National Cancer Institute
米国国立癌研究所

NCI キャンサー ブレティン NCI Cancer Bulletin

A Trusted Source for Cancer Research News

海外癌医療情報リファレンス

NCI キャンサーブレティン2012年9月18日号 (Volume 9 / Number 18) -米国国立癌研究所発行
NCI Cancer Bulletin for September 18, 2012 - National Cancer Institute
http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/091812

■特集記事

「肺癌のゲノム研究で明らかになった多数の治療標的」

■癌研究ハイライト

・診断用放射線曝露による BRCA1/2 変異保持女性の乳癌リスク増加

・進行肺癌患者の生存を改善する新薬

・ヒトでの最初の試験で腫瘍抑制因子標的薬が有望に

・乳癌リンパ節転移の機序が明らかに

・中国農村部では有煙炭と肺癌リスク増加に関連性あり（囲み記事）

・最良の医療実践で小児癌患者における中心ライン関連感染症が減少（囲み記事）

■スポットライト

「ゲノムの謎を探るバイオバンクの構築（動画のみ）」

■クローズアップ

「単一細胞を用いた癌の洞察」

■AHRQ 情報

「作業部会から卵巣癌検診を推奨しないとの再勧告」

■FDA 情報

「FDA が前立腺癌の発見に役立つ造影剤を承認」

「進行性前立腺癌に対する治療薬を承認」

「FDA が慢性骨髄性白血病に対する新薬を承認」

■～その他の記事タイトルと要約 （原文）～

・ゲスト報告

・対談

・注目の臨床試験

・その他の情報

特集記事

■肺癌のゲノム研究で明らかになった多数の治療標的

肺癌のゲノム研究で明らかになった多数の治療標的

最近の 5 つの研究により、数百の肺癌において遺伝子の変異やエピジェネティックな変化（注：遺伝子の塩基配列そのものが変化しないにもかかわらず、メチル化等の後天的な変化により遺伝子の発現が制御されること）が特定された。その中には、すでに臨床現場で使われている、あるいは臨床試験中の薬剤の治療標的も多く含まれている。

肺癌の遺伝子変異に関する新たな情報が、既存の分子標的薬をどのような患者に使ったらよいかを見極めるのに役立つ可能性がある。

これら全ての研究内容は今月発表され、400 検体以上の肺腫瘍組織におけるゲノム情報が報告されている。以前から肺癌に関係すると考えられてきた遺伝子変化の確認に加え、これまでに確認されていなかった肺癌と関連する可能性がある遺伝子変化も特定された。

これらのうちの 1 つの研究の共著者で臨床医兼肺癌研究者の Dr. John Minna 氏（テキサス大学サウスウェスタン医療センター）は次のように述べている。「これら 5 編の論文は、多数の肺癌解析を可能にした最新技術を用いて行われたもので、全ゲノム解析研究（ゲノムワイド解析研究）における初の重要な成果といえます」。

これらの研究を合わせると、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌という主な肺癌の種類を全て網羅したことになる。

ここでの発見はさらなる研究を要するものではあるが、今後、特定の分子標的薬が患者にとって有効かどうかを判定するための分子マーカーを開発する上で役立つ可能性がある。同時に、基礎研究者にとっては、今回新たに発見された遺伝子変化の研究を進めて、新たな治療標的の同定につながる可能性がある。

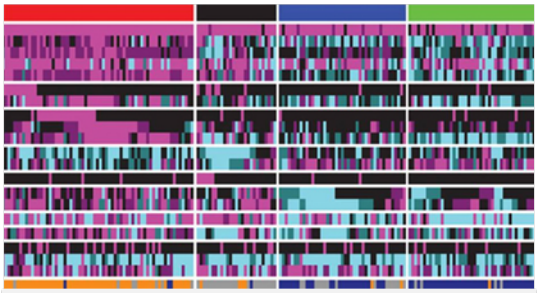
癌ゲノムアトラス（TCGA）研究ネットワークによる扁平上皮癌の大規模分析を始めとする複数の研究を共同で率いた Dr. Matthew Meyerson 氏（ハーバード大学医学部、ダナファーバー癌研究所）は次のように述べている。「ゲノムの観点からは、肺癌が複雑で多様性に富むことがこれらすべての研究で示されています」。

Meyerson 氏は、遺伝子の中には、腫瘍の種類が異なると、異なったメカニズムで不活性化されるものもある、と述べている。また、ヒトゲノムの大部分は遺伝子をコードしておらず、この部分の DNA 配列についてはほとんど知られていないことに注意する必要がある、と注意を喚起する。

扁平上皮癌

TCGA の研究者は、178 人の肺扁平上皮癌患者の組織サンプルのゲノムまたはエキソーム（タンパク質をコードする DNA 領域）の塩基配列解析を行った。解析された腫瘍の半数以上で、既存のまたは開発中の薬が標的としている遺伝子またはシグナル伝達経路での変化が認められた。この成果は 9 月 9 日付 *Nature* 誌で発表された。

Mayerson 氏は「この研究は肺扁平上皮癌の研究の進歩の大きなきっかけとなるでしょう」と述べている。



扁平上皮癌のサブタイプにおける遺伝子発現の違い

TCGA プロジェクトにおいては、肺扁平上皮癌のゲノム情報を、臨床情報（入手可能な場合）やゲノム情報以外の腫瘍の特徴（例えば、遺伝子発現、細胞のエピジェネティックな変化、遺伝子コピー数の変化）を統合して解析した。

肺癌患者の治療に従事し、TCGA の臨床チームの一員でもあった Dr. Paul Paik 氏（スローンケタリング

記念がんセンター）は次のように述べた。「これら 5 つの研究の枠組みが構築された背景には、複数の新技術の存在と、新たな治療法の開発のため肺癌の生物学的性質をよく理解する必要性がありました」。

扁平上皮癌においては、特定のシグナル伝達経路が重要な役割を担っていることがこれまでの小規模な研究（次を参照：URL①、URL② ）で示唆されてきており、これらが新たな標的薬の臨床試験へと繋がった。Paik 氏は「TCGA の研究成果が発表されるに及んで、今やわれわれは扁平上皮細胞癌では標的となりうる変異が非常に多く存在することを知りました」と語る。

予期していなかった発見としては、EGFR 遺伝子の変異が扁平上皮癌の約 1%で確認されたことである。これらの腫瘍は EGFR 経路のシグナルを阻害する既存の治療薬に反応することも考えられる。

研究者らは、肺癌細胞が免疫監視システムから逃れるのを促す可能性のある遺伝子変化の存在も突き止めた。

肺腫瘍の検査

新しい研究で見出されたあらゆる治療標的は、特定の薬の治療対象となる患者を選び出すための分子生物学的検査に組み込まれる必要がある。この研究のリーダーは、これまで疾患と関連のある遺伝子変異やその検査に関する知見を築いてきた「肺癌遺伝子変異コンソーシアム（Lung Cancer Mutation Consortium）」の一員である。

多くの肺腺癌患者は分子標的薬の恩恵を受けている。例えば、クリゾチニブ（ザーコリ）は、ある特定の遺伝子融合を持つ肺癌患者の治療で目覚ましい効果を示している。昨今では肺腺癌患者の治療選択を行う前に定期的に遺伝子検査を行う医療機関もある。

Minna 氏は次のように解説する。「肺癌全体を見わたすと、重要な治療標的は肺腺癌で最初に発見されました。現在、扁平上皮癌の治療に影響をもたらす可能性を秘めた新たな治療標的が見出されているところです」。

これらの研究は、癌ゲノムの多様性と複雑性を表すものであるが、われわれは今、ゲノムの全体像を俯瞰している。これは癌治療を前進させる上で重要なことである。
—Dr. Ramaswamy Govindan

スローンケタリング記念がんセンターでは、すべての肺扁平上皮癌の患者において、治療標的を見出すための検査が DNA 配列解析を始めとするさまざまな技術を用いて行われている。最近検査を行った患者 28 人のうち 60%以上の患者さんで腫瘍に潜在的な治療標的の存在が見つかった。

Paik 氏の研究グループが TCGA の結果に基づき検査を拡大することに触れ、同氏は「この新たな研究の将来的可能性は今まさに実現されようとしており、非常に刺激的なことです」と語っている。

小細胞肺癌

新たな 2 件の報告は、小細胞肺癌の遺伝子変異に言及している。小細胞肺癌は、腫瘍の進行が速いが、一方で遺伝子変化についてはほとんど解明されていない。研究チームは、合計 82 サンプルの小細胞肺癌のエキソームまたはゲノム全体の塩基配列解析を行った。

研究を指揮した Dr. Charles Rudin 氏（ジョンズホプキンス大学キンメルがんセンター）は、「この研究はわれわれが新たな標的を探索する上での基礎となります」と語り、「次の段階では、どの標的が腫瘍の増大を引き起こし、また治療薬の標的となりうるかを立証することです」と付け加えた。

研究者らは SOX2 と呼ばれる正常な発達に関与している遺伝子が、他の癌のように、一部の小細胞肺癌の発生や増殖に関係している可能があり、治療の標的になり得ることを発見した。

小細胞肺癌に対しては手術が行われることが少ないために、組織サンプルの入手は難しく、研究も容易ではなかった。さらに、これらの腫瘍は喫煙が引き起こした遺伝子変異の頻度が高く、このうち癌増殖に関与する変異は極めてわずかであると、別の研究を指揮した Dr. Roman Thomas 氏（ケルン大学/ドイツ）は述べた。

Thomas 氏のグループは、統計的「フィルター」を用いて解析を行い、その結果以下のことが明らかとなった。ヒストンは DNA を細胞の核内に収納する役割を果たしているタンパク質であるが、このヒストンタンパク質の修飾に関与する遺伝子が小細胞肺癌で高頻度で変異を起こしていた。

Thomas 氏は「これらの癌は非常に複雑です。そのため、研究者であるわれわれは一歩一歩進めていくしかありません。それでも前進であることには違いないのです。かつては、肺癌が分子標的薬に適した疾患と考えた者は誰もいませんでした」と述べている。

喫煙者と非喫煙者の腫瘍を比較

Cell 誌で発表された 2 つの研究は非小細胞肺癌に焦点を置いている。あるグループは、183 の組織サンプルのエキソームまたはゲノムの塩基配列解析を行い、もう一方のグループは、17 人の喫煙者及び非喫煙者から採取した腫瘍組織の全ゲノム塩基配列解析を行った。

この研究を率いた Dr. Ramaswamy Govindan 氏（ワシントン大学医学部/ミズーリ州セントルイス）は次のように語った。「喫煙者と比べて非喫煙者では腫瘍のゲノム中の変異の数が少ないことを明らかにしました」。本研究に参加した 5 人の喫煙経験のない患者では、ある既存治療薬の標的となりうる変異が確認できた。

合計すると、この研究の著者らは、17 人の患者から治療標的となる可能性のある変化を有する 54 の遺伝子を発見した。

Govindan 氏は、患者がそれぞれの腫瘍の特徴に基づいて適切な治療を選択する必要があることに触れ、「肺癌においては、大規模臨床試験の時代は終わりました。より治癒の可能性が高い肺癌の比較的早い段階で分子標的治療を施す臨床試験も設計しなければなりません」と語った。

Govindan 氏は、将来の臨床試験は選ばれた特定の患者に対して薬が比較的高い効果を示すかどうかを検証するものとなる、と予測する。Minna 氏はこれに賛同し、「効果が確認できなければ、次の治療標的、そして次の治療薬へと進むのです」と語った。

今回発表された新たな研究成果は、今後続々とあげられる知見の序章である。TCGA は、合計で 500 の腺癌と 500 の扁平上皮癌の塩基配列解析を行う予定である。これらの結果は、肺癌のエピジェネティック変化、薬剤耐性機序、腫瘍周囲の微小環境が腫瘍にもたらす影響等の問題解決に光を与えるかもしれない。

Govindan 氏は、「これらの研究は癌ゲノムの多様性と複雑性を示すものですが、われわれは今、ゲノムの全体像を俯瞰しています。これは癌治療を前進させる上で重要なことです」と語った。

加えて、Minna 氏は「何千という肺癌患者の治療に携わってきましたが、目覚ましい結果を得ることはできませんでした。新たな研究成果には強い期待を抱いています」と述べた。

5 つの研究

- 包括的ゲノム解析により、小細胞肺癌で頻繁に増幅が認められる遺伝子である SOX2 を特定（*Nature Genetics* 誌：原文）
- 統合的ゲノム解析により小細胞肺癌の細胞増殖の鍵となる重要な遺伝子変異（Driver mutation）を特定（*Nature Genetics* 誌：原文）
- 肺扁平上皮癌における包括的なゲノムの特徴（*Nature* 誌：原文）
- 非小細胞肺癌における喫煙者と非喫煙者のゲノムの特徴の概要（*Cell* 誌：原文）
- 大規模並列処理シークエンス（MPSS）法を用いた肺腺癌の特質マッピング（*Cell* 誌：原文）

— Edward R. Winstead

The articles mentioned in this story were funded in part by NIH (01GS08100, 01GS08101, CA140594, P30 CA021765, P50 CA058187, P50 CA090578, P50 CA058184, P50 CA119997, P50 CA70907, R01 CA122794 , T32 CA9216, T32 GM07753, U24 CA126543, U24 CA126544, U24 CA126546, U24 CA126551, U24 CA126554, U24 CA126561, U24 CA126563, U24 CA143799, U24 CA143835, U24 CA143840, U24 CA143843, U24 CA143845, U24 CA143848, U24 CA143858, U24 CA143866, U24 CA143867, U24 CA143882, U24 CA143883, U24 CA144025, U54 HG003067, U54 HG003079, U54 HG003079, U54 HG003273).

癌研究ハイライト

◆ 診断用放射線曝露による BRCA1 / 2 変異保持女性の乳癌リスク増加

BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子に変異を有する 30 歳未満の女性では、従来のX線、マンモグラフィー、また他の診断用の検査で受ける放射線によって乳癌リスクが高まるかもしれない。大規模な後ろ向きコホート研究において、他の乳癌高リスクコホートが受けた量よりもかなり低い放射線量で、このリスク増加が観察された。

この知見は、GENE-RAD-RISK 試験に参加したフランス、オランダ、英国の女性の研究解析から得られ、9 月 6 日付 *BMJ* 誌で発表された。

電離放射線への曝露、特に若年での曝露は乳癌において立証されているリスク因子の 1 つである。BRCA1 および BRCA2 タンパク質は、放射線によるものも含め、DNA 損傷を修復するうえで重要である。そのため研究者らは、どちらかの遺伝子に変異を有する女性は、遺伝子変異のない女性よりも電離放射線に対して傷つきやすいのではないかという仮説をたてていた。しかしこの疑問に答えるべくデザインされたこれまでの研究では一貫した解答は得られていない。

アムステルダムにあるオランダ癌研究所の Dr. Flora van Leeuwen 氏が主導したこの新しい試験では、BRCA1 または BRCA2 遺伝子に変異を有する 18 歳以上の女性 1122 人に焦点を当てた。女性らは胸部や肩への放射線も含め、それまでに受けた診断手法の全てを報告した。研究者らはこの情報を使ってそれぞれが乳房に受けた累積線量を評価した、さらに国家登録や医療記録を使い試験参加者の乳癌診断を確認した。

30 歳未満で診断用放射線への曝露がなかった場合と、曝露があった場合とを比較すると、BRCA1/2 変異を有する女性で、約 2 倍の乳癌リスクに関連していた。30 歳未満で放射線量の累積が最も高い女性でのリスクはほぼ 4 倍であった。それに対して、30 歳から 39 歳までで被曝した女性と乳癌リスク増加との関連性については証拠が得られなかった。

BRCA1 あるいは BRCA2 変異は乳癌発症リスクを大きく増加させるため、ガイドラインによってはこの変異を有する女性についてはマンモグラフィーによる定期検診の開始年齢を 25 歳から 35 歳に変更するよう勧告している。

これらの知見は「BRCA1 あるいは BRCA2 変異を有する若い女性を観察するにあたって、主な手段として非電離放射線による画像技術（MRI など）の使用勧告を支持するもの」と著者らは結論づけた。

NCI の癌予防部門長である Dr. Barry Kramer 氏は次のように述べた。電離放射線の影響に対し特に感受性が高い女性における放射線被曝と乳癌リスクの関連性について、この試験は「私たちの知見を裏づけている」。しかし「この試験の証拠は決定的なものではない」と注意喚起した。

著者らは患者自身による被曝報告に対する信頼性は統計的偏りを招いた可能性もあることを認めている。「癌患者は癌でない人よりも、放射線被曝を思い出す傾向が強いかもしれない」と Kramer 氏は説明した。

同氏は続けた。さらに決定的な証拠が得られるまでは「BRCA1 または BRCA2 変異のある女性は、現段階で解明していることと解明していないことの両方について知る必要がある」。医師は患者 1 人 1 人の検診および予防の選択肢を見直し、それぞれの良い面悪い面の可能性について患者が考えられるよう助けるべきであると締めくくった。

参考文献：“Clinical Management of BRCA Mutation Carriers”

◆ 進行肺癌患者の生存を改善する新薬

［最新］

非小細胞肺癌患者を対象にした試験薬バビツキシマブ［bavituximab］の第 2 相臨床試験結果に重大な矛盾

NCI キャンサーブレティン 2012 年 9 月 18 日号の癌研究ハイライトに、非小細胞肺癌患者を対象にした試験薬バビツキシマブの第 2 相臨床試験結果を掲載した。結果は 2012 年のシカゴ胸部腫瘍に関する学際的シンポジウム（2012 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology）で発表されたものである。

9 月 24 日、バビツキシマブを製造し第 2 相臨床試験に資金援助した Peregrine 社は、ニュースリリースを発表し、同社は試験の実施方法のいくつかの面で「重大な矛盾」を確認したと説明した。同社は矛盾の影響を判定し次第、情報公開する意向である。

◆ ヒトでの最初の試験で腫瘍抑制因子標的薬が有望に

腫瘍抑制因子 p53 の変異型を再活性化する治験薬がヒトに対して安全であることが、第 1 相試験の結果によって明らかになった。APR-246 と呼ばれるこの薬剤は、末梢血から分離した腫瘍細胞で p53 を制御する情報伝達経路も刺激した。

この試験はストックホルムにあるカロリンカ大学病院 Dr. Sören Lehmann 氏の主導によるものであり、*Journal of Clinical Oncology* 誌に発表された。

バンダービルト大学医療センターの Dr. Brian D. Lehmann 氏および D. Jennifer A. Pletenpol 氏は、この結果は「癌細胞で最も高頻度に変化が認められる経路を標的とする上で大きな前進」であると付随記事で述べた。

p53 タンパク質は、細胞サイクルを遅くする遺伝子、細胞分裂を妨げる遺伝子、またはプログラム化された細胞死（アポトーシス）を引き起こす遺伝子の発現を増大させることによって腫瘍の増殖を抑える。全腫瘍の少なくとも半分では、p53 を産生する遺伝子 TP53 で起こる不活化変異が起こって、腫瘍はこの制御を免れる。APR-246 は、p53 タンパク変異体の遺伝子制御活性を復活させ、癌細胞死を誘発することによって TP53 の変異に対抗する。

試験に参加した患者 22 人は、さまざまなタイプの白血病、ホルモン不応性転移性前立腺癌、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫であった。このような患者を対象にしたのは、前立腺癌で TP53 変異が高率でみられるためと、予備試験で p53 を標的とする薬剤に対して白血病が特に感受性を示したためであった。

患者には連続 4 日間にわたり APR-246 を点滴静注した。17 日間の追跡調査後、最もよくみられた副作用は、疲労、めまい、頭痛および錯乱であった。

この試験は薬剤の抗腫瘍効果を評価するものではなかったが、数人の患者に臨床効果がみられた。APR-246 の生物活性を測定するために、Lehmann 氏らは、患者 6 人から治療の前後 4 日目に血中を循環する腫瘍細胞を採取して解析した。そのうち 4 人では、APR-246 治療後に増殖細胞の減少が認められた。研究者らはアポトーシスおよび p53 標的遺伝子の発現増大の徴候も観察した。

循環腫瘍細胞から単離した RNA のマイクロアレイ解析によれば、細胞増殖と細胞死を制御する遺伝子に変化があった。アポトーシスを促進する遺伝子の発現レベルは APR-246 の投与量に相関関係があると考えられた。

点滴時間の延長によって高用量とする APR-246 の効果と、p53 の遺伝子機能が有効であることに依存する化学療法を中心に、ほかの化学療法と APR-246 の併用療法の効果を検討するために臨床試験が計画されている。

◆ 乳癌リンパ節転移の機序が明らかに

最近の研究で、乳癌がどのように近傍のリンパ節に広がるかの新しい見識が示された。また、通常は心不全に使用される薬であるジゴキシンが、この過程を遮断できる可能性があることも示唆された。この知見は 9 月 10 日付全米科学アカデミー紀要（*PNAS*）誌に発表された。

リンパ組織は癌細胞が循環系に到達し、遠位の臓器へ移動する重要なルートである。癌細胞はそこで転移癌を生じるのである。転移は癌死の主な原因となっているが、その仕組みはよくわかっていない。しかも転移を狙い撃つ積極的な治療法はない。乳癌においては、転移性疾患を有する大半の女性にリンパ節転移が生じている。

マウスを使った実験で、ジョンズホプキンス大学の Dr. Gregg Semenza 氏らは乳癌細胞がリンパ節へ広がる過程で低酸素誘導因子 1α（HIF-1α）が直接的な役割を果たしていることを示した。HIF-1α は HIF-1 タンパク質のサブユニットで、低酸素状態（腫瘍内部も同様）での血管新生を促進する。この HIF-1α が PDGF-B 遺伝子（血小板由来増殖因子 B 鎖タンパク質遺伝子）を活性化することが明らかになった。

ヒトの乳癌細胞を注射され腫瘍を形成したマウスが、ジゴキシン（HIF-1α を阻害）あるいはイマチニブ（グリベック：PDGF-B を阻害）で治療を受けると、癌細胞の広がりは著しく減少した。

また、HIF-1α の産生を阻害するように遺伝子組み換えを行った乳癌細胞から形成された腫瘍を有するマウスでは、遺伝子組み換えなしの腫瘍を生じたマウスと比較して、リンパ節転移が 75%少なかった。

人の乳癌の生検標本において、著者らは以下のことも発見した。
・PDGF-B は酸素が欠乏している細胞で非常に活発である。
・HIF-1α は PDGF-B の転写を直接活性化する。
・調べた生検標本のほぼ全てで、HIF-1α および PDGF-B タンパク質は互いの近くに存在した。
・生検標本にみられるこれらのタンパク質の発現レベルは、腫瘍の悪性度に関連した。

他の研究でも HIF-1α および PDGF-B は転移の拡大に関連していた。「しかし、1 つの癌における全ての点が結びつけられたのはこれが初めてのこと」と Semenza 氏は説明した。

今年の後半、ジョンズホプキンスの研究者らは手術可能な乳癌女性においてジゴキシンの早期臨床試験を開始

する計画であると同氏は述べた。ジゴキシンは特許が切れた薬剤で、手術の約 2 週間前から投与される。研究者らは術前、術後の腫瘍標本を調べ、薬剤が HIF-1 およびその下流の標的遺伝子を阻害するかを確かめる。この薬剤が意図したとおりの分子学的効果を持つと試験で示唆された場合、ジゴキシンを他の標準治療薬と組み合わせた早期の臨床試験が開始されるであろう。

その他のジャーナル記事：中国農村部では有煙炭と肺癌リスク増加に関連性あり

中国で実施された大規模後ろ向きコホート研究の結果から、有煙炭（瀝青炭）の使用が肺癌発症の生涯リスクを大幅に増大することが示唆された。この知見は *British Medical Journal* 誌の 8 月 29 日号に掲載された。雲南省宣威市で料理または暖房に生涯にわたって有煙炭を使用している人と無煙炭を使用している人とで、肺癌による死亡を比較した。1976～1996 年まで 3 万 7000 人以上を追跡したところ、この期間の肺癌による死亡は 2000 人以上記録されていた。喫煙をはじめこれ以外のリスク因子を差し引いても、有煙炭使用者では肺癌発症リスクが無煙炭使用者より 30 倍大きかった。有煙炭使用者の 70 歳までの肺癌死の絶対リスクは男性 18%および女性 20%であり、そのほとんどが非喫煙者であった。対照的に、無煙炭使用者ではリスクは 0.5%に満たなかった。共同筆者である NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Qing Lan 氏は、「有煙炭によるリスクは西欧諸国の過剰喫煙に関して報告されたリスクとほぼ同程度に高く、癌リスクに関して報告された環境汚染の影響のうち最大級のもの」と語った。*本試験は NCI の Intramural Research Program から一部助成を受けた。*

その他のジャーナル記事：最良の医療実践で小児癌患者における中心ライン関連感染症が減少

Pediatrics 誌に発表された試験によれば、ジョンズホプキンス小児センターの医療従事者は、最良の医療を行うことで中心ライン関連血液感染症を 2 年で 20%減らした。入院中の癌患者の多くは、中心静脈カテーテルあるいは中心ラインを大血管に挿入し、投薬や輸液、また血液採取のための入り口としている。こうした中心ラインは感染症の原因ともなりうる。小児の癌患者は治療による免疫系の抑制のため、感染に対して特に弱い。最良の医療には、消毒の向上、どの中心ラインが必要で、集約や除去はできないかといったことを決める評価を毎日行うといったことが含まれた。さらに、治療チームは毎月、中心ライン感染の症例ごとの根本的原因について議論した。患者の家族には、正しい治療が記載された携帯用のカードが配布され、子供の治療について観察し、最良の医療と相違する点を報告するよう促された。*この試験は、米国国立衛生研究所（NCI）より一部資金提供を受けた。*

スポットライト

■ゲノムの謎を探るバイオバンクの構築（動画のみ）

米国国立癌研究所（NCI）の Cancer Human Biobank の研究者らが、GTEx（遺伝子型-組織発現）プロジェクトでは、ドナーから寄贈される組織がどのように収集、処理、輸送、解析されるかを述べている。GTEx は、健康な組織と疾患のある組織での制御にどのような違いがあるのかを探ることを目的としたプロジェクトである。

http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/091812/page6?cid=YTncigov

動画アドレス
http://www.youtube.com/watch?v=7gCN7maiEk4

クローズアップ

■単一細胞を用いた癌の洞察

癌を解明するための最大の問題点を尋ねられた時、ほぼ 1 つの言葉が多くの研究者の口から飛び出す。不均一性という言葉である。

研究者らは、腫瘍が同一の特徴をもつ同一の細胞の均質な集塊ではないということを強調する。細胞は、1 つの腫瘍の中の部分ごとに全く異なる動きをする。例えば、細胞増殖に重要な遺伝子は、ある領域で活性化されていても、別の領域では不活性である。あるいは、癌細胞の一部の集団が休眠状態にみえても、実際には、侵入しようとする薬剤から隠れているのかもしれない。

この不均一性が、例えば分子標的療法や、疾患のより有効な診断マーカーや予後マーカーを特定する取組みの成功に限界がある原因となっている。

研究者らは、多くの人々が長い間、疑念を抱いていたものを今まさに見出そうとしている。腫瘍全体に不均一性をもたらしているものの大部分は、個々の癌細胞間の大きな不均一性である。

特に各細胞で測定する必要のある重要成分である DNA および RNA が、比較的微量であることから、最近まで、各細胞ごとの詳細な測定はほぼ不可能であった。しかし、それらの限界の克服に有用な技術革新の恩恵により、単一細胞の生物学に踏み込んで探究を始めた研究者が増えている。

現在までに実施された研究により「ある腫瘍内の癌細胞間でどの程度の多様性があるかがわかりました」と、癌細胞間の相互作用ネットワークのマッピングに特化する研究室を主宰するスタンフォード大学の免疫学者 Dr.Garry Nolan 氏は語る。

しかし、進歩した技術を用いても、単一細胞レベルの研究の実施は困難であり、時間と費用がかさむ可能性がある。しかし、その重要性が増しており、NIH 共通基金の活動（補足参照）による 5 年間 9000 万ドルの資金助成が得られたことから、今後 10 年間にわたって単一細胞に関する研究により、癌患者または他の疾患の患者に恩恵があるだろうという楽観的な見方が目立っている。

平均を越えて

腫瘍の分子生物学に関する大部分の研究は、数十、数百、数千もの細胞の混合物を用いる必要がある。その検体には、「腫瘍が実際に存在する環境を形成する免疫細胞、内皮細胞、そしてその他の浸潤細胞が含まれます」と NCI の癌生物学部門の Dr.Dan Gallahan 氏は説明する。「そのことが、何を示しているのか、より重要なことには、どうやって腫瘍を治療すればいいかについての理解を事実上困難にしています」。

大きな細胞集団の研究結果は、本質的には平均を求めることを意味します、と Gallahan 氏は続けた。

単一細胞の研究は、「平均に対抗」するやり方である。Fluidigm 社の主任研究技官である Dr.Marc Unger 氏は、今年初旬に日本で開かれた幹細胞学会で述べた。（Fludigm 社は単一細胞解析用の機器を開発しており、ブロード研究所は最近単一細胞ゲノム科学研究センターの設立計画を発表した）

単一細胞分析から重要な臨床的洞察が得られるだろう、とテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr.Nicholas Navin 氏は語った。氏は、単一癌細胞内の遺伝子数の多様性（コピー数の多様性）を調べるために次世代シーケンサーによる解析を用いた。

例えば単一細胞分析は、「化学療法に耐性を示す既存の細胞集団、又は浸潤能または転移能を有するわずかな細胞亜集団の検出に有用です」と氏は言い、「われわれは、また単一細胞のデータを用いて患者腫瘍の不均一性の度合いを測定し、患者の治療効果の予後診断にこの指標を利用できる可能性があります」と続けた。

最近のいくつかの研究結果により、腫瘍の不均一性により示された問題点が強調されている。

例えば BGI（前北京ゲノミクス研究所）の研究者らは、転移性腎癌の男性患者由来の 20 個の癌細胞および 5 個の正常細胞の DNA のタンパク質コード領域の配列決定（エキソーム解析）を行った。癌細胞全体にわたり、驚くほどの数の遺伝的多様性が認められ、一方で通常の遺伝子変異との共通点はほとんど認められなかった。

技術革新の恩恵により、単一細胞の生物学に踏み込んで探究を始めた研究者が増えている。

単一細胞分析の大部分は、まだかなり予備的なもので、何らかの臨床的な影響を及ぼす可能性はまだ数年先だろうと研究者らは口を揃える。

「単一細胞データの問題点は、それらが何を意味するのかをまだ本当にわかっていないことです」とマサチューセッツ工科大学の Sangeeta 氏は *Nature Biotechnology* 誌でコメントしている。

そして、大量の細胞集団を用いた研究はすぐにはなくならないだろうと指摘するのは NIH 共通基金を管轄する米国国立衛生研究所（NIH）戦略連携事務局の局長 Dr.Betsy Wilder 氏である。

「そこにある問題全てに対し、単一細胞分析が必要なわけではありません」と Wilder 氏は強調する。「細胞集団を用いた研究は、その実施が非常に意味のあることなので継続されるでしょう」。

駆動力となる技術

Gallahan 氏が「生物の作用単位と呼ぶ」単一細胞に関してより詳しく研究するという関心以上に、技術がこの分野の成長の駆動力となっている。

同じくスタンフォード大学の Dr. Stephen Quake 氏は、マイクロフルイディクスを適用した先駆者であるが、それは通常微小なチャネルとバルブを用いた小型チップ（よくラボオンチップ装置と称される）を使用し、研究者が単一の細胞を取り出して、個々の細胞を研究することを可能にしている。Fluidigm 社の共同設立者である Quake 氏らは、遺伝子発現解析や個々の細胞の RNA または DNA 塩基配列決定にこれらの装置を使用するようになっている。

Nolan 氏の研究には、2つの技術を合わせた複合的手法が含まれている。すなわち、ひとつはフローサイトメトリーの強化法で、細胞をソート（選別）し、単一の細胞群に限定した分析を行う数十年前から行われていた方法である。もうひとつは、生体検体内のタンパク質の定性、定量を行うためによく用いられる質量分析法である。

Nolan 氏の研究室では、この「マスサイトメトリー」というトロント大学の Dr. Scott Tanner 氏が開発した手法を用いて、サイトカイン、成長因子、および多様な薬剤などの異なる刺激に対する個々の細胞の反応性を調べている。チームの作業のほとんどは正常な血液形成細胞の解析に集中している。

彼らは昨年、細胞分化の間に起こるいくつかの微妙な生化学的変化を明らかにした重要な研究を *Science* 誌に発表した。その中で、慢性骨髄性白血病の治療薬であるダサチニブ（スプリセル）が、特定の細胞内活性にどのように影響を及ぼすかも述べている。この研究が、血液癌患者由来の個々の細胞研究の序章になる、と Nolan 氏は言う。この手法が、研究室で新規薬物を同定し、研究するのに特に有用であることを証明していると氏は考えている。

アリゾナ州立大学内に設置され、NIH のゲノム科学の中核的研究拠点に指定されている微小規模生命科学センター（Microscale Life Sciences Center：MLSC）は、単一細胞研究の最新技術を開発し、利用している。

腫瘍は、同一の挙動をとる同一細胞の均一な集団ではない。細胞は、腫瘍の部分ごとに全く異なる挙動をとる可能性がある。

当センターは、アリゾナ州、ワシントン大学、ブランダイス大学、フレッドハッチンソンがん研究所の研究者らが共同で研究を行っており、マイクロフルイディクス、計算機科学、物理学、工学、生化学などの分野で十分な訓練を受けた研究者が参加している、と研究代表者である Dr. Deirdre Meldrum 氏は説明する。

「これらの研究分野のすべてが、われわれが取り組んでいる新たな技術を開発するために必要なのです」と電気工学が専門の Meldrum 氏は語る。

その最初の研究で、MLSC は、生きている単一細胞の代謝経路を測定した。個々の細胞の細胞死に対する抵抗性や細胞死への移行に関連する細胞のエネルギー獲得過程である細胞呼吸などを含んでいる。この研究の中心は、Meldrum 氏の研究チームの開発による Cellarium という名前の装置である。「各細胞は制御されたチャンバー内に分離され、そこで細胞を攪乱して経時変化を測定します」と、Meldrum 氏は説明する。

MLSC やその他の研究者らは単一細胞の造影技術も開発した。MLSC の研究者らは、VisionGate 社の開発した Cell-CT と呼ばれる装置を用いており、これにより、実物の 3 次元の細胞特性の正確な測定が可能になると Meldrum 氏は言う。

MLSC の研究者らは、食道腺癌のリスクが高いバレット食道患者由来の異常な食道細胞を調べた。特に、これらの細胞が低酸素状態でどのように反応するかに注目した。

バレット食道の原因となり得る胃酸の逆流は、食道にダメージを与え、「食道上皮層を一時的な低酸素状態へ移行させます」とフレッドハッチンソンの研究員である Dr. Thomas Paulson 氏は説明し、次のように続けた。「実際、Cellarium 装置は、この低酸素状態で生存し、増殖することができる細胞の変異体を選び出す様子を示す写真を提供し、正常細胞から癌細胞への細胞の変化に影響する要因に関する洞察を示します」。

MLSC での Paulson 氏の研究はバレット食道が中心であるが、彼はこの方法が一般的な癌のリスクを研究する優れたモデル系となると考えている。

「単一細胞レベルで起こる健常細胞を癌細胞に変換する変化の型が理解できれば、リスクを構成するものへの理解が変化すると考えます」と Paulson 氏は語る。

さらなる深部への潜入

単一細胞分析は、まだ大きな限界があるというのが、この分野での一般的な認識である。特定の細胞を用いた研究で到達できるのと同じ分子的、構造的な深部に潜入することを可能にする技術進歩が必要である。そして強力なコンピュータプログラムが、単一細胞研究から得たデータの解釈を助けるのに必要である。

さらに、この研究は最終的に、現在単一細胞研究が行われているほぼ人工的な環境での限界から脱出する必要があると Gallahan 氏は述べる。「より技術的進歩があれば、この研究を生体内環境で行えるはずです」。

さらに研究が必要だけれども、単一細胞研究から学ぶことができる可能性はとても大きいと Nolan 氏は考えている。

「細胞集団分析のレベルであったとしても、われわれが正しい意思決定を行い、可能なかぎり学習してきた事実は、単一細胞のレベルに到達した時にも、さらに大きな価値があることを意味しています」と氏は語る。

— Carmen Phillips

【写真下キャプション訳】正常細胞が浸潤癌に進行しているときの細胞の三次元画像。［画像提供：アリゾナ州立大学 Dr.Deirdre Meldrum 氏提供］ 《画像原文参照》

AHRQ 情報

■作業部会から卵巣癌検診を推奨しないとの再勧告

平均的リスクの女性は卵巣癌検診を受けるべきではないことが、米国予防医療作業部会（USPSTF）により再確認された。9 月 11 日付 *Annals of Internal Medicine* 誌で発表された USPSTF による最新の臨床ガイドラインは、卵巣癌の徴候がある女性や卵巣癌リスクを増大させる遺伝子変異を有する女性には適用されない。卵巣癌検診の有益性と有害性のバランスが卵巣癌の家族歴を持つ女性の場合に異なるか否かは、現在入手可能なエビデンス（証拠）では明確に示されていないが、そのような女性にとって必ず有益であるとする確かな根拠を USPSTF は見出さなかった。

USPSTF は、2004 年の卵巣癌検診に関する勧告以来初の文献調査を 2008 年に委託した。NCI 助成による前立腺癌、肺癌、大腸癌および卵巣癌（PLCO）検診試験の結果を含めた数件のランダム化比較試験による最新のエビデンスを検討するため、この調査は 2011 年まで延長された。

この調査では、経膣超音波および CA-125 血液検査の 2 つの検査法を取り上げ、検診に卵巣癌死亡率低下の効果がなかったばかりか、弊害をもたらす可能性があることも明らかになった。たとえば、PLCO 試験において「検診の偽陽性判定に基づいて行われた外科的処置 100 件あたり、主な合併症が 21 近く認められた」と USPSTF は記している。そして、「卵巣癌検診の有害性が有益性を上回ることについては、わずかながら確証が認められる」と USPSTF は結んでいる。

USPSTF による勧告は米国がん協会および米国産婦人科学会との共同によるものである。両者とも徴候のない平均的リスクの女性への定期的な卵巣癌検診を推奨していない。

参考文献：「エビデンスに反し、卵巣癌検診を推奨する医師も」、「卵巣癌検診で死亡減少効果を認めず」

FDA 情報

■FDA が前立腺癌の発見に役立つ造影剤を承認

米国食品医薬品局（FDA）は、再発前立腺癌の発見に役立つものとして、放射断層撮影法（PET）スキャンと共に用いる造影剤であるコリン C11 注射剤の製造および使用を承認した。

コリン C11 注射剤は、前立腺癌治療後に前立腺特異抗原（PSA）値が上昇した男性患者に対し、追跡組織標本採取および検査のため、特定の身体部位の確認に役立つ画像を撮影するために、静脈内投与される。

造影剤は専門の施設で製造されなければならず、製造後は短期間に使用しなければならない。メイヨークリニックはコリン C11 注射剤を製造する施設として最初に FDA 承認を受けた。造影剤の安全性および有効性は 4 つの独立した試験により実証された。これらの試験では PSA 値が上昇しているものの従来の画像診断では再発の徴候がみられない患者計 98 人を対象とした。

4 つの試験のいずれにおいても、コリン C11 を造影剤に用いた PET スキャンで異常が認められた患者の半数以上で、組織標本により前立腺癌の再発が確認された。また PET スキャンの誤診も報告されている。試験にもよるが、男性の 15～47%に PET スキャンの偽陽性が認められた。こうした結果から、コリン C11 注射剤を用いた PET スキャンで異常が認められた場合に組織標本を用いて検査結果を裏付けることの必要性が浮き彫りになっている、と FDA はプレスリリースで述べた。

注射部位の軽度の皮膚反応以外には、コリン C11 注射剤の副作用は報告されていない。

■進行性前立腺癌に対する治療薬を承認

FDA は、腫瘍増殖を促す男性ホルモンであるテストステロンを抑制する薬物療法や外科手術を実施した後に転移または再発した進行性前立腺癌男性患者の治療薬として、エンザルタミド（Xtandi）を承認した。本薬剤はドセタキセルによる化学療法歴を有する前立腺癌患者を対象に承認された。

エンザルタミド（MDV3100）の安全性および有効性はドセタキセルによる化学療法歴を有する転移性の去勢抵抗性前立腺癌患者 1,199 人を対象とした試験で評価された。エンザルタミド投与患者の全生存期間中央値は 18.4 カ月であったのに対し、プラセボ投与患者では 13.6 カ月であった。

主に認められた副作用は、疲労、背部痛、下痢、関節痛、ほてり、組織腫脹、筋肉および骨痛、気道感染、めまい、脊髄圧迫、血尿、チクチクする感覚、不安ならびに高血圧であった。

エンザルタミド投与患者の痙攣発作の発生率は約 1%であり、痙攣発作が生じた患者にはエンザルタミドの投与が中止された。本臨床試験では、痙攣発作またはその他の脳障害歴のある患者や痙攣発作を引き起こす可能性のある薬剤を服用している患者は除外された。これらの患者でのエンザルタミドの安全性は不明である。

エンザルタミドは FDA の優先審査プログラムで審査された。このプログラムは、治療に大きな進歩をもたらす可能性のある薬剤や他に適切な治療法が存在しない場合に治療を提供できる薬剤を、優先的に 6 カ月で審査するものである。

■FDA が慢性骨髄性白血病に対する新薬を承認

FDA は、通常は高齢者で発症する血液および骨髄の疾患である慢性骨髄性白血病（CML）の治療薬としてボスチニブ（Bosulif）を承認した。ボスチニブは、イマチニブ（グリベック）などによる治療に抵抗性または不耐容を示す慢性期、移行期または急性転化期のフィラデルフィア染色体陽性 CML 患者を対象とする。

大半の CML 患者はフィラデルフィア染色体と呼ばれる染色体異常を有しており、この異常によって骨髄か

ら Bcr-Abl と呼ばれる異常なチロシンキナーゼが産生される。このチロシンキナーゼにより、顆粒球という感染防御を行う白血球が異常かつ有害に増殖される。ボスチニブはチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であり、Bcr-Abl 伝達を阻害する働きをもつ。

ボスチニブの安全性および有効性は慢性期、移行期または急性転化期の CML 患者 546 人を対象に実施された臨床試験で評価された。いずれの患者も、少なくとも 1 回の TKI 治療歴を有しており、イマチニブによる治療か、またはイマチニブの治療後にダサチニブ（スプリセル）あるいはニロチニブ（タシグナ）治療、またはその両方の治療を受けていた。

慢性期の CML 患者のうち、24 週以内にイマチニブによる治療歴を有する患者の 34%および複数の TKI による治療歴を有する患者の 27%が細胞遺伝学的寛解に到達した。

少なくとも 1 回の TKI 治療歴を有する移行期 CML 患者では、48 週までに患者の 30%で血球数が正常範囲に回復した（血液学的完全寛解）。55%が 48 週までに血液学的完全寛解、白血病の徴候がない状態、または慢性期を達成した（血液学的寛解）。少なくとも 1 回の TKI 治療歴を有する急性転化期の CML 患者では、48 週までに 15%が血液学的完全寛解を、28%が血液学的寛解を達成した。

ボスチニブ投与群に最もよく見られた副作用は、下痢、吐き気、血小板数減少、嘔吐、腹痛、発疹、貧血、発熱および疲労であった。

その他の記事タイトルと要約（原文）

◆ゲスト報告【原文】

「大学キャンパス内の 1 つ 1 つで、タバコを取り巻く社会規範を変革する」

保健社会福祉省の次官補 Dr. Howard Koh 氏が、最優先課題としての若年成人の喫煙を削減するための取り組みについて語った。この取り組みが重要なのは、18 歳以上になってから喫煙を始める若年成人がこの 10 年で大幅に増加していることも背景にある。

http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/091812/page4

◆対談【原文】

「EMCODE と癌研究に関する Dr. John Stamatoyannopoulos 氏との対談」

ワシントン大学の腫瘍医 Dr. John Stamatoyannopoulos 氏が ENCODE（Encyclopedia of DNA Elements：DNA 要素のエンサイクロペディア）の結果と癌研究との関係について説明する。ENCODE は、ヒトゲノムの 98%を占める、遺伝子を調節する領域の解明を主要な目的としている。

http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/091812/page5

◆ 注目の臨床試験【原文】

「KSHV 関連の多中心性キャッスルマン病の治療」

有症状のカポジ肉腫ヘルペスウィルス（KSHV）関連の多中心性キャッスルマン病患者を対象とするトシリズマブのパイロットスタディ（NCI-11-C-0233）

http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/091812/page8

◆ その他の情報【原文】

「癌学習ウェビナー：文化と癌リテラシー」

開催日時：9 月 27 日午後 2:00～3:00（ET）
登録は NCI Cancer Classroom Series ウェブサイトにて

「NCI 臨床検査開発プログラムへの申請の募集」

「生物検体の提供に関して患者を啓蒙する新しいパンフレット」
http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/091812/page11

◆監修者：田中文啓（呼吸器外科／産業医科大学）
原 文堅（乳癌／四国癌センター）
大渕俊朗（呼吸器・乳腺内分泌・小児外科／福岡大学医学部）
石井一夫（ゲノム科学／東京農工大学）
原野謙一（乳腺・婦人科癌／日本医科大学武蔵小杉病院）
辻村信一（獣医学／農学博士、メディカルライター）
◆顧問：久保田 馨（呼吸器内科／日本医科大学付属病院）
◆翻訳：　一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ JAMT （http://www.cancerit.jp/）
◆提供：　NPO 法人キャンサーネットジャパン （http://www.cancernet.jp/）

NCI Cancer Bulletin は、National Cancer Institute（米国国立がん研究所）より 2 週間毎に発刊されるホームページ上で公開されている、最近の「がん」に関する重要な論文・発表を紹介する on line 情報誌です。お届けする「NCI キャンサーブレティ日本語版」は、NCI から翻訳許諾を得て「一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ」が翻訳・監修し、NPO 法人キャンサーネットジャパンが配信します。

翻訳に関しては、細心の注意が払われていますが、米国国立がん研究所、及び一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ、NPO 法人キャサンーネットジャパンは、その正確性、安全性について保証するものではありません。同様に、翻訳文中にあるリンクに関しても、リンク先の情報を保証するものではありません。

また、記事中に紹介される薬剤・治療法には、本邦における未承認薬、及び適応・用法用量外に関する情報も含まれていることをご留意頂き、これらの情報に基づき生じる一切の医療上の責任を負いません。なお、翻訳文の著作権は一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツに帰属します。翻訳・記事に関するお問い合わせは、cancer_bulletin@cancernet.jp までお知らせ下さい。