば、腫瘍内科医は手術や生検を繰り返すことなく、この手法を用いて、変異のある腫瘍かどうかの診断、グリオーマのいろいろなサブタイプの区別、腫瘍の進行の監視、再発の発見 - これらすべてを行うことができるかも知れない。

この手法では、磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用いて、2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) を検出する。2-HG は、正常組織にはほとんどないが、IDH1 と IDH2 という 2 つの関連した遺伝子に変異があるグリオーマに蓄積する化学物質である。これまで、IDH 遺伝子変異や腫瘍内の 2-HG を検出できる唯一の方法は、生検で採取した組織標本の分析をすることであった。これらのことを考え合

わせると、この新しい研究は、2-HG が IDH 変異のある腫瘍の非侵襲的バイオマーカーになり得ることを示している。



IDH変異の代理マーカー(2-HG)の検出を目的としたグリオーマが疑われる患者の脳腫瘍の磁気共鳴映像撮影。同定されたスペクトラムは、診断、予後判断、および腫瘍の監視の一助となるであろう。

浸潤性の低悪性度（グレード II ないし III）グリオーマの成人患者の 70%以上に IDH 変異がある。IDH 変異は、一次性膠芽腫（グリオブラストーマ）にはあまり見られないが、低悪性度グリオーマから悪性化した二次性膠芽腫に多く見られる。膠芽腫は、もっとも悪性度の高い種類のグリオーマである。

IDH 変異のある腫瘍では、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）という酵素の異常型が生成される。この酵素は、細胞のエネルギーを生成する代謝経路で重要な役割を担っている。遺伝子の変異は、酵素の正常な機能を損なうだけでなく、2-HG を産生する能力を酵素に与える。

MRS は、病院で画像診断に用いられる MRI 装置を使って、磁気共鳴映像法（MRI）と同時に実施できる。MRI が解剖学のおよび構造的情報を提供するのに対して、MRS は組織内の代謝産物を検出することによって、細胞の活動に関する情報を提供する、と最近の一連の研究のひとつの筆頭著者であるハーバード大学医学部の放射線学講師 Dr. Ovidiu Andronesi 氏は説明した。

有用な情報に富む遺伝子変異

現状では、グリオーマの確定診断には生検と病理医による判定が必要であり、腫瘍はグレード I から IV に分類される。もっとも悪性度が高いのはグレード IV（膠芽腫）である。しかしながら、「ある 2 つのグレード II の腫瘍は顕微鏡下では同じように見えるかも知れませんが、一方は非常に成長が遅いのに対し、もう一方は 2 年以内に患者を死に至らしめるかも知れません」と NIH の神経腫瘍学部門長で、MRS 研究には携わっていない Dr. Howard Fine 氏は指摘し、「遺伝学と分子生物学に基づいて〔腫瘍を分類する〕ところまで行かなければなりません」と述べた。

このように、研究者らは、一般に IDH 変異のある膠芽腫の患者が変異のない患者よりも長生きすることの発見に興味を持った。IDH 変異は低グレードのグリオーマにおいて良好な転帰と関連することも、いくつかの研究からわかっているが、膠芽腫の場合ほど堅固に確立しているわけではない。

「腫瘍の悪性度が同一の〔グリオーマ〕患者のなかでは、IDH 変異がある患者の方が予後が良好です」とカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）神経腫瘍学部門長の Dr. Susan Chang 氏は言った。Chang 氏は UCSF の放射線学および医生物画像学の教授である Dr. Sarah Nelson 氏が主導する研究に協力している。もしこれがさらなる研究によって検証されれば、新治療の臨床試験で予後が似た患者同士のグループ分けに MRS による腫瘍の 2-HG 検査を活用することができるかも知れない。

IDH 変異のあるグリオーマの手術前診断や、多発性硬化症による病変など非悪性脳病変の区別にも MRS を使用できる、と放射線物理学者の Dr. Changho Choi 氏とともにテキサス大学サウスウエスタン医療センターの試験責任医師を務めた神経腫瘍学者の Dr. Elizabeth Maher 氏は言う。この手法はまだ実験的であるけれども、20 歳の患者の脳幹に生じた低悪性度グリオーマの診断に使い、高リスクの生検をせずにすんだことがあると Maher 氏は述べた。

研究結果

2-HG を検出するために用いられている MRS 法はいくつかあるが、すでに確立された臨床的 MRS 法では、2-HG はよくある脳代謝物質と区別しがたい場合がある。Nelson 氏らは、もともとグレード II のグリオーマと診断されていた再発グリオーマ患者 52 人から採取した微少な組織標本から 2-HG を非侵襲的方法で検出し測定した。組織標本の 2-HG 発現と、腫瘍組織に IDH1 変異があることには、強い相関が見られた（IDH1 の頻度は、IDH2 変異の頻度よりもはるかに高い）。また、IDH 変異のあるいろいろな悪性度の腫瘍における 2-HG 量と標本における腫瘍細胞の密度など、いくつかの組織病理学のパラメータとの間の相関を調べた。

UCSF の研究者らが MRS を用いて ex vivo（生体外）で 2-HG を検出したのに対し、Andronesi 氏のチームは、非侵襲的 MRS を用いて 2-HG を in vivo（生体内）でも正確に検出できることを、2 人の IDH 変異のある腫瘍をもつグリオーマ患者で示した。4 人の健常人においても、4 人の IDH 変異がない一次性膠芽腫患者においても、2-HG は検出されなかった。

2 つの研究の付随論文で、マルセイユ（フランス）のティモン病院の Dr. Philippe Metellus 氏と Dr. Dominique Figarella-Branger 氏は「これら大きな発見」の臨床応用の可能性を詳述した。しかし、「これらの研究で用いた MRS 法は、すべての臨床放射線の現場で使えるわけではありません。また、in vivo での原理を証明したデータはもっと大きな集団で再現される必要があります」と述べている。

医師らは、術後の腫瘍再発を非侵襲的に見つけるために磁気共鳴スペクトロスコピーを使いたいと思っている。

これらの懸念は、テキサス大サウスウエスタンの研究と、カリフォルニア大学ロサンゼルス校脳神経外科学科副学科長の Dr. Linda Liau 教授が統括する研究によって、少なくとも部分的には解消された。い

ずれの研究も、標準的 MRS 法を大幅に変更することなく、ほとんどの病院や医療機関で日常的に実施できる in vivo の MRS 法を採用した。

Liau 氏のチームは、悪性度の異なるグリオーマ患者 27 人中 24 人において、IDH1 変異のある腫瘍で高値になる 2-HG を in vivo の MRS で検出できることを示した。また、手術前の患者について MRS で非侵襲的に測定した 2-HG の値が、対応する腫瘍標本を液体クロマトグラフィー質量スペクトロスコピー (LC-MS) という実験法で測定した 2-HG の値と相関することも示した。

さらに Maher 氏らは、グレード II、III、IV の 30 人のグリオーマ患者を対象とする試験で、in vivo の MRS による 2-HG の検出が IDH1 ないし IDH2 の変異および LC-MS で腫瘍標本を測定して得られる 2-HG の高値と相関することを示した。Liau 氏のチームはまた、患者の腫瘍への 2-HG の濃度を推定した。

もう一段先へ

それぞれのグループが用いた MRS 法は一長一短であり、ほとんどの研究チームが今なお測定法を精密化し最適化しつつある。「どれが最適の手法かということについて裁定はまだ下っていません。〔どれが最適かを〕決するためには、よく似た状況下での比較試験をしなければなりません」と、Nelson 氏は述べた。

「研究者らは次に、ゲノミクス手法を IDH 変異検出の絶対基準としつつ、諸法の感度や特異度を確立、いわゆる検証を行わなければなりません」、「1 施設、1 グループについて検証がなされるだけではなく、他の人も〔結果を〕再現できることが重要です」と Andronesi 氏は指摘した。

研究者らは、臨床応用の可能性を検証することを視野に入れながら、2-HG を検出するためだけではなく、腫瘍内の 2-HG 濃度を正確に測定するために、in vivo の MRS が利用可能であることを示そうとしている。「そこに何かがある、と示すことと、 $\pm 10\%$ の精度で測定できることは別物です。わずか

な変化を見るためには、後者が必要です」と Nelson 氏は述べた。

もし、2-HG 値が腫瘍の成長や進行を反映することが示されれば、医師は MRS で測定した 2-HG 値を用いて治療に対する反応を監視することや、IDH 変異のあるグリオーマ患者の腫瘍の進行の早期徴候を見つけることができる。「最終的に、低悪性度腫瘍の約 80%は悪性度がもっとも高い腫瘍へと変化します。にもかかわらず、大きな腫瘍に成長する前に〔MRI で〕それを見つける手立てがないのです」と Maher 氏は言う。

同様に、術後の腫瘍再発を非侵襲的に見つけるために MRS を使うことができるのではないかと医師らは期待している。徴候を早期につかむことは「今日の腫瘍内科医にとって最大の難関の 1 つです」と Nelson 氏は指摘する。なぜなら、再発を示唆する標準的 MRI 上の変化は、じつは治療の影響による変化かも知れないからである。

「もっと広い図式からいえば、2-HG だけが重要な代謝物質であるというわけではないかも知れません」と Liau 氏は述べた。彼女のグループも、Maher 氏と Nelson 氏のグループも、グリオーマの一連の代謝物質の変化を研究するために in vivo の MRS を用いている。それらの情報は、腫瘍の悪性度や疾病の進行を示す「分子生物学的な指紋」を確立するために、また、なぜグリオーマが形成され進行するのかという基礎生物学を理解するために、用いることができるかも知れない。

—Elia Ben-Ari

関連記事:「[脳腫瘍に高頻度で見つかった新たな変異](#)」

その他の記事タイトルと要約 (原文)

◆対談【原文】

「Dr. Lowell Schnipper 氏との対話：癌医療と賢明な選択キャンペーンについて」

米国臨床腫瘍学会 (ASCO) など 9 つの医学学会から、広く行われているが、エビデンスに乏しく不要な医療費に大きく寄与している 5 つの検査および治療がそれぞれの専門分野において発表された。この発表は、米国内科専門医認定機構財団 (ABIM) が実施中の「賢明な選択キャンペーン (Choosing Wisely)」の一環である。ASCO のリスト選択に携わったハーバード大学医学部の Dr. Lowell Schnipper 氏がこのキャンペーンの重要性やリストの選択過程について語った。

ASCO が推奨する、癌医療を向上させるための主要 5 項目

1. 利益を受ける可能性が低い進行固形腫瘍患者に対して、化学療法を含む不要な抗癌治療を行わないこと。代わりに症状緩和と緩和ケアに注力する。
2. 転移のリスクが低い早期前立腺癌の病期診断において、PET、CT、骨シンチ検査を実施しないこと。
3. 転移のリスクが低い早期乳癌の病期診断において、PET、CT、骨シンチ検査を実施しないこと。
4. 乳癌の根治的治療を終えた無症状の患者に対して、サーベイランス検査（バイオマーカーの定期的な測定）および画像診断（PET、CT、骨シンチ検査）を実施しないこと。
5. 発熱性好中球減少症のリスクが極めて低い（20%未満）患者に対して、白血球増殖因子を投与しないこと。

◆注目の臨床試験【原文】

「進行性固形腫瘍に対する血管破壊と化学療法を組み合わせる試験」

甲状腺未分化癌を中心とした成人の固形腫瘍において Crolibulin (EPC2407) とシスプラチンを併用する第 I/II 相試験 (NCI-11-C-0027)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041712/page7>

◆米政府議会情報【原文】

「癌関連州法データベース最新版」

各州の癌関連の医療政策を集積する 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 4 四半期に成立した州法が含まれる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041712/page8>

◆ CDC (疾病対策予防センター) 報告【原文】

「禁煙広告キャンペーンによる問い合わせが過去最高」

CDC が「元喫煙者からのアドバイス」キャンペーンを開始して 2 週間で、禁煙ホットラインへの電話による問い合わせが 2 倍 (3 月 26 日から 4 月 1 日までで 34,413 人) に、禁煙ホームページ (smokefree.gov) への訪問者が 4 倍に増加した。過去のキャンペーンでは、電話をかけた人の少なくとも 5~6 倍の人が自分自身で禁煙を試みたとみられている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041712/page9>

◆ その他の情報【原文】

「第 10 回癌サバイバーのための電話によるワークショップを開始 (4 月 24 日より)」

シリーズのパート 1 は、「ストレスに対処する心と体のテクニック」。参加者は電話またはオンラインで聴講することができる。登録は、http://www.cancercare.org/connect_workshops より。

「卵巣癌検査に関する声明の草案が公開され、一般からの意見を募集」

草案では、平均的なリスクの女性にとって定期的な経膈超音波検査と血清腫瘍マーカー検査は、卵巣癌による死亡を減らす利益はないと結論付けている。

「NCI と FDA の共同タスクフォースで腫瘍学フェロシップを募集」

「NCI、モノクローナル抗体の産生と特性評価を行うタンパク標的を募集」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/041712/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 17 日号

監修者名(記事順): 石井一夫 (ゲノム科学/東京農工大学)
吉原 哲 (血液内科・造血幹細胞移植/兵庫医科大学病院)
原 文 堅 (乳癌/四国がんセンター)
寺島慶太 (小児科/テキサス小児病院)
小宮武文 (呼吸器内科/NCI Medical Oncology Branch)

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