



NCI キャンサーブレティン2012年5月15日号 (Volume 9 / Number 10) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for May 15, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051512>

## ■特集記事

「多発性骨髄腫治療におけるレナリドミドの役割の大きさが複数の研究で裏づけられた」

## ■癌研究ハイライト

- ・低線量放射性ヨードが術後の残存甲状腺を破壊
- ・ゲノム塩基配列研究でメラノーマに関与する遺伝子を特定
- ・実験的遺伝子治療が化学療法の毒性作用から正常細胞を保護
- ・その他のニュース: 日光日焼けと室内日焼け装置の利用は依然として多い(囲み記事)

## ■スポットライト

「複雑な免疫学的癌治療法に進展の兆し」

## ■クローズアップ

「高悪性度の乳癌治療のために細胞のシグナル伝達経路を「繋ぎ直す」」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

特別レポート

注目の臨床試験

NIH 最新情報

その他の情報

## 特集記事

### ■多発性骨髄腫治療におけるレナリドミドの役割の大きさが複数の研究で裏づけられた

5月10日付 *New England Journal of Medicine* 誌に報じられた3つのランダム化プラセボ対照試験結果によれば、**レナリドミド** (Revlimid) を使った維持療法により、多発性骨髄腫患者の無増悪生存期間が大幅に延長される。(試験の要約は下記の表リンクを参照)。うち1つの試験では全生存も改善したが、これについてはそれほど決定的な結果ではないと複数の研究者が言及した。



3つの臨床試験で、レナリドミド維持療法により多発性骨髄腫の進行が大幅に遅れた。

今回の研究結果はまた、レナリドミドの維持療法が二次原発癌のリスクを高めることも示唆した。主にこれらの知見への対応として、米国食品医薬品局 (FDA) は先週、このリスク情報について**医薬品安全情報の改訂版**を発行し、医師と患者の注意を喚起した。

二次原発癌を起こす「リスクは小さくとも、実在するリスクである」と、**一つの臨床試験**の責任医師であるロズウェル・パーク癌研究所の Dr. Philip McCarthy 氏は語った。この臨床試験は、NCI から資金提供を受けた。

プラセボによる維持療法を割り付けられた患者は、レナリドミドによる維持療法を割り付けられた患者より、多発性骨髄腫が進行するリスク、あるいは死に至るリスクが高かったと、同氏はつけ加え、「医師と患者は、こうした(要因の)バランスを考える必要があります」と話した。「しかし大部分の患者にとっては、レナリドミドによる維持療法を考慮するのが妥当だと思います」。

#### 避けられない進行を遅らせる

多発性骨髄腫患者に対する現行の標準治療は、2種類以上の化学療法薬を使った寛解導入療法から始まる。最近ではレナリドミドまたは**ボルテゾミ**

**ブ** (ベルケイド : Velcade)、あるいはその両方をステロイドと併用する。患者が65歳以下である場合には、その後に自家幹細胞移植を行うことが多い(幹細胞移植には顕著な副作用が伴う可能性があるため、高齢または全身状態が不良な患者への使用が制限される)。

これらの治療により、多くの患者の癌は安定するか、部分的あるいは完全な寛解状態になる。しかしほぼすべての患者において、大抵の場合は数年以内に再発すると、NCI 癌研究センターの多発性骨髄腫部門長の Dr. Ola Landgren 氏は話した。

寛解導入治療の効果を強固なものにし、できる限り長く癌の進行を食い止めるためのさまざまな維持療法が、これまで研究されてきた。たとえば**サリドマイド**を使った維持療法は、いくつかの臨床試験で、無増悪生存期間を延長することが示され、全生存を改善する可能性も示唆された。しかしサリドマイドを使った長期的な治療では、重症の末梢神経障害といった衰弱をもたらす副作用を生じると、セント・ルイスにあるワシントン大学サイトマンがんセンターの Dr. Keith Stockerl-Goldstein 氏は説明した。

「毒性のために多数の患者がサリドマイド治療を中止しています」と、同氏は話した。この毒性が、サリドマイドの使用を限定的なものにしている。「レナリドミドやボルテゾミブのような毒性の低い薬剤なら、副作用なしに生存利益を得るという希望がありました」。

#### 進行を遅らせる

NCI の資金提供により米国で行われた**臨床試験**と、フランスの研究者が主導して**欧州で行われた臨床試験**では、自家幹細胞移植を受けた患者(米国の試験は71歳未満、欧州の試験は65歳未満)で、レナリドミドとプラセボによる維持療法を比較した。欧州の試験では、両群ともに維持療法の前に、短期間に大量投与するレナリドミドの「強化」療法が実施された。

欧州、オーストラリア、イスラエルで実施された**3つ目の試験**は、65歳以上の新たに多発性骨髄腫の診断を受けた患者を対象に、レナリドミドとプラセボによる維持療法を比較した。対象は、寛解導入治療を受けており、自家幹細胞移植の対象にはならなかった患者である。

「レナリドミドやボルテゾミブのような  
毒性の低い薬剤なら、副作用なしに  
生存利益を得るといった希望があった」

—Dr. Keith Stockerl-Goldstein

これら 3 つの臨床試験すべてにおいて、レナリドミドの維持療法は患者の癌が再び進行するまでの期間を大幅に延長した。（下表を参照）

### 多発性骨髄腫のレナリドミド維持療法の 3 つの臨床試験における無増悪生存期間

臨床試験	自家幹細胞移植	維持療法を受けた患者数	無増悪生存期間の中央値	
			レナリドミド	プラセボ
米国	実施	460	39 カ月 46 カ月	21 カ月* 27 カ月**
欧州	実施	614	41 カ月	23 カ月
欧州、 オーストラリア、 イスラエル	実施せず	248	31 カ月	14 カ月

\*2009 年に臨床試験が非盲検化された時からのデータ

\*\*34 カ月の中間フォローアップの後。クロスオーバーした患者を含む。

米国の臨床試験では、この臨床試験が非盲検化された（すなわちどちらの治療を受けているかが患者および主治医に知らされた）2009 年 12 月上旬以降にプラセボ群からレナリドミドの維持療法群に移った患者がいたにも関わらず、レナリドミド維持療法は 3 年後の**全生存率の改善**（88%対 80%）を示した。

この非盲検化は、試験の中間データ分析により、両群の無増悪生存期間に顕著な差が見られたために行われたものである。プラセボに割り付けられた患者は、その際にレナリドミド投与を受ける選択肢を与えられ、約 3 分の 2 の患者がレナリドミドの投与を開始した。

しかしこのクロスオーバーが「長期的な全生存改善効果の検出を困難にするかもしれません」と、McCarthy 氏は話した。

#### 二次原発癌と未解決の問題

レナリドミドの投与を受けた患者における副作用には、もっと高頻度のものがあるが、最も重篤なのは二次原発癌の発生である。

多発性骨髄腫、およびその前段階で意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症として知られる病態は、急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群といった二次原発癌の発生に独立して関連することが、これまでの研究により明らかになっている。

多発性骨髄腫に続く二次原発癌のリスクには**多数の要因**が影響する可能性があると、Landgren 氏は言及した。しかしこの 3 つの臨床試験すべてにおいて一致して、レナリドミドの維持療法ではより多くの患者で新たな原発癌が発生していることから、レナリドミドが要因であることが強く示唆される。しかしながら、この二次原発癌のリスク上昇については、少数の発生例に基づいたものであり、患者と話し合うべき事柄だと同氏は話した。

この臨床試験の結果で、多発性骨髄腫の新たな標準治療を確立するかどうかは、「意見が分かれる可能性がある」と、メリーランド大学グリーンバウムがんセンターの Dr. Ashraf Badros 氏は付随論説で述べた。

Stockerl-Goldstein 氏もこれに同意した。最適な治療期間や、他の 2 つの臨床試験では全生存の改善が見られなかったこと、無増悪生存期間の延長が生活の質の改善につながるのかといった疑問に対する答えはまだ出ていないと、同氏は強調した。

そうした不明点はさらに、レナリドミドを使った長期治療の費用対効果に対する疑問も投げかけると Badros 氏は書いた。同氏の試算によれば、維持療法の費用は検査や診療等の諸費用を除いた薬価だけでも年間 16 万ドルになる。

レナリドミド維持療法の後に二次原発癌の発生リスクが高い患者群や、維持療法によって利益を得る可能性の高い患者群を示すバイオマーカーを同定するため、Landgren 氏と NCI の研究者らは 3 つの臨床試験の患者から採取した腫瘍サンプルを分析するプログラムを立ち上げた。この取り組みを加速するため、研究チームは臨床試験に参加していない多発性骨髄腫患者で、二次原発癌が発生した患者からのサンプル分析も考えていると、Landgren 氏は語った。

こうした未解決の問題があるにせよ、研究者らは多発性骨髄腫に関するこのところの進歩に興奮している。多発性骨髄腫には長年にわたって顕著な臨床的進歩がなかったが、この 10 年は治療法の改善により生存率が 3 倍に上昇したと Landgren 氏は語った。

– Carmen Phillips

## 癌研究ハイライト

### ◆低線量放射性ヨードが術後の残存甲状腺を破壊

*New England Journal of Medicine* 誌 5 月 3 日号に掲載された欧州のランダム化比較試験 2 件によれば、甲状腺癌の術後に投与した低線量の放射性ヨードによって、高線量放射性ヨードと同等の効果で残存する甲状腺組織が破壊（焼灼）され、副作用および放射線曝露量も少なかった。両試験とも、放射性ヨードの線量に関係なく、放射性ヨード治療前の甲状腺刺激ホルモン（サイトロロピン） $\alpha$  の投与または甲状腺ホルモンの中止が、甲状腺焼灼に有効であることを示した。

フランスと英国で実施された試験（[ここ](#)と[ここ](#)）にはそれぞれ、低リスクの甲状腺癌患者 752 人および 438 人が参加した。いずれの試験でも、術後数カ月経過した患者を低線量放射性ヨード（1.1 GBq）群または高線量放射性ヨード（3.7 GBq）群に無作為に割り付けた。

放射性ヨード治療から効果を得るには、甲状腺刺激ホルモンが高値でなければならない。このため研究者らは、両群の患者を術後甲状腺ホルモン補充療法中止群（体の自然な甲状腺刺激ホルモン値を上昇させるため）または遺伝子組換え甲状腺刺激ホルモン（甲状腺刺激ホルモン  $\alpha$ ）投与群に無作為に割り付けた。甲状腺刺激ホルモン  $\alpha$  の投与は甲状腺ホルモン補充療法の中止ほど不快感を生じるものではないが、放射性ヨード治療の効果に薬剤が干渉するかもしれないという懸念があった。

両試験とも、放射性ヨードによる焼灼に成功した症例数は低線量と高線量でほぼ同じであった。成功率は、フランスの試験では患者の 95%、フランスの試験よりも腫瘍が大きい患者が参加した英国の試験では患者の 85%であった。両試験ともに、甲状腺刺激ホルモン  $\alpha$  群で比較しても、甲状腺ホルモン補充療法中止群で比較しても、焼灼の成功率は両線量間で有意差はなかった。

局所再発または遠隔再発の危険度が低い甲状腺癌患者では、放射性ヨードを用いて残存甲状腺を焼灼することによって経過観察が容易になるため、米国では使用が増えてきている。最近の[研究](#)から、低リスク甲状腺癌の若年患者に対する焼灼術の使用が、1973 年の約 3%から 2007 年には約 40%に増加したことが判明した。

しかし、放射性ヨード治療によって低リスク患者の生存期間が延長するかどうかは明らかではない。「そもそも甲状腺癌の生存率は良好なので、低リスク患者でその効果を証明するのはかなり難しい」、と両試験の付随論説の共著者であるハーバード大学医学部の Dr. Erik Alexander 氏が説明している。放射性ヨードによって低リスク患者の無病生存期間が延長するかどうかをみる臨床試験が最近英国で[開始された](#)。

## ◆ゲノム塩基配列研究でメラノーマに關与する遺伝子を特定

転移性メラノーマの腫瘍組織試料を用いて全ゲノム塩基配列を決定する研究によって、メラノーマでよく変異がみられ、腫瘍の増殖および転移を促す可能性がある遺伝子 PREX2 が特定された。この**研究結果**は5月9日付 *Nature* 誌電子版に掲載され、染色体の再配列がメラノーマの進行および治療への抵抗性に關与している可能性も示していると、著者らは述べている。

この研究を実施するにあたって、ダナファーマー癌研究所およびハーバード大学医学部所属の Dr. Levi Garraway 氏をはじめ、米国および欧州にある多数の研究所の研究者らが、転移性メラノーマの25の腫瘍組織試料の全ゲノム塩基配列を決定し、同じ患者の正常組織と照合した。

研究者らは、変異遺伝子の数は腫瘍を採取した体の部位によって異なることを発見した。日光曝露をほとんど受けない部位の腫瘍には遺伝子に最小限の変異しかみられなかったが、日光曝露をいつもよく受ける部位から採取した試料にはかなり多くの変異がみられた。慢性的に日光曝露を受けていた患者から採取した試料には、最大数の変異が認められた。

著者らの報告では、同じ染色体内および染色体間の染色体再配列（転座とも呼ばれる）が多く認められた。なかには複雑なものがあることやその場

所から、再配列が「メラノーマの発症または進行に大きく關与すると考えられる」と述べている。

染色体再配列は PREX2 遺伝子の周囲で高頻度に見られた。最も多い変異遺伝子は BRAF と RAS であったが、いずれもメラノーマとの関連は既知であり、PREX2 にも多くの変異があった。107のメラノーマ腫瘍組織試料を追加分析したところ、先の結果を裏づけるものであり、腫瘍の約14%に PREX2 変異があった。

メラノーマが最初に発生するのは色素産生細胞であるメラニン細胞であるが、研究者らは、PREX2 変異があるメラニン細胞を移植したマウスでは、PREX2 変異がない同細胞を移植したマウスよりも腫瘍増殖が大幅に加速されたことも明らかにした。

PREX2 は癌とよく関連する遺伝子の性質にすっきりとはあてはまらないようであると、研究者らは報告している。共著者であるスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Michael Berger 氏は、「その変異パターンは腫瘍抑制遺伝子により近いようである。ただ、機能解析からは、発癌遺伝子のような振る舞いであった」とニュースリリースで話している。

## ◆実験的遺伝子が化学療法の毒性作用から正常細胞を保護

化学療法の毒性作用から正常な血液幹細胞を保護するための遺伝子治療のプルーフオブコンセプト（概念実証）試験で、膠芽腫患者3人が高用量の試験薬に忍容性を示した。この種の脳腫瘍は予後が不良であるが、3人とも同種の脳腫瘍患者の生存期間中央値よりも長く生存した。1人の患者は診断後2年以上も増悪せずに生存している。フレッド・ハッチンソンがん研究センターの Dr. Hans-Peter Kiem 氏をはじめとする研究者らが *Science Translation Medicine* 誌5月9日号に研究結果を発表した。

この3人の患者には MGMT と呼ばれる遺伝子が過剰発現した腫瘍があった。O6-ベンジルグアニン（O6-BG）と呼ばれる試験薬が MGMT から生成するタンパク質を抑制し、**テモゾロミド**などの抗癌剤に対する腫瘍の感受性を高めるが、造血幹細胞をはじめ正常な血液細胞に対する化学療法の

毒性作用も増大する。研究者らは、O6-BG 治療に忍容性をもたせるために、細胞を O6-BG 抵抗性にする P140K と呼ばれる MGMT 変異遺伝子を患者の血液幹細胞に挿入した。

患者はまず腫瘍を最大限切除するための外科手術を受け、続いて放射線治療を受けた。次に患者の血液から幹細胞が採取された。この幹細胞は実験室で培養され、ウイルスを用いて変異遺伝子が細胞内に挿入された。これは形質導入として知られる過程である。次に、患者はカルムスチンによる化学療法を受けた。最後に、形質転換した幹細胞が患者に注入され、患者はさらに O6-BG とテモゾロミドによる化学療法を受けた。

各患者は、少なくとも3サイクルの併用化学療法に忍容性を示し、1人の患者は9サイクルの治療を受けた。幹細胞移植後、最長14カ月間 MGMT 変異遺伝子を有する正常血液細胞が検出された。

研究期間中に白血病の徴候を示す骨髄の変化はなかったが、研究者らは、生存している患者の経過観察で形質転換した幹細胞をモニターしていく予定である。（遺伝子療法で懸念されることのひとつは、正常ゲノムの二次癌発生の引き金となるような場所に外来遺伝子が挿入される可能性があることである。）

患者に毒性がみられず、生存期間が比較的良好であったということは、「この方法によって、この化学療法を複数サイクル、おそらく以前より効果的な高用量でも投与することが可能となり、さらに良好な治療結果が得られることを示唆している」と著者らは締めくくった。

#### その他のニュース:日光日焼けと室内日焼け装置の利用は依然として多い

米国の若年成人が皮膚癌リスクを高める行為をしていることを、新たな報告 2 件が示している。最初の研究によれば、日光から皮膚を保護するために日焼け止めや日陰を利用したり、足首まである長い衣類を着用する人が多くなっているが、日焼けは相変わらず多い。18~29 歳の全成人の半数がこの 1 年間に少なくとも 1 回は日焼けをしていると報告した。

2 番目の研究では、18~25 歳の非ラテンアメリカ系白人女性の約 30%が室内日焼け装置を利用しており、皮膚癌リスクをかなり増大させていることが判明した。

両報告とも 5 月 11 日付週刊疾病率死亡率報告に掲載された。

## スポットライト

### ■複雑な免疫学的癌治療法に進展の兆し

今回の記事は、養子細胞移入 (ACT) と呼ばれる免疫療法に関する 2 回シリーズ記事の第 2 回である。第 1 回記事では、進行メラノーマ治療における腫瘍浸潤リンパ球を用いた ACT の一種について述べた。第 2 回記事では、現在種々の癌治療で研究が進められている遺伝子操作した T 細胞に関して、および ACT を実験的治療から一般的な臨床治療に移行させるうえでのハードルについて述べる。

NCI の研究者が実施した患者 15 人を対象にした臨床試験で、癌治療法として急速に展開している養子細胞移入 (ACT) の分野で画期的な結果が得られたことが、2006 年の *Science* 誌に掲載された。

試験に参加した患者 2 人の進行メラノーマでは、1 回の治療で完全奏効を示した。この治療では、試験参加者のリンパ球を採取し、遺伝学的な修飾を行って実験室内で数十億個にまで増殖させた後、培養細胞を患者に注入する。

当時、NCI 癌研究センター外科部門の Dr. Steven Rosenberg 氏らは、すでに同様の ACT を利用して進行メラノーマ患者の治療で大きな成功を収めていた。それは、患者自身の腫瘍サンプルから採取した腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) と呼ばれる T 細胞を直接用いて治療する方法である。

しかしこの *Science* 誌の記事は、(腫瘍ではなく血液から採取した) T 細胞に抗腫瘍能力を高める

ような遺伝子操作を行って注入した初の報告であると、外科部門の研究者らは発表している。

主にメラノーマは大半の癌よりも強い免疫応答を引き起こすという理由から、ACT の性能試験にメラノーマが用いられてきた。しかし T 細胞の遺伝子操作技術の発展により、これも急速に変わり始めている。

「(技術の発展で) ACT が現実的な治療選択肢となりうる癌は大きく広がりました」。ACT による癌治療に関する現在までのほとんどの臨床試験を手がける外科部門の Dr. Richard Morgan 氏はこう述べた。

一方、どのような ACT であっても広く利用可能となった場合に乗り越えなければならない大きなハードルがある、とスローンケタリング記念がんセンターで複数の ACT に関する臨床試験に関与した Dr. Michel Sadelain 氏は考えている。要は、これらの治療法は生きた免疫系細胞を非常に複雑な

プロセスにより実験室内で変化させるもので、いつでも多数の患者に投与できるように大量生産して棚や冷蔵庫内に備蓄しておける錠剤や注射薬ではないということだ。

懐疑派はなおも多いが、「免疫系細胞による治療の可能性を信頼しはじめた人の数は増えています」と Sadelain 氏は話している。

### よりよき T 細胞を構築する

現在 ACT でもっとも広く試験されているのは TIL 治療であるが、遺伝子操作 T 細胞を用いるアプローチも徐々に広まりつつある。

メラノーマ腫瘍から採取した T 細胞はすでに癌細胞を攻撃する態勢になっていることが多い。しかし、他の腫瘍では浸潤 T 細胞が少ないか、分離が難しいと Sadelain 氏は説明する。

このことから、研究者らは特定の遺伝子を T 細胞に導入して腫瘍攻撃能力を増強できないか、抗腫瘍受容体の発現に的を絞って研究を開始した。この受容体は T 細胞表面でドッキングの架台のように働き、細胞表面もしくは内部の（理想的には、癌細胞だけの）特異的な標的（抗原）を認識して結合する。

遡ること約 20 年前、T 細胞を遺伝的に改変する初の試みは「まったくうまくいきませんでした」と Sadelain 氏は話す。「現在はもっとうまくできますし、患者 T 細胞に変更を加える方法はいくつもあります」。

研究の大部分は、T 細胞受容体 (TCR) またはキメラ抗原受容体 (CAR) を発現する細胞の遺伝子操作に焦点がおかれてきた。T 細胞がこれらの受容体を産生するために必要な遺伝物質は、ウイルスベクターにより導入されるのが普通である。ウイルスベクターとは、病原性をなくしつつも細胞 DNA に入り込む能力を残したウイルスである。

どちらの受容体にも限界はある。CAR は主成分が抗体の一部であるため、癌細胞表面に存在する抗原にしか結合できない。一方、TCR は細胞表面および細胞内の抗原を標的にすることができる。その代わりに、TCR は癌細胞上の患者に特異的な免疫系タンパク質と遺伝的に合致している必要があり、複雑で制約が生じるかもしれないという別の一面がある。

「どちら（の受容体）を用いるかは基本的には生物学の問題です」と Morgan 氏は話す。

癌細胞で通常発現し、正常細胞では発現しない適切な標的抗原を発見することが「大きな障壁」と同氏は述べており、ACT 研究の律速段階になっているという。

いずれにせよ、両治療法ともに試験が行われている。

免疫系細胞による治療の可能性を信頼しはじめた人の数は増えている。

-Dr. Sadelain

2006 年の TCR を発現する T 細胞を用いたメラノーマ試験以降、NCI の研究者は複数のパイロット試験で良好な反応があったことを報告している。2010 年、NCI の研究者は CAR を発現し CD19 抗原を標的とする T 細胞 (Sadelain 研究室の成果を一部ベースにして開発) を初めて用いた 1 人の濾胞性リンパ腫患者を対象にした最初の臨床試験について報告した。2 サイクルの治療により、患者は約 3 年間の奏効が得られたと Rosenberg 氏は話している。別のリンパ腫または白血病患者 8 人の治療も行われ、うち 7 人で腫瘍が退縮し、3 人は完全寛解に達した。

Dr. Malcolm Brenner 氏を代表とするベイラー医科大学の研究者らは、複数の神経芽細胞腫の小児が GD2 抗原を標的とした CAR 発現 T 細胞による治療後に完全寛解に達したとする試験結果を報告している。

そして昨年末には、ペンシルバニア大学アブラムソンがんセンターの Dr. Carl June 氏が、CD19 を標的とする CAR 発現 T 細胞により治療した慢性リンパ球性白血病患者 3 人の初期の所見について報告した。このうち 2 人は完全寛解、1 人は部分寛解を得た。

この研究を行ったグループは、注入した T 細胞の体内での正確な動きについてさらに理解するため治療後の患者についても研究に力を入れており、興味深い結果も出ている。

June 氏の説明によると、アブラムソンがんセンターの試験に参加した患者では「注入した CAR 発現 T 細胞またはその子孫細胞 1 個で 1,000 ~ 93,000 個の腫瘍細胞を破壊することがわかりました」という。この腫瘍細胞の大量破壊により、3~7 ポンド (1.4~3.2kg) もの腫瘍が「消えてなくなったのです」と同氏は述べた。

遺伝子操作 T 細胞の数%はしばらく体内に留まり、一部は骨髄に定着して、おそらく癌が復活しようになると活動を始めることを研究者は発見した。

最近の ACT では成果が得られているが、他の治療法と同じくどの患者でも効果があるわけではなく、高熱や入院期間の延長を要するような症状などの副作用がある。一例として、進行大腸癌患者が治

療後数日で死亡した事例があり、サイトカイン急増の結果であることは明白であった。つまり、ACT の注入に端を發し大量の抑制不能な免疫応答が起こった。

### 大舞台への推移

ACT が広く利用可能になるといろいろなことが起こると、この分野の多くの人が考えている。ペイラー医科大学の細胞・遺伝子治療センター長の Dr. Brenner 氏は ACT の利用拡大が最重要課題の 1 つだと話す。

「今より広範囲の病気を治療できることを示すことができるようになるまで、今より広範囲の病気を治療するのに必要な資源（資金）を手に入れることができないのです」。昨秋行われた NCI が支援する免疫療法の学術会議で Brenner 氏は冗談めかしてこのように述べた。数多くの ACT に関する臨床試験が進行中で、この分野は発展し続けている（表参照）。

### TCR/CAR 発現 T 細胞による ACT のヒト臨床試験の例

実施機関	癌の種類
NCI	メラノーマ、膠芽細胞腫、肉腫、膀胱癌、中皮腫
アブラムソンがんセンター	白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、卵巣癌、肉腫
ペイラー医科大学	膠芽細胞腫、頭頸部癌
シティ・オブ・ホープがんセンター	神経膠腫、リンパ腫
スローンケタリング記念がんセンター	白血病、リンパ腫、前立腺癌

研究者は製薬会社やバイオテクノロジー企業などの協賛も得始めた。これらの企業には新治療法を市場に出すための資源とインフラがある。

例えば NCI は、商業生産可能な TIL の製造法を開発し、より大規模の臨床試験に進めるための研究協定を Genesis Biopharma 社と締結している。同分野の他の研究者も商業開発について各社と話

し合っており、近い将来協定を結びたいと話している。

注入したCAR発現T細胞  
またはその子孫細胞1個で  
1,000～93,000個の腫瘍  
細胞を破壊した。  
-Dr. Carl June

Rosenberg 氏は、産業界の関与を必要としない ACT の有力な臨床モデルの 1 つは骨髄移植だと考えている。専用の移植プログラムがある医療機関であれば国内どこでも利用可能だ。

一方、2010 年に米国医薬食品局（FDA）が承認した前立腺癌ワクチンのシプロイセル T（商品名 Provenge）は追随すべき産業モデルの成功例を示した、と Morgan 氏は指摘する。

遺伝子操作および細胞培養プロセスは効率的かつ合理化されたものとなってきており、ACT はコストパフォーマンスの高い治療法となるかもしれない。アブラムソンがんセンターの研究チームは、現在 CAR 発現 T 細胞を 10 日間で 100 億個にまで培養する費用は約 15,000 ドルで、多くの新しい標的治療法より好ましい、と June 氏は指摘する。新しい標的治療法は 1 カ月の治療費がこの 2 倍にもなる。

「間違いなく改善の余地があります」と June 氏は話す。遺伝子操作および細胞培養技術は進歩していきだろう、と同氏は続け、今後の研究および資金提供によって標的抗原の新しい同定法も開発されるだろうと述べている。

- Carmen Phillips

【上段画像下キャプション訳】  
養子細胞移入は患者からの T 細胞採取、細胞の培養、細胞の患者への再注入で構成。拡大すれば説明全文が読める。(図は S.Rosenberg 氏[2011] Nature Reviews Clinical Oncology, 8:577-585 による) [画像原文参照]



# クローズアップ

## ■高悪性度の乳癌治療のために細胞のシグナル伝達回路を「繋ぎ直す」

癌細胞は時間の経過とともに遺伝子変異を起こす。これが患者に対して薬剤が効かなくなる 1 つの理由である。このような変異は、細胞増殖を調節するシグナル伝達経路を変化させることが多い。新たな研究は、癌細胞でこれらの経路がどのように機能しているかを解明し、この知見を用いてシグナル伝達ネットワークを「繋ぎ直す」ことで、新たな治療方法を導くことができる可能性を示唆している。

Cell 誌 5 月 11 日号に掲載された本研究では、研究室で乳癌細胞を標的薬と化学療法薬とで処理した。標的薬と化学療法薬の処理を同時に行うのではなく、標的薬で前処理することで、細胞は化学療法薬に対する感受性が大きくなった。

「本研究は、癌細胞を変化させる治療により化学療法薬に対する感受性を増加させることができることを示唆しています」と、責任研究者であるマサチューセッツ工科大学 (MIT) の Dr. Michael Yaffe 氏は述べ、さらに「細胞は複雑なシステムです」と続けた。「1 つの経路をブロックしたところ、シグナル伝達経路の繋ぎ直しが起こりました」。

### 癌細胞の感受性を増加させる

連続的アプローチでは、最初に細胞をエルロチニブ (タルセバ) に曝した。エルロチニブは、上皮成長因子受容体 (EGFR) と呼ばれるタンパク質の活性を阻害する働きがある。次に少なくとも 24 時間後、一般的によく用いられている化学療法薬であるドキソルビシンに曝した。

Yaffe 氏らは、トリプルネガティブ乳癌患者から採取した細胞を使用した。トリプルネガティブ乳癌は悪性度が高く、若い女性やアフリカ系アメリカ人で多く認められる。新しい治療法が必要とされており、本研究の結果を受けて、研究者らは臨床試験の計画を開始した。

「これらは興奮する結果です」と NCI の癌生物学部門の Dr. Dan Gallahan 氏は述べた。「一次治療で投与する化学療法薬のような既存薬に対する癌細胞の感受性をより高めるために、シグナル伝達経路の知識が必要であることを示唆しています」。

実験で用いた細胞株のおよそ 40% は、エルロチニブの処理後、ドキソルビシンに対して反応した。時間差をつけて 2 剤を投与してから 72 時間後に

は、薬剤に反応した細胞は全て死滅したことが明らかとなった。

エルロチニブは、癌細胞の「DNA 損傷薬に対する感受性を非常に高めました」と、本研究に助成金をだした NCI の総合癌生物学プログラムの長でもある Gallahan 氏は指摘した。

「癌細胞が治療に対して耐性を獲得することは分かっています」と同氏は続けた。「この研究は、システム生物学的アプローチから得られた癌細胞のシグナル伝達経路に関する新たな情報を、癌に対処するためにどのように使用できるかを明らかにしています」。

### システム生物学からのヒント

Yaffe 氏の研究室では、細胞が DNA 損傷にどのように反応するか、そして細胞はどのように情報を統合するのかを研究している。最近、この研究室は、細胞内の複数のシグナル伝達経路やネットワークを同時に調査する新たな方法を開発した。このアプローチは、システム生物学と呼ばれることもある。

これらの結果は既存薬に対する癌細胞の感受性をより高めるために、シグナル伝達経路の知識が必要であることを示唆している。

—Dr. Dan Gallahan

研究の第一段階では、異なる時間間隔で処理した薬の組み合わせが癌細胞に及ぼした影響を調査した。好ましい結果が得られれば、迅速に臨床試験に移行することを望んで、すでに承認されている薬あるいは患者に対する試験が行われている薬に重点を置いた。

「研究室での実験結果に基づき、特に薬剤に対する感受性がない細胞を採取し、その細胞を感受性を持つ状態に変えることが可能になるかもしれないと判断しました」と Yaffe 氏は説明した。細胞の状態が変化するという概念は、新しいものではないと同氏は指摘した。しかし、この実験で評価されたアプローチが、トリプルネガティブ乳癌細胞で試みられたことはなかった。

投与時間をずらすことなくエルロチニブと化学療法薬を併用した過去の臨床試験では、明確な結果は得られなかったと Yaffe 氏は指摘した。彼のチ

ームは、マウスに対してもこのアプローチを行い、有益な結果を得た。

時間をずらしたアプローチに反応した細胞の中で、細胞死と関連するもう 1 つのシグナル伝達経路が活性化していたことも明らかになった。「システム生物学解析により、時間をずらした投与がなぜこれほど効果的に癌細胞を死滅させたかを示すことができました」と Yaffe 氏は述べた。

エルロチニブは、プログラム細胞死やアポトーシスに関係したシグナル伝達経路の「覆いを外す」ようであった。これは、処理していない細胞では有効ではなかった。この経路には、治療に対する反応のマーカーになり得るカスパーゼ 8 の名で知られるタンパク質が関与していると筆者らは述べた。

時間をずらした投与方法で一番劇的な反応を示した細胞は、EGFR からのシグナル伝達が高レベルであったが、EGFR 自体の変異や、その発現レベルの高低等とは無関係であった。

標的薬と DNA 損傷薬の別の組み合わせを同じ方法で処理すると、一部の肺癌に対して効果がある可能性が追加試験により示された。

#### 今後の課題

未来に目を向けると、Yaffe 氏は 2 つの難題があると予測する。1 つは、治療の候補を特定するためのマーカーとしてヒト腫瘍の EGFR 活性の測定方法を見いだすこと。もう 1 つの難題は、腫瘍の異種性である。EGFR からのシグナル伝達に活発な細胞集団とそうではない細胞集団をもつ腫瘍の場合、このアプローチでは、EGFR からのシグナル伝達のない細胞集団を死滅させることはできないであろう。

システム生物学解析により、時間をずらした投与がなぜこれほど効果的に癌細胞を死滅させたかを示すことができた。  
—Dr. Michael Yaffe

「腫瘍の異種性は、（癌治療の際には）常に問題となり、われわれのアプローチではそれを回避できません」と Yaffe 氏は述べた。しかし、トリプルネガティブ乳癌患者には、このアプローチにより既に使用できる薬を用いる治療が改善する可能性がある人がいると同氏は続けた。

次のステップとして、MIT の研究者と共同で、2 剤を組み合わせ取り込みを遅らせる治療法の開発に取り組んでいる。1 つの可能性は、表面を EGFR 阻害剤でコーティングしたナノ粒子にドキソルビシンを内包するもので、マウスでの試験に向けて準備中である。

「まだシグナル伝達経路間でのクロストークが十分解明されていません。これが標的抗癌薬の使用を大きく制限しています」と Yaffe 氏は述べた。しかし、同氏は、「システム生物学を用いて、既存薬をどのように組み合わせれば適切かを解明することにより、癌治療が改善する可能性があります」と楽観的である。

— Edward R. Winstead

#### 【上段画像下キャプション訳】

新しい治療アプローチは、乳癌細胞の化学療法薬に対する感受性を高めることが目的である。黄色細胞は反応を示し（多くは死滅する）、赤色細胞は存続するが分裂しなくなり、緑色細胞は増殖し続けている。（写真提供：Neil Ganem 氏、David Pellman 氏、Michael Yaffe 氏）

[画像原文参照]

## その他の記事タイトルと要約（原文）

### ◆ 特別レポート【原文】

「老化するゲノムが示す癌リスクの手がかりが見つかる」

癌にかかっていない人の一部には、細胞のサブセットに血液癌で主に発生することが知られている異常を含む大規模な構造的染色体異常を持つ人々がいることが 2 つの新しい研究で示された。このモザイク型の異常（同じタイプの細胞の中に正常細胞と変異細胞が混在する状態）が起きる頻度は、特に 50 歳以降、年齢とともに増加する傾向があり、癌のリスク増加と関連する可能性がある。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051512/page4>

---

## ◆注目の臨床試験【原文】

---

「治療抵抗性肝癌に対する実験的な抗体」

ソラフェニブに反応しなかった肝癌に対する TRC 105 (NCI-11-C-0181)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051512/page7>

---

## ◆ NIH 最新情報【原文】

---

「NIH、産業界、研究者らで既存薬の新しい用途を見出す協力体制」

NIHの国立先進トランスレーショナル科学センター(NCATS)は、既存の薬剤の新しい用途を見つける研究者を支援する共同プログラムを発表した。このプログラムでは、安全試験など開発の重要段階を完了した薬剤が研究者に提供され、たとえば意図した効果が得られなかった薬剤を別の治療に使うなどの研究により治療薬発見のスピードアップが期待されている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051512/page8>

---

## ◆ その他の情報【原文】

---

「NCIのDr. Ann O'Mara氏、アメリカ疼痛学会賞を受賞」

「癌学習ウェビナー：健康の社会的決定要因」

開催日時：6月5日午後2:00～3:00、登録はNCI Cancer Classroom Series ウェブサイトにて

「NCI小冊子、“癌について知っておくべきこと”シリーズ最新版発行」

今回は「子宮頸癌」と「甲状腺癌」を更新

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051512/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 2012 年 5 月 15 日号

監修者名(記事順): 吉原 哲 (血液内科・造血幹細胞移植/兵庫医科大学病院)

後藤 梯 (呼吸器内科/東京大学院医学系研究科)

大野 智 (腫瘍免疫/早稲田大学・東京女子医科大学)

原文 堅 (乳癌/四国がんセンター)

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