



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10月16日号 (Volume 9 / Number 20) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for October 16, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101612>

■特集記事

「HER-2 陽性乳癌の治療における選択肢の広がりとその進化」

■癌研究ハイライト

- ・放射線療法に化学療法を追加することでまれな脳腫瘍患者の生存率が改善
- ・HIV は米国男性における肛門癌発症率に関連
- ・HIV 治療薬が HER2 陽性乳癌細胞の成長を阻止
- ・運動や行動療法が乳癌治療による更年期障害を軽減
- ・その他のジャーナル記事:リンチ症候群の検査方法を比較した研究(囲み記事)

■特別レポート

「新バイオマーカーによって中皮腫の早期診断が可能に」

■各界のトピック

「BRCA 関連癌に特化した Bassar 研究センター」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

- ・注目の臨床試験
- ・その他の情報

特集記事

■HER-2 陽性乳癌の治療における選択肢の広がりとその進化

3つの臨床試験による新たなエビデンスが、HER2 陽性乳癌患者の進化する治療選択のあり方を明らかにした。HER2 タンパクを過剰産生する腫瘍は特に進行が速く、このタイプは全乳癌患者の約 20%を占める。

HER2 陽性の進行乳癌で、**トラスツズマブ**（ハーセプチン）とタキサン系抗癌剤による治療歴がある患者を対象として行われた EMILIA 試験では、試験薬 T-DM1（トラスツズマブ DM1）が全生存期間を改善したことが明らかになり、この新たな**知見**は 10 月 1 日付の *New England Journal of Medicine* 誌で発表された。



研究者らはHER2陽性乳癌患者のためにより良い治療選択肢を探求している。

本試験のリーダーである Dr. Sunil Verma 氏（カナダ・トロント・サニーブルック・オデットがんセンター）は、「転移性乳癌に関して全生存期間の改善を示した試験は非常にまれで、実施も困難。この試験で得られた 5.8 カ月の全生存期間延長は、これまで乳癌に関して報告されてきた試験結果のなかでは最も顕著なものといえる」と語る。

さらに、欧州臨床腫瘍学会（ESMO）では、2 試験で、早期乳癌患者のトラスツズマブによる術後補助療法の至適投与期間は従来通り 1 年とするエビデンスが発表された。

これらの臨床試験は HER2 陽性乳癌の研究においてますます活発な議論が行われている分野である。

米国食品医薬品局（FDA）は本年、HER2 陽性の転移性乳癌を適応として、同じく HER2 受容体を標的とする **pertuzumab**（ペルツズマブ:Perjeta）をトラスツズマブと**ドセタキセル**との併用で承認した。HER2

陽性転移性乳癌の一次治療としての T-DM1 を検討する第 3 相試験が進行中である。

Dr. Ingrid Mayer 氏（米国・テネシー州バンダービルト・イングラムがんセンター乳癌プログラム臨床ディレクター）は、HER2 標的治療薬に耐性のある腫瘍で重要な役割を果たすと考えられるシグナル伝達経路を阻害するいくつかの薬剤の試験も行われていると語る。

Mayer 氏は、HER2 陽性乳癌の治療に有効と考えられる薬は多く存在し、ステージ IV の癌患者を治癒できる日が来るかもしれない、しかしそのためには、より多くの研究が必要とされていると述べた。

進行癌における全生存期間改善

およそ 1,000 人の HER2 陽性転移性乳癌患者を対象とした EMILIA 試験では、T-DM1 を投与した群と、**カペシタビン**（ゼローダ）と HER2 標的治療薬**ラパチニブ**（タイケルブ）を併用投与する群を比較したところ、前者で顕著な全生存期間の延長が認められた。T-DM1 群は 30.9 カ月であったのに対し、カペシタビン＋ラパチニブ群は 25.1 カ月。（既報の通り、T-DM1 群では無増悪生存期間も 9.6 カ月と延長しており、カペシタビン＋ラパチニブ群では 6.4 カ月だった。）

EMILIA試験の成果は、この疾患に関してこれまで報告されてきた試験結果の中で最もインパクトがあり、「低い毒性」にも注目している。

—Dr. Sunil Verma

T-DM1 は、抗 HER2 モノクローナル抗体のトラスツズマブと化学療法薬の DM1 を結合させた抗体-薬物複合体である。

トラスツズマブの治療では心血管系の合併症が生じることがあったが、この試験の 2 群では心血管合併症に関しては有意な差は認められなかった。しかしながら、トラスツズマブ投与で心毒性がみられた患者はこの試験では対象外であり、心障害の可能性が高い患者についてはそもそも考慮されていないことから、安全性に関する情報の解釈は注意深く行う必要があると Verma 氏は強調する。

Verma 氏は「今後の研究が必要であるが、心毒性に関していえば、T-DM1 はカペシタビン、ラパチニブとほぼ同程度」と語る。

米国で T-DM1 を販売するジェネンテック社は、局所進行性または転移性 HER2 陽性乳癌で切除不能かつトラスツズマブとタキサン系抗癌剤による治療歴がある患者を対象として、FDA に生物製剤の製造販売承認申請を行っている。

早期患者における至適投与期間

少なくとも現時点においては、早期の HER2 陽性乳癌患者の標準治療は術後 1 年間のトラスツズマブ投与とすべきであるというのが、術後補助療法を異なる期間設定で検討した HERA 及び PHARE 試験を実施した研究者らの見解である。関連の最新情報が、今月初旬 ESMO で発表された。

対象患者 5,000 人規模の HERA 試験は術後トラスツズマブ 2 年投与群、1 年投与群、観察(無投与)群を設けている。追跡調査期間(中央値)8 年以上の結果、無増悪生存期間と全生存期間に関して 1 年投与群と 2 年投与群の有意差は認められなかったと Dr. Richard Gelber 氏(ダナファーバー癌研究所)が報告した。

トラスツズマブ 1 年投与群と観察群の患者の無増悪生存期間の差は徐々に狭められている。しかしながら、より長期の追跡調査でもトラスツズマブ 1 年投与の患者では無病生存期間が 24%延長している。

記者会見で Gelber 氏は「これは治療効果の過小評価で、その理由は、プラセボ群のうち半数以上は後にトラスツズマブ投与を受けているためである」と述べた。

心疾患関連の死亡とうっ血性心不全の割合は両群で 1%以下だったが、トラスツズマブ 2 年投与群の患者では統計的有意に心機能(左心室駆出分画率)の低下が認められたことも報告された。

一方、PHARE 試験では、HERA 試験と同じ対象に対して術後補助療法としてのトラスツズマブ投与 12 カ月群と 6 カ月群を比較した。試験は小規模(3,380 人)で非劣性試験であった。ある薬剤の効果がもう一つの薬剤との比較において事前に設定した限界値以上で劣っていないことを検討する目的で行われる非劣性試験では、両群は基本的に同等であることが示された。

少なくとも現時点においては、早期の HER2 陽性乳癌患者の標準治療は術後 1 年間のトラスツズマブ投与とすべき。異なる期間設定で術後補助療法を検討した HERA 及び PHARE 試験を実施した研究者らの見解

Dr. Xavier Pivot 氏(Université de Franche-Comté)は ESMO の記者会見で、約 3.5 年の追跡調査に基づく結果で、6 カ月群と 12 カ月群の差について「非劣性については不確定だが、12 カ月投与の方が良い結果となる傾向が強い」と説明した。

Pivot 氏は、投与期間がより短期の方が安全と思われ、トラスツズマブ 1 年投与群では心イベントが 5.7%で 6 カ月投与の場合(1.9%)の約 3 倍であることに触れた。しかし PHARE 試験では、心イベントは複合要因、つまり複数の心臓関連の問題を包含するため、この点に関するデータの解釈は容易ではないと説明した。

これまでの試験結果に基づいて Mayer 氏は、早期 HER2 陽性乳癌の術後トラスツズマブ療法の標準は従来通り 1 年とすることに賛同している。

Gelber 氏も同意したが、現時点の追跡調査期間では、決定的な結論を出すには未だ不十分であることを強調した上で、「なかには、より短期で同等の結果を示す患者もいる」と語った。

PHARE 試験の最新のサブグループ解析については、本年 12 月にサンアントニオ乳癌シンポジウムで発表される予定。この結果により、術後 6 カ月のトラスツズマブ投与が奏効する患者が特定できるようになるかもしれないと、Pivot 氏は述べた。

早期 HER2 陽性乳癌患者における術後トラスツズマブ療法の期間については、このほか複数の国際臨床試験で検討されている。

—Carmen Phillips

参考文献:「**新たな薬剤トラスツズマブ・エムタンシンが一部の乳癌治療の選択肢に**」、「**転移性乳癌の治療薬として FDA がペルツズマブを承認**」

癌研究ハイライト

◆放射線療法に化学療法を追加することでまれな脳腫瘍患者の生存率が改善

2つの臨床試験の長期追跡調査の結果から、退形成性乏突起膠腫（中枢神経系腫瘍に占める割合は10%以下）を有する患者の一部において、放射線療法のみを受けるより、化学療法との併用治療を受けた方が実質的に長く生存することが確認された。

1990年代半ばに始まった両試験において、腫瘍細胞の1番および19番染色体の一部に欠失がある患者では、放射線療法のみを受けたグループよりも、化学療法との併用を受けたグループの方が実質的に長く生存した。退形成性乏突起膠腫と診断された患者の約半数にこの染色体の同時欠失がみられる。腫瘍細胞にこの同時欠失がない患者では、併用治療による生存期間の改善はみられなかった。

患者にとって重要性が高いため、NCIおよび米国腫瘍放射線治療グループ(RTOG)は、学会で発表するより早く、臨床試験 RTOG9402 の結果を1月に公表した。この試験ともう1つの試験から得られた知見は6月の米国臨床腫瘍学会の年次総会で発表され、10月15日付の *Journal of Clinical Oncology* 誌電子版に公開された。

「これらの試験は、1番染色体単腕(1p)と19番染色体長腕(19q)の同時欠失を持つ退形成性乏突起膠腫の患者に対する新しい標準治療を確立する。もはや放射線療法のみがこの患者グループへの適切な治療ではない」と、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Mark Gilbert 氏は付随論説で述べた。

NCI が助成した RTOG 試験において、PCV 療法として知られるプロカルバジン(Matulane) + lomustine (CeeNu) + ビンクリスチン(Vincasar)による高用量の化学療法を受けた後に放射線療法を受けた、染色体欠失を持つ腫瘍を有する患者グループの生存期間中央値は14.7年であった。これに対し、同様に染色体欠失を持つが、放射線療法のみを受けたグループの生存期間中央値は7.3年であった。

染色体欠失のない腫瘍を有する患者グループでは、併用療法であったか、放射線療法のみであったかに関わらず、生存期間中央値は3年以下であった。

もう1つの試験 EORTC 26951 では、患者は放射線療法のみ、あるいは放射線療法の後に標準投与量の PCV 療法を受けた。染色体の同時欠失のあるグループで併用療法を受けた患者における全生存期間中央値は未だ算出できていないが、生存期間が改善されるはっきりした傾向が示されている。

しかしこの患者グループに対する望ましい治療法については不明確な部分も残っていると、RTOG 試験の責任医師であるカルガリー大学の Dr. Gregory Cairncross 氏は注意喚起した。例えば、多くの腫瘍医は退形成性乏突起膠腫の治療に(PCV 療法ではなく)テモゾロミド(テモダール)を選択するようである。テモゾロミドは膠芽腫患者における生存期間を改善することが既に知られていて、副作用が少なく、PCV 療法よりも投薬管理が容易だという理由からである。

1月、CODEL と呼ばれる臨床試験への参加登録が中断された。この試験は1p19q欠失を有する患者のみを対象としており、放射線療法単独群か、テモゾロミドによる化学療法との併用療法群に無作為に割り付けるものである。染色体欠失を有する患者については化学療法と放射線療法による併用治療を強く支持するエビデンスがあるにもかかわらず、放射線療法だけの患者群を設けるのは非倫理的であるためと、試験責任者は中断の理由を説明した。

NCI 癌治療・診断部門の Dr. Bhupinder Mann 氏によれば、試験デザインの変更を年末までには完了すべく作業中である。

臨床試験 RTOG 9402 は米国国立衛生研究所(NIH)から助成金を受けた(U10 CA21661, U10 CA32115, U10 CA25224, CA17145, CA21115, CA32102, U10 CA37422)。

参考記事:「[遺伝子異常により稀な脳腫瘍の治療効果を予測](#)」

◆HIV は米国男性における肛門癌発症率に関連

米国の男性における肛門癌発症率がここ数十年間増加しているが、同期間に発生した HIV の蔓延がその要因の一部である可能性が新たな研究により示唆されている。本研究結果は 10 月 4 日付 *Journal of the National Cancer Institute* 誌で発表され、男性の肛門癌発症率上昇を理解するための枠組みを示しており、さらにこの病気を予防するための取組みを決めるのに役立つであろう。

NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Meredith S. Shiels 氏らの推定によると、2001～2005 年の間、男性の肛門癌症例の 28%以上に HIV 感染との関連がある一方、女性の肛門癌症例ではわずか 1.2%であった。

米国では肛門癌はまれであるものの、その発症率は 1940 年以来増加している。1980～2005 年の間に、一般集団の男性における肛門癌の割合は毎年 3.4% ずつ増加した。著者らは、この増加の半分以上は HIV に感染した男性で発症した肛門癌症例によるものであると述べた。

男性と性交渉を行った男性は HIV 感染と肛門癌の両方のリスクが高い。肛門組織および肛門の前癌病変へのヒト・パピローマウイルス(HPV)感染は肛門癌の

リスクを増加させるが、この患者集団ではよくみられる。しかし、HIV 感染者での肛門癌発症率が一般集団での発症率にどの程度影響しているのかは不明であった。

この疑問を探索するため、著者らは HIV/AIDS Cancer Match Study からのデータを用い、米国の 17 の州および大都市近郊で HIV に感染している肛門癌患者の数に着目した。

「HIV 感染症例は、米国男性の肛門癌発症率の動向に大きな影響を及ぼしている」と Shiels 氏は述べ、女性での発症率も増加しているが原因は不明なままであるとも指摘した。「HIV に感染した男性における肛門癌リスクを低減するための取組みは、一般集団レベルでの肛門癌発症率にかなり大きな影響を及ぼすであろう」と医師は結論付けた。

本研究は NCI Intramural Research Program から一部支援を受けた。

さらなる詳細は「[コスタリカの HPV ワクチン研究で癌予防への理解深まる](#)」を参照のこと。

◆HIV 治療薬が HER2 陽性乳癌細胞の成長を阻止

HIV 患者の治療に用いられる薬剤のネルフィナビルが、HER2 陽性乳癌細胞の成長を阻止するようである。ジョーンズホプキンス大学医学部の Dr. Joong Sup Shim 氏らは実験室レベルで、HIV 感染患者を安全に治療するために用いられる用量のネルフィナビルが、薬剤耐性 HER2 陽性乳癌細胞の成長を阻止したことを示した。本研究結果は 10 月 5 日付 *Journal of the National Cancer Institute* 誌に掲載された。

HER2 陽性乳癌の治療薬として承認されている薬剤はいくつかあるが、これらの薬剤に対し腫瘍が耐性を生じることもあり、新たな治療が求められている。

研究者らは遺伝的性状の異なる 7 種類の乳癌細胞株に、ジョーンズホプキンス薬物ライブラリーに目録が作られている抗癌剤やその他の病気の治療薬を投与した。(癌を引き起こすといわれている突然変異を有するかを判断するために、細胞のタンパク質をコードする遺伝子の配列を決定した)。

ネルフィナビルが、HER2 陰性細胞と比較して、選択的に HER2 陽性乳癌細胞の成長を阻止することが発

見されると、研究者らはこの薬剤が HER2 陽性細胞においてどのように機能するのを探り、ネルフィナビルが熱ショックタンパク質(HSP)90 と呼ばれるタンパク質を阻害していることを発見した。熱ショックタンパク質は「シャペロン」として働いており、新たに合成されたタンパク質の折りたたみを促し、それらの構造を安定化させる。HSP90 の活性がネルフィナビルに阻止されると、通常折りたたみを促し構造の安定化を行っていたタンパク質は正しく機能しなくなる可能性がある。

HSP90 は HER2 タンパク質や AKT と呼ばれるシグナル経路のタンパク質の安定化に寄与しているため、HSP90 の活性を阻止することで HER2 や AKT の分解またはそれらの活性低下につながると著者は説明する。こうして、異常な HER2 シグナルなしには機能できない癌細胞の成長を減速または阻止できる可能性がある。

研究者らが異種移植モデルを用いてネルフィナビルの実験を行ったところ、ネルフィナビルを投与された HER2 陽性の腫瘍を有するマウスでは、腫瘍の大きさ

が薬剤を投与されていないマウスの半分以下となった。さらに、ネルフィナビルは腫瘍の活性 HER2 レベル (AKT ではない) を大幅に引き下げた。細胞培養試験では、抗 HER2 薬である **トラスツズマブ** (ハーセプチン) や **ラパチニブ** (タイケルブ) に耐性を持つ 3 種類の HER2 陽性細胞の成長をネルフィナビルが阻止した。

研究者らはすぐに臨床試験が開始されることを望んでいる。実施可能な抗 HER2 治療に対し耐性のある患者は予後が良好でなく、こうした患者のためにネルフィナビルの臨床試験を実施することは、試験を行う強い論拠となると当研究の上席著者である Dr. Jun O. Liu 氏は説明した。

他の疾患のために既に承認されている薬剤を用いることの利点として、現在臨床で使用されている用量での試験であれば、第 1 相試験を乗り越えて第 2 相試験へと進むことができると医師は加えた。本研究チームがこの選別プロセスを通じて発見した他の薬剤には、腫瘍の血管形成を阻害する **イトラコナゾール** という抗真菌剤／抗生剤があり、すぐに癌患者を対象とした第 2 相試験へと移行したと医師は述べた。(これらの試験詳細: [URL1](#)、[URL2](#)、[URL3](#) を参照のこと。)

本研究は米国国立衛生研究所から助成金を受けた (CA122814, R01AI065983, UL1 RR 025005)。

◆運動や行動療法が乳癌治療による更年期障害を軽減

オランダの試験によると、治療に関連した更年期障害に苦しむ女性乳癌患者が、認知行動療法や運動、またはその両方により症状緩和を得た。この知見は 10 月 8 日付 *Journal of Clinical Oncology* 誌に発表された。

オランダ癌研究所の Dr. Neil K. Aaronson 氏らは 422 人の患者を無作為に行動療法、運動、これら 2 つを組み合わせた治療介入、または通常の治療を受ける対照群に割り付けた。本試験の目的は、心理的介入や運動が、ほてりや寝汗などの更年期障害や性的機能、精神的充足、健康関連 QOL (生活の質) に及ぼす影響を評価することであった。患者らは試験開始時、12 週間後および 6 カ月後に症状について報告を行った。

対照群と比較すると、こうした治療介入を受けた女性の内分泌的・泌尿器症状は統計的に有意

な低下を示しており、行動療法および運動は身体機能に好ましい結果をもたらした。しかし、運動は「主に内分泌症状の頻度に影響を及ぼしたものの、ほてりや寝汗などの頻度には特に影響をもたらさなかった」と研究者らは述べた。一方、「認知行動療法は症状の発現頻度に影響しただけでなく、ほてりや寝汗などの負荷の感じ方にも影響を及ぼしたようだ」。

メイヨークリニックの研究者である Dr. Debra Barton 氏および Dr. Charles Loprinz 氏は関連論説で、「限界はあるものの、(症状に対する) 生物医学的な影響のみを考慮するだけでは不十分であることが本試験で示された。症状を完全に消失させるには、症状の生理的発現および心理社会的背景の両方に踏み込む必要があるだろう」と述べた。

その他のジャーナル記事: リンチ症候群の検査方法を比較した研究

大規模な国際的な大腸癌の全数調査により、DNA ミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子の検査が、リンチ症候群患者を発見する上で、他の検査方法よりも精度が高いことが判明した。研究者らは腫瘍の MMR 遺伝子検査を他の 3 つの検査戦略 (**ベセスダ基準**、エルサレム勧告、リンチ症候群に関連する変数の解析) と比較した。これらの知見は本日の *JAMA* 誌に発表された。

しかし、MMR 遺伝子検査がもたらしたのは「中程度」の改善であり、この大腸癌の検査で、リンチ症候群を有する人の 15% が診断されないままとなりうる。リンチ症候群患者を特定することは、患者の親族が発症する前に診断を行う上でも重要である。これによって親族は癌リスクや癌死を減らすための予防手段を講じることができると著者らは説明した。この研究は米国国立衛生研究所 (NIH) から助成金を受けた (CA67941 および CA16058)。

参考記事: [「リンチ症候群のスクリーニング検査、米国の各がんセンターで対応に差」](#)

特別レポート

■新バイオマーカーによって中皮腫の早期診断が可能に

フィブリン-3 (fibulin-3) タンパク質によって、類似疾患の患者や健康な人から中皮腫患者を鑑別(区別)することが可能になるかもしれないことが明らかになった。この結果は、予備研究の段階ではあるが、このタンパク質が中皮腫の診断や場合によっては予後を示す有望な新バイオマーカーになる可能性を示唆している。この研究は *New England Journal of Medicine* 誌 10 月 11 日号に発表された。

胸膜中皮腫は、胸腔の内面および肺(胸膜)を覆っている組織の疾患であり、アスベスト曝露に起因することが多い高悪性度の腫瘍である。胸膜中皮腫の診断を受けた患者では、生存期間中央値が 1 年である。

治療が最も効果的となると思われる早期に中皮腫の診断をつけることは、潜伏期が長く、この疾患を早期に検出できる信頼性のある方法がないため、困難である。最もよく研究されている中皮腫のバイオマーカーは可溶性メソテリン関連タンパクと呼ばれるタンパク質であるが、検査の感度が低いため、罹患患者であっても中皮腫を検出できないことがある。

NCI の早期発見研究ネットワーク(EDRN)が資金援助した本研究では、ニューヨーク大学ランゴン医療センターの Dr. Harvey Pass 氏らが、細胞間および細胞と細胞外マトリックス情報伝達に重要なタンパク質であるフィブリン-3 を、中皮腫のマーカー候補として特定した。

研究者らは、中皮腫患者 142 人、癌のないアスベスト曝露者 136 人、中皮腫に由来しない胸水のある患者 93 人から採取した血漿および胸水中のフィブリン-3 濃度を測定した。また、中皮腫以外の癌患者 91 人のほか、その多くが EDRN から提供された健康な対照群 43 人の血漿試料も評価した。

中皮腫患者では、癌のないアスベスト曝露者よりも血漿中フィブリン-3 の平均濃度が高かった。中皮腫患者と中皮腫ではない患者は、カットオフ値を血漿中フィブリン-3 濃度 52.8 ng/mL とし感度 96.7%および特異度 95.5%で鑑別が可能であった。

この知見を検証するために別の血漿試料コホートをを用いたところ、感度は 72.9%に、特異度は 88.5%に低下した。

この研究には関与しなかった NCI 癌研究センターの Dr. Raffit Hassan 氏は、「これは、完全に新しいマーカーであり、中皮腫ではわれわれの考えが全く及ばなかったものです。感度と特異度という点では、フィブ

リン-3 は血清メソテリンよりはるかに優れているようです」と話した。

血漿中フィブリン-3 濃度はまた、治療効果および疾患進行度のモニタリングにも有用となる可能性がある。患者 18 人では術後にフィブリン-3 レベルが低下し、そのうち 6 人では疾患が進行した際にフィブリン-3 が上昇傾向にあった。

胸水中のフィブリン-3 濃度は血漿中濃度よりも高かった。血漿と胸水の両試料を採取した患者数人では、この 2 つの試料採取場所でのフィブリン-3 濃度の間に明らかな関係はなかった。一方、胸水中のフィブリン-3 濃度によって、中皮腫とは関係のない胸水のある患者から中皮腫患者を鑑別することができた。良性胸水のある患者および別の癌による悪性胸水のある患者からの中皮腫患者の鑑別は困難であるため、これは喜ばしい結果である。

同じように、中皮腫の病期が I 期または II 期の患者では、III 期または IV 期の患者よりも胸水中のフィブリン-3 濃度が低かった。手術時に胸水中のフィブリン-3 濃度が最も高かった患者らでは生存期間が短かった。

Hassan 氏は、中皮腫のバイオマーカーとしてフィブリン-3 を検証するには、さらに多数の患者を対象とする試験や前向き試験を要するとはいえ、この研究結果は有望であると述べている。

「もうひとつ重要なことは、フィブリン-3 の濃度が化学療法や別の生物学的療法の効果を測るバイオマーカーとして使えるかどうかをみることです。中皮腫は放射線学的に測定するにはきわめて難しい疾患であることから、治療効果のモニタリングに高感度で特異性のある測定法があると好ましい」と同氏は語った。

— Jennifer Crawford

本研究は NIH からの助成金を受けた (U01 CA-111295 and U01 CA-113913)。

【写真キャプション訳】

悪性中皮腫のある胸部 CT スキャン
(画像提供: オーランド市、MD アンダーソンがんセンター Dr. Tomas Dvorak 氏)

[画像原文参照]

各界のトピック

■BRCA 関連癌に特化した Basser 研究センター

開設したばかりの **Basser Research Center for BRCA** (BRCA 遺伝子関連癌のための研究センター) は特異な使命を持っている。名前からわかるように、当センターは BRCA 遺伝子に関連する癌 (BRCA 遺伝子関連癌) のみの基礎研究から実地臨床に特化している。当センターはフィラデルフィアにある NCI 指定のペンシルベニア大学アブラムソンがんセンター内にあり、Faith Basser 氏 (Mindy Gray 氏の姉妹で、卵巣癌により 44 歳で死亡) の死を追悼して Mindy および Jon Gray 氏より設立当初の資金として 2500 万ドルの寄付を受けた。

BRCA 遺伝子変異を有する人は、いくつかの癌、特に乳癌および卵巣癌を発症する危険性が一般の人よりも高い (下部の囲み記事参照のこと)。Basser センターの研究者らは BRCA 関連癌を予防または早期に発見する方法を確立することを目的としている。また臨床研究責任医師らは、この研究の大半が大きな影響を与えると信じている。

「われわれがリスク評価、予防、早期発見、および治療の観点から、BRCA 1/2 遺伝子について学ぶことは、他の発生原因の乳癌や卵巣癌だけでなく、他の癌の治療にも応用できる可能性があります」と当センターの最高責任者である Dr. Susan Domchek 氏は述べた。また「BRCA 1/2 遺伝子変異を有する人において癌がどのように発症するのか、その結果、その癌の治療標的をどこにするのかを理解することにもなるのです」とした。

広い研究分野と深い専門性

Basser 研究センターの強みの一つは、ペンシルベニア大学の臨床および研究資源を取り入れられることである。たとえば、乳癌や婦人科癌を有する女性は、それらの癌を専門にする施設で治療を受け、女性の癌に関するリスク評価を専門にするセンターで遺伝カウンセリングを受ける。Basser センターでは、研究面に関する卵巣癌および乳癌の研究プログラム、トランスレーショナルリサーチ (基礎研究から臨床応用までの橋渡しをする研究) プログラムを実施し、個別化診断のセンター、細胞およびワクチン生産の施設を備える。

「当センターは広い研究分野と深い専門性を持っていることが重要なのです」と Domchek 氏は述べ「基礎生物学については、両側乳房切除術を受ける女性がその理由を自分の 14 歳の子どもに説明するのと同じぐらい重要なのです」とした。

Basser 研究センターでは、免疫療法、癌の遺伝学、分子イメージング、疫学、統計学、基礎科学および臨床ケアの専門家を集結することにより、技術革新に拍車をかけたいとアブラムソンがんセンター (NCI から一部の資金提供を受けている) のディレクターである Dr. Chi Van Dang 氏は述べた。

「われわれは月例会議を開き、研究者全員がそれぞれの研究について報告します。それによりお互いに情報を得ることができるのです」と Domchek 氏は説明した。そして特に有益なのは、臨床医と基礎研究者が定期的にお互いにやり取りをし、臨床医が直接、研究者に質問することができることだという。

また研究者の多くは以前から一緒に働いていたが、当センターの設立が人と人を結びつける「強力な接着剤」になったと述べた。

掘り下げた研究

Gray 家からの資金提供により、研究者らは既存の研究分野をより深く追求することが可能になってきている。たとえば、ペンシルベニア大学には腫瘍組織と生体試料バンクがあるが、さらにこの新たな資金により、バイオマーカーの開発および評価に使用する血清および血漿検体のためのバイオバンク部門が設立されることになる。

われわれがリスク、予防、発見、および治療の観点から、BRCA 1/2 遺伝子について学ぶことにより、他の乳癌や卵巣癌だけでなく、他の癌の治療にも応用できる可能性がある。
— Dr. Susan Domchek

「バイオマーカーや画像診断の恩恵による早期発見は、われわれにとって非常に重要です」と Domchek 氏は強調した。現時点では、卵巣癌に関する効果的な検診方法はなく、最も一般的な予防方法は卵巣の除去であり、時には比較的若い年齢で除去することもある。BRCA 1/2 遺伝子変異を持つ女性の多くは、乳癌を発症するリスクを軽減するために両側乳房切除術も行っていると述べた。

資金提供により、Basser センターの研究者らは、最新の画像性能や免疫に基づいた治療戦略など、さまざまな新しい分野を掘り下げて研究することも可能になった。

「当センターには、病気の早期発見のための造影剤の開発を可能にする特定の標的分子を研究している研

究者もいます」とDang氏は説明した。「その一方で、それと同じ分子を、われわれが操作する免疫細胞の直接の標的とする可能性もあります。最終的には将来、女性が手術をしなくて済むようになるワクチンや画像技術を開発したいのです」と述べた。

BRCA 1/2 遺伝子により産生されるタンパク質は、損傷を受けた DNA を修復する上で重要な役割を果たすことが知られているが、研究者たちは、BRCA 遺伝子変異がどのように癌を引き起こし、なぜ遺伝子の特定の領域における変異が乳癌よりも卵巣癌の発症リスクを高めると考えられるのかを、まだ完全に理解していないとDang氏は述べた。またDomchek氏は、このようなことを理解することが、BRCA 遺伝子変異による癌の予防や治療の方法を見つけることへの助けになる可能性があるとした。

検査の時期

Basser 研究センターは Gray 基金を使い、支援活動、教育、共同研究にも力を入れている。この中には、Facing Our Risk of Cancer Empowered (FORCE) と呼ばれる、遺伝性乳癌および卵巣癌に罹患した人々の支援団体との提携も含まれている。当センターは一般の人々が BRCA 遺伝子関連の癌に関する臨床情報や研究情報について要望ができるウェブページの作成もしており、多くの遺伝カウンセラーも置き、患者が地域での支援を見つけたり、臨床試験に参加したりすることができるよう支援している。

まさに、BRCA 遺伝子変異の一連の検査は困難な問題を含んでいるとDang氏は指摘する。

「いつの時点で検査をし、いつその結果を患者に知らせるか、その影響はどのようなものなのか、またそれぞれの患者はどのような心理的影響を受けるのでしょうか」と同氏は述べ「この研究は、分子を基準にした重要性だけではなく、患者一人一人の心身の健康にとっても非常に重要なのです」とした。

BRCA 1/BRCA 2 遺伝子について

BRCA 1 および BRCA 2 遺伝子が正常に機能する場合、それらが産生するタンパク質は制御不能な細胞増殖の抑制を促し、腫瘍形成を制御するが、時に、これらの遺伝子は、特定の癌のリスクを高める有害な突然変異を起こしている。BRCA 1/2 遺伝子変異を持つ女性は、乳癌および卵巣癌と同様に、子宮頸癌、子宮癌、膵臓癌、大腸癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌および黒色腫に対する高いリスクを持っている。これらの変異を有する男性は、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、精巣癌のリスクが高くなる。

BRCA 遺伝子変異を有する女性は、遺伝子変異のない女性よりも乳癌を発症する可能性が 5 倍高い。遺伝性の BRCA 遺伝子変異は、米国の白人女性の全乳癌の約 5~10%、全卵巣癌の約 10~15%を占めている。

家族歴から有害な BRCA 遺伝子変異を持つ可能性があると考えられる人は遺伝子検査を受ける方が良いと思われる。

有害な BRCA 遺伝子変異を有する人には、癌を発症するリスクを低減する可能性のあるいくつかの選択肢がある。検診およびいくつかの監視方法、リスクを有する組織の切除手術、減量および身体活動を増加させるなどの行動変化、乳癌のリスクを低減することが証明されている薬の服用などが挙げられる。

Dang 氏は、Basser センターでは共同研究と技術革新に拍車をかけており、研究者らはより深くプロジェクトを追求していることもあり、より迅速に結果が出ることを期待しているという。そして「3~5 年の間に結果を出すのではなく、より短い時間枠内で情報を見つけるでしょう」との見通しを述べた。

資金により Basser の研究者らは多くの新しい取り組みを行えるが、「私がこれまでに経験してきた中で最も重要なことは、当新センターが BRCA 遺伝子変異を有する人々に実際に希望をもたらすということなのです」とDang氏は述べた。

— Virginia Hulme

【上段写真下キャプション訳】

Dr. Susan Domchek 氏は Basser 研究センターで行われる研究により、BRCA 遺伝子変異を持つ人々によりよい治療選択肢を提供できることになると期待している。(写真提供: Penn Medicine)

【下段写真下キャプション訳】

Dr. Chi Van Dang 氏は、Basser センターで行われている研究は、より良い画像技術と免疫療法につながる可能性があると考えている。(写真提供: Penn Medicine)

[画像原文参照]

NCI 指定の包括的がんセンターとして、アブラムソンがんセンターは、Cancer Center Support Grant (P30CA016520)により一部の資金提供を受けている。
参考文献:「BRCA1 と BRCA2: 癌リスクと遺伝子検査」

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆注目の臨床試験【原文】

「放射線治療中の乳癌患者に対するリラクゼーションプログラムの比較」

放射線治療を受けている乳癌の女性患者に対するリラクゼーションの生物行動学的な影響 (2009-0976; NCT01202851)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101612/page5>

◆その他の情報【原文】

「NCI 総長主導消費者連携グループ(DCLG)が会合を開催」

「米国公衆衛生協会の年次総会に NCI から参加」

「NCI、Facebook でマイルストーン達成」

NCI の Facebook ページ(<http://www.facebook.com/cancer.gov>)の「いいね！」が 15,000 を突破した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/101612/page7>

◆監修者: 原文堅 (乳癌/四国がんセンター)

西川 亮 (脳・脊髄腫瘍/埼玉医科大学国際医療センター)

原野謙一 (乳腺・婦人科癌/日本医科大学武蔵小杉病院)

後藤 悌 (呼吸器内科/東京大学大学院医学系研究科)

喜多川 亮 (婦人科/NTT東日本関東病院)

◆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 週間毎に発行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 キャンサープレティ日本語版」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 法人キャンサ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。