

抗体をプロテインチップに結合させ、プロ  
ガストリン等を含めた検出を行うこと等、  
様々な工夫を考えている。

#### E. 結論

臨床研究にせよ、患者血清の解析をねら  
った基礎研究にせよ、いずれも、時間を要  
する研究である。来年度も引き続き、研究  
をおこなっていききたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を 含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

分担研究者 田村 孝雄 神戸大学医学部附属病院 消化器内科講師

研究要旨 第 III 相試験とランダム割付第 II 相試験を通じて胃がん腹膜転移に対する標準的治療法の確立のための検討を行った。併せて基礎的検討として抗がん剤の効果や予後に影響する遺伝子多型の探索を行った。

A. 研究目的

胃がんの腹膜転移に対する標準的治療法の確立

年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に基づき院内遺伝子倫理委員会の承認を得て施行した。

B. 研究方法

主任研究者、共同研究者が研究代表者を務める多施設共同試験に参加すると共に、基礎的な検討を併せて施行。すなわち腹膜転移を伴う胃がんに対し 5-FU 持続静注群とメソトレキセート+5-FU 群の 2 群をランダム割付、従来の基準とされる治療法である 5-FU に対するメソトレキセート+5-FU 群の優位性を検討する (JCOG0106-MF)。さらに初回化学療法不応の腹膜転移症例への best available 5FU 対 Paclitaxel 少量分割療法のランダム化第 II 相試験を行う (JCOG0407)。

一方で、基礎検討として腹膜転移への key drug となる 5-FU をはじめとしたいくつかの抗がん剤の抗腫瘍効果や腫瘍の予後に影響を及ぼす遺伝子多型等の探索を行う。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従い本研究を施行し、臨床試験に関しては当院 IRB 承認の得られた説明文書を用いて口頭で詳しく説明同意を取る。登録患者の氏名等個人情報 は 当 院 より 外 部 の デ ー タ ー セ ン タ ー に 開 示 す る こ と は な く プ ラ イ バ シ ー は 厳 重 に 管 理 さ れ て い る 。 遺 伝 子 解 析 に つ い て は ヒ ト ゲ ノ ム ・ 遺 伝 子 解 析 研 究 に 関 す る 倫 理 指 針 ( 平 成 16

C. 研究結果

JCOG0106-MF については予定登録症例数の 160 症例の登録は終了したが、試験治療は当初想定していた以上に治療効果があり、統計学的に再検討の結果、予定集積症例数を 236 例まで増加させることでより臨床的意義の高い結果が得られる可能性があることが判明したため登録症例数を追加して試験を継続中である。JCOG0407 に関しても予定どおり症例集積中である。

基礎検討では、食道癌に対する 5-FU + CDDP + 放射線照射の抗腫瘍効果に thymidylate synthase や glutathione S-transferase の遺伝子多型が影響する可能性を示唆するデータを得た。また、抗がん剤耐性化に関係する遺伝子である MDR1 の日本人の多型パターンの特徴を白人と比較して検討し、T-129C が大腸癌の分化度と関連する可能性があることを示した。胃がんにおいては HLA-DQB1\*0401 の頻度が高い傾向にあることが明らかになった。

D. 考察

胃がんにおいて腹膜転移は主要な転移形式の一つであり適切な治療法の開発が期待されているが、測定可能病変でないため臨

床試験での評価が難しく、今までのところ胃がんの腹膜転移に対する大規模な臨床試験は行われてこなかった。今回、全生存期間に加え食物の経口摂取状況を指標として評価することで、病態の改善が客観的に評価できるようになり、パクリタキセルやドセタキセルなどの従来薬物より腹膜転移に有効である可能性の高い薬剤の出現と併せて今回の研究が腹膜転移に対する治療法の進歩に貢献する可能性が期待できる。併せて基礎的研究では今後の治療の個別化を視野に入れて検討を行った。

#### E. 結論

新しい評価法を取り入れての胃がん腹膜転移に対する第 III 相臨床試験を施行中である。これらの結果により腹膜転移に対する標準的治療のコンセンサス形成が促進され、パクリタキセル等の新規抗がん剤の腹膜転移に対する標準的治療への導入の可否も明らかになってくると想定される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Okuno T, Tamura T, et al. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for Stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. The American Journal of Clinical Oncology. in press.

2. Koyama T, Tamura T, et al. MDR1 T-129C polymorphism can be predictive of differentiation, and thereby prognosis of colorectal adenocarcinomas in Japanese. Biol Pharm Bull. 2006 Jul;29(7):1449-53.

3. Komoto C, Tamura T, et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer. Drug Metab Pharmacokinet. 2006 Apr;21(2):126-32.

4. Watanabe Y, Tamura T, et al. HLA-DQB1 locus and gastric cancer in Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Feb;21(2):420-4.

##### 2. 学会発表

瀧内比呂也、田村孝雄、古河洋、他：TS-1 抵抗性の進行・再発胃癌に対する Paclitaxel/Doxifluridine 併用療法の第 II 相臨床試験(OGSG0302)：日本癌治療学会誌(0021-4671)41 巻 2 号 Page648(2006.09)

末松佳奈、柴田敏之、田村孝雄、他：食道癌化学療法における 5-FU 血漿中濃度に及ぼす白金系抗癌剤の影響：日本薬学会 126 年会講演要旨集 (0918-9823)3 号 Page113(2006.03)

廣江訓子、田村孝雄、柴田敏之、他：遺伝子診断に基づく食道癌化学療法の適正化：臨床薬理 (0388-1601)37 巻 Suppl. PageS227(2006.11)

奥野達哉、田村孝雄、柴田敏之：食道癌放射線化学療法患者に対する遺伝子型診断を用いた治療効果予測の可能性について：日本消化器病学会雑誌(0446-6586)103 巻臨増大会 PageA538(2006.09)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

分担研究者 西崎 朗 兵庫県立成人病センター消化器病科部長

研究要旨 食道・胃腫瘍に対する化学療法および内視鏡的粘膜切除術における標準的治療の確立。

A. 研究目的

食道・胃腫瘍に対する化学療法及び内視鏡的粘膜切除術における標準的治療の確立。

B. 研究方法

当センターにかかった食道・胃腫瘍患者に対し、ICの上、病態に応じて化学療法・粘膜切除術を行った。胃リンパ腫に対しては、病期・組織を考慮し除菌療法・放射線療法・化学療法を行った。

（倫理面への配慮）

すべての治療において、同意書を作成し外科的治療など他の治療法を示した上、行った。臨床試験においては、IRBの審査をへて行った。

C. 研究結果

食道・胃腫瘍については、その化学療法・内視鏡的治療の結果を学会において報告してきた。食道癌の放射線化学療法は71例に行われ、CR率60%、奏効率92%であった。病期Ⅲ期以下に限定するとCR率67%、奏効率92%であった。しかしCRうちの41%が再発し、多くは治療終了後1年以内に見られた。一方、胃癌においてはJCOG9912の対象にほぼ該当する症例をin houseで後ろ向きに検討した。対象症例は69例（1次治療5FUci 7例、CDDP+CPT 15例、TS1 47例）。各群のMSTは5FU群235日、CDDP+CPT群253日、TS1 292日で有意

差はなかった。

胃リンパ腫においては、MALTリンパ腫を中心に除菌療法・放射線療法・化学療法をおこなった。除菌療法による改善率21/33(64%)、放射線に移行した11例中限局期の10例において100%局所制御が可能であった。1例grade3の嘔吐が見られたのみで放射線療法の毒性は軽微であった。

早期胃癌に対する粘膜切開・剥離法(ESD)時に拡大内視鏡観察を行うことによって、一括完全切除率はガイドライン病変で24/31(77.4%)から102/102(100%)と改善した。適応拡大病変でも側方断端陰性率は11/12(92%)から65/67(97%)と改善した。

D. 考察

食道がんに対する放射線化学療法は根治例もあり、特に手術拒否例において有用である。しかし再発例もあり、二次的治療への移行時期・方法の確立が必要である。

進行胃癌に対しては、主として実臨床で行われているTS1による治療が、他のarmと遜色ないことが示されたが後ろ向きも検討でありJCOG9912の結果が待たれる。

限局期胃MALTomaには、除菌療法・放射線療法は安全で、低侵襲性の治療と考えられる。今後長期予後をみる必要がある。一方早期胃癌に対するESDは、拡大観察を行うことでより領域診断が向上し治癒切除率が向上する可能性が示唆された。

## E. 結論

食道・胃腫瘍に対する化学療法（食道は放射線化学療法）の有用性が示唆された。胃癌の標準的な1次治療を決定するには、いくつかの第3相試験の結果が待たれる。

限局期 MALToma に対し1次療法を除菌療法、2次療法を放射線療法、3次療法を化学療法とする非外科的治療は、認容性も高くきわめて有用で、従来の胃全摘術に取って代わるものと考えられる。

また早期胃癌では拡大観察がESDの有用性をさらに向上しうると考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

特になし

### 2. 学会発表

第44回日本癌治療学会総会(2006.10.18-20) 食道癌に対する放射線化学療法のCR例の検討

第48回日本消化器病学会大会(2006.11-13) パネルディスカッション 消化管MALTリンパ腫の治療；胃MALTリンパ腫治療例の検討

第3回日本消化管学会総会(2007.2.1-2) ESDフォーラム ESDの適応拡大に向けて：問題点とその解決：胃癌に対するESD治療前診断に関する検討—特に拡大内視鏡を用いた領域診断の有用性について—

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

分担研究者 辻 晃仁 高知医療センター 化学療法科科长

研究要旨 胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立のために、JCOG 消化器内科グループのメンバーとして JCOG9912、0106、0407 を中心とする臨床研究に参加し、積極的に症例登録を行った。

A. 研究目的

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療法の確立に関する研究に参加し、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) における新規プロトコルの検討や、その施行を分担している。本年度当院で分担して行った JCOG study およびそれ以外の消化器がん治療を報告する。

B. 研究方法

胃がんにおいては、現時点で JCOG 9912 「切除不能または再発胃がんに対する 5-FU 持続静注療法 (5-FUci) 療法 / CPT-11+CDDP 併用 (CP) 療法 / S-1 単独 (S-1)療法による第Ⅲ相試験」が施設内 IRB にて承認されて以来、これまでに 5-FUci 群 7 例、CP 群 7 例、S-1 群 6 例、計 20 例の登録を行った。

また JCOG0106 「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法 (5-FU ci) vs MTX+5-FU 時間差療法 (MF) による第Ⅲ相試験」にも 1 例新規症例の登録を行った。

またこのほかでは JCOG0407 「初回化学療法不応 (フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に対して不応) の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対する best available 5-FU 療法 vs. Paclitaxel 少量分割療法によるランダム化第Ⅱ相試験」などにも積極的に参加を行った。

C. 研究結果

JCOG9912 は平成 18 年 1 月 20 日総登録数 704 例で終了した。本年その解析を行い、2007 年 6 月米国臨床腫瘍学会で研究代表者による発表が予定されている。

また JCOG0106、JCOG0407 も症例が順調に登録されつつある

D. 考察

JCOG9912 の結果に基づき、胃癌の標準的治療が決定され、JCOG0407 でその二次治療などが決定される事により、今後胃がんの腹膜播種に対する標準的治療法の確立考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

胃癌の腫瘍マーカー

Surgery Frontier 13(4) P27-33 2006

【疾患別がん化学療法ガイド】

進行・再発胃がんに対する化学療法

ナースセミナー 27 巻 4 号 P58-69 2006

消化器がんの化学療法

ナースセミナー 28 巻 2 号 P18-28 2006

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

分担研究者 那須 淳一郎 四国がんセンター 内科医師

研究要旨 本研究班における多施設共同臨床試験「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法対 MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験」は胃がんの腹膜播種患者に対する有効な治療法を確立するための臨床試験である。2次治療の臨床試験「初回化学療法不応（フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に対しての不応）の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対する best available 5-FU 療法 vs Paclitaxel 少量分割療法によるランダム化第 II 相試験」も進行中である。

A. 研究目的

高度進行胃癌において、腹膜は腹腔内リンパ節、肝とともに頻度の高い転移部位であり、手術不能・再発進行胃癌の約半数を占めており、予後は不良である。腹膜播種を生じた進行胃がん患者に対する標準的化学療法を確立することがこの研究の目的である。

B. 研究方法

腹膜転移を有する進行胃がんを対象とした JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 消化器がん内科グループが行う多施設共同臨床試験は 0106-MF study「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法対 MTX+5-FU 時間差療法による第三相試験」と 0407 study「初回化学療法不応（フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に対して不応）の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対する best available 5-FU 療法 vs Paclitaxel 少量分割療法によるランダム化第 II 相試験」の 2 試験が進行中である。

前者の化学療法レジメンは対照治療法としての 5-FU 持続静注療法と試験治療法としてのメソトレキセート・5-FU 併用時間差療法（MF 療法）で、主評価項目は全生存

期間である。予定症例数は 236 例のところ、2007 年 1 月現在 222 例まで登録されている。

また、後者の 2 次治療の臨床試験は、1 次治療の 5-FU 系抗がん剤の投与法を考慮し、2 次治療で best available 5-FU 療法と Paclitaxel 少量分割療法を比較するランダム化第 II 相試験である。適格症例は前者と同じである。

（倫理面への配慮）

施設倫理審査委員会の承認を得た上で文書による同意取得など患者の人権の保護を厳格にプロトコールに規定し実施している。

C. 研究結果

0106-MF study において、当院からは 15 例が登録され、全例がプロトコール治療を終了した。当院の症例で治療終了 30 日以内死亡は発生していない。平成 18 年度は 2 例登録した。

0407 study についても、当院からは現在までに合計 3 例を登録し、全例がプロトコール治療を終了している。やはり、治療終了 30 日以内死亡は発生していないが、2 次治療の試験であり、治療関連死が発生しないように全身状態の管理には細心の注意を払っている。



#### D. 考察

本研究は腹膜播種を生じた胃がん患者に対して有効な治療法を提供する世界的にも初めての臨床試験である。今後さらに症例を集積し、早期に結論を得るべく努力する。治療対象は高度に進行したがん患者であり、重篤な有害事象の出現の可能性も考えられるため、安全性には十分配慮して試験を遂行する必要がある。

#### E. 結論

胃がん腹膜播種に対する臨床試験に症例登録を継続中である。今後も全ての適格例から十分なインフォームドコンセントを得て、さらに症例登録を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Nasu J, Nishina T, Hirasaki S, Moriwaki T, Hyodo I, Kurita A, Nishimura R. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with undifferentiated early gastric cancers. *J Clin Gastroenterol.* 40(5): 412-5,2006

② Kuriyama M, Kato J, Fujimoto T, Nasu J, Miyaike J, Morita T, Okada H, Suzuki S, Shiode J, Yamamoto H, Shiratori Y. Risk Factors and Indications for Colectomy in Ulcerative Colitis Patients are Different According to Patient's Clinical

Background. *Dis Colon Rectum.*

49(9):1307-15,2006

③ 平崎照士、谷水正人、那須淳一郎、片岡淳朗、松原稔、鈴木誠祐. 早期胃癌に合併した粘膜下腫瘍型胃 hamartomatous inverted polyp の 1 例. *日本消化器病学会雑誌.* 103(7):

833-8,2006

④ 堀伸一郎、那須淳一郎、今峰聡、仁科智裕、森脇俊和、梶原猛史、片岡淳朗、松原寛、灘野成人、谷水正人、井口東郎. ESD における偶発症とその対策. *消化器科.* 43(2):185-8,2006

##### 2. 学会発表

① 那須淳一郎, 森脇俊和, 仁科智裕. 早期胃癌の内視鏡的粘膜下層切開剥離術における劣勢未分化型成分の取り扱い. 第 78 回日本胃癌学会総会. 大阪, 2006

② 梶原猛史, 仁科智裕, 森脇俊和, 壺内栄治, 大道真志, 那須淳一郎, 堀伸一郎, 今峰 聡, 松原寛, 谷水正人, 井口東郎, 松井秀隆, 堀池典生, 恩地森一, 兵頭一之介. フッ化ピリミジン系抗癌剤を含む初回化学療法に不応の切除不能・再発胃癌に対する

paclitaxel/doxifluridine 併用療法の検討. 第 4 回日本臨床腫瘍学会総会. 大阪, 2006

③ 仁科智裕, 那須淳一郎, 森脇俊和, 片岡淳朗, 梶原猛史, 大道真志, 松原寛, 堀伸一郎, 今峰聡, 灘野成人, 谷水正人, 井口東郎, 森ひろみ. 消化器がんに対する外来化学療法における質向上の取り組み. 第 85 回日本消化器病学会四国支部例会. 松山, 2006

④ 那須淳一郎, 今峰聡, 片岡淳朗, 大道真志, 梶原猛史, 森脇俊和, 仁科智裕, 堀伸一郎, 松原寛, 灘野成人, 谷水正人, 井口東郎. チーム医療に基づく安全な ESD. 第 96 回日本消化器内視鏡学会四国地方会. 松山, 2006

⑤ 堀伸一郎, 今峰聡, 片岡淳朗, 梶原猛史, 大道真志, 森脇俊和, 仁科智裕, 松原寛, 那須淳一郎, 灘野成人, 谷水正人, 井口東郎. 化学療法にて寛解に至った胃 Burkitt リンパ腫の 1 例. 第 96 回日本消化器内視鏡学会四国地方会. 松山, 2006

⑥ 那須淳一郎, 仁科智裕, 井口東郎. 食道癌患者における飲酒・喫煙と他臓器重複癌の関係. 第 72 回日本消化器内視鏡学会総会. 札幌, 2006

⑦ 那須淳一郎,森脇俊和,仁科智裕,栗田啓.  
未分化型早期胃癌のリンパ節転移予測因子  
の検討.第 79 回日本胃癌学会総会.名古屋,  
2006

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を  
含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

分担研究者 吉田 元樹 熊本地域医療センター 内科医長

研究要旨 腹膜転移を伴う手術不能進行胃癌に対する化学療法の標準的治療方法は確立しておらず、JCOG0106-MF「腹膜転移を伴う進行胃がんに対する 5FU 単独持続静注療法 vs MTX+5FU 時間差療法による第 III 相試験」を行う事で、標準的治療法の確立に寄与すると考えられ、試験を遂行継続している。

A. 研究目的

手術不能進行胃癌に対する化学療法の標準的治療方法は確立しておらず、ランダム化比較試験を行う事で、標準的治療法の確立に寄与できると考えられる。

B. 研究方法

腹膜転移を伴う進行胃癌（腹膜転移を伴う術後再発胃癌を含む）に対する MTX+5FU 時間差療法の有用性を検討するため、手術不能進行胃癌の治療法の一つである 5FU 単独持続静注療法とのランダム化比較試験を行う。

（倫理面への配慮）

班会議において検討を重ね、プロトコール審査を経て、十分な検討を重ねられたプロトコールであるが、当施設における IRB においても、審査を受けた上で患者さんに十分なインフォームド・コンセントを行い、試験に参加して頂いた。

C. 研究結果

平成 18 年度本研究対象適格症例がおらず、症例登録できなかつたが、前年度の登録症例について治療継続中である。

D. 考察

腹膜転移を伴う進行胃癌の患者さんは、ほとんどの症例で症状を有しており、摂食困難などの症状から PS が低下する傾向に

あり、適格症例絶対数が少なく、臨床試験に不向きを言われている。当院でも今年度適格症例を得られなかつたことは分担研究者として非常に残念であり、他の研究者および参加施設に御迷惑をおかけした事を御詫び致します。

E. 結論

いまだ、本研究は症例登録中であり、結論はでておらず、今後の結果に期待している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
特記事項なし
2. 学会発表  
特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
特記事項なし
2. 実用新案登録  
特記事項なし
3. その他  
特記事項なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤健、 <u>白尾国昭</u>	大腸がんに対する抗体療法の進歩	血液・腫瘍科解説	52 (3)	333-343	2006
江口貴子、 <u>白尾国昭</u>	結腸・直腸癌に対する S-1 単剤療法の意義	Japanese Journal Cancer Chemother	33 suppl 1	121-124	2006
Rojo F, Tabernero J, Albanell J, Cutsem E, Ohtsu A, Doi T, Koizumi W, <u>Shirao K</u> , Takiuti H, Cajal S Roman, Baselge J.	Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric	Journal of Clinical Oncology	24 (26)	4309- 4315	2006
Sai K, Itoda M, Saito Y, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Kumamura K, Kotake T, Morishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamaru T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ymamura Y, Ohe Y, Shimada Y, <u>Shirao K</u> , Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J.	Genetic variations and haplotype structures of the ABCB1 gene in a Japanese population: An expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences	Annals of Human Genetics	70	605-622	2006
Goto A, Yamada Y, Yasui H, Kato K, Hamaguchi T, Muro K, Shimada Y, <u>Shirao K</u> .	Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer	Annals of Oncology	17	968-973	2006

Yamada Y, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shimada Y, Doi T, Muro K, Muta M, Hamaguchi T, Mera K, Yano T, Tanigawa Y, <u>Shirao K.</u>	Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus fluorouracil and high-dose leucovorin (ROX) as first-line therapy for patients with colorectal cancer	Japanese Journal Clinical Oncology	36 (4)	218-223	2006
Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, <u>Shirao K</u> , Kodaira S	Adjuvant chemotherapy with Uracil-Tegafur for pathological stage III rectal after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: A multicenter randomized controlled trial	Japanese Journal Clinical Oncology	36 (4)	237-244	2006
<u>Shirao K</u> , Matsumura Y, Yamada Y, Muro K, Gotho M, Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, Sano Y, Mutoh M, Tanigawa Y	Phase I study of single-dose oxaliplatin in Japanese patients with malignant tumors	Japanese Journal Clinical Oncology	36 (5)	295-300	2006
Komatsu Y, Yuki S, Miyagishima T, <u>Asaka M.</u>	Irinotecan plus oral S-1 in patients with Advanced gastric cancer-biweekly IRIS regimen	Gan To Kagaku Ryoho	33	75-78	2006
Kensei Yamaguchi, Tomotaka Shimamura, Yoshihiro Komatsu, Akinori Takagae, Takashi Yoshioka, <u>Hiroshi Saito.</u>	Phase I-II study of biweekly paclitaxel administration with fixed-dose-rate cisplatin in advanced gastric cancer	Gastric Cancer	9	36-43	2006
Takuji Okusaka, Hiroshi Ishii, Akihiro Funakoshi, Kenji Yamao, Shinichi Ohkawa, Soh Saito, <u>Hiroshi Saito</u> , Toshio Tsuyuguchi.	Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer	Cancer Chem Pharm	57	647-653	2006
Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Kodama K, Araki K, Miya T, Narabayashi M, <u>Sasaki Y.</u>	Novel single nucleotide polymorphism of UGT1A7 gene in Japanese.	Drug Metab. Pharmacokinetic	21	75-78	2006

Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Kodama K, Araki K, Miya T, Narabayashi M, <u>Sasaki Y.</u>	Novel single nucleotide polymorphism of UGT1A9 gene in Japanese	Drug Metab. Pharmacokinet	21	78-81	2006
Araki K, Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Miya T, Kodama K, Narabayashi M, <u>Sasaki Y.</u>	Pharmacogenetic impact of genetic polymorphisms in the coding region of the UGT1A1 gene on SN-38 glucuronidation in Japanese patients with cancer	Cancer Sci	97	1255-1259	2006
Y Kumekawa, K Kaneko, H Ito, T Kurahashi, K Konishi, A Katagiri, T Yamamoto, M Kuwahara, Y Kubota, T Muramoto, Y Mizutani, <u>M Imawari.</u>	Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Journal of Gastroenterology	41	425-432	2006
K Kaneko, A Katagiri, K Konishi, T Kurahashi, H Ito, Y Kumekawa, T Yamamoto, T Muramoto, Y Kubota, H Nozawa, R Makino, M Kushima, <u>M Imawari.</u>	Study of p53 gene alteration as a biomarker to evaluate the malignant risk of Lugol-unstained lesion with non-dysplasia in the oesophagus.	British Journal of Cancer	96	492-498	2007
Yasuhide Yamada, Atsushi Ohtsu, Narikazu Boku, <u>Yoshinori Miyata,</u> Yasuhiro Shimada, Toshihiko Doi, Kei Muro, Manabu Muto, Tetsuya Hamaguchi, Kiyomi Mera, Tomonori Yano, Yusuke Tanigawara, Kuniaki Shirao.	Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus fluorouracil and high-dose leucovorin (ROX) as first-line therapy for patients with colorectal cancer	Jpn J Clin Oncol	36	218-223	2006
工藤道也、池野龍雄、川手裕義、熊木俊成、袖山治嗣、藤森芳郎、 <u>宮田佳典</u> 、宗像康博	実地臨床における FOLFOX 療法、および FOLFIRI 療法の現状	新薬と臨床	55	1397-1404	2006

Koyama T, Nakamura T, Komoto C, Sakaeda T, Taniguchi M, Okamura N, <u>Tamura T</u> , Aoyama N, Kamigaki T, Kuroda Y, Kasuga M, Kadoyama K, Okumura K.	MDR1 T-129C polymorphism can be predictive of differentiation, and thereby prognosis of colorectal adenocarcinomas in Japanese.	Biol Pharm Bull	29	1449-1453	2006
Komoto C, Nakamura T, Sakaeda T, Kroetz DL, Yamada T, Omatsu H, Koyama T, Okamura N, Miki I, <u>Tamura T</u> , Aoyama N, Kasuga M, Okumura K.	MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer.	Drug Metab Pharmacokinet	21	126-132	2006
Watanabe Y, Aoyama N, Sakai T, Shirasaka D, Maekawa S, Kuroda K, Wambura C, <u>Tamura T</u> , Nose Y, Kasuga M.	HLA-DQB1 locus and gastric cancer in Helicobacter pylori infection.	J Gastroenterol Hepatol	21	420-424	2006
<u>辻 晃仁</u>	【転移性肝癌治療の進歩】 転移性肝癌に対する化学療法	消化器外科	第29巻 第8号	1201-1218	2006
Nakata B, <u>Tsuji A</u> , Mitachi Y, Yamamitsu S, Hirata K, Takeuchi T, Shirasaka T, Hirakawa K.	Moderate neutropenia with S-1 plus low-dose cisplatin may predict a more favourable prognosis in advanced gastric cancer.	Clin Oncol	18(9)	678-683	2006
<u>辻 晃仁</u> 、森田荘二郎	【転移性肝癌の新たな治療戦略】 転移性肝癌に対する化学療法	消化器科	42巻 6号	608-627	2006
Kobayashi K, <u>Tsuji A</u> , Morita S, Horimi T, Shirasaka T, Kanematsu T.	A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorourasil) continuous infusion (CVI) and Low-dose consecutive (Cisplatin) CDDP) in advanced biliary tract carcinoma.	BMC Cancer	6 (6)	121	2006
<u>辻 晃仁</u>	消化器がんの化学療法	ナースセミナー	vol.2 8 no.2	18-28	2006
西村公男、中村敏夫、 <u>辻 晃仁</u>	胃癌の腫瘍マーカー	Surgery Frontier	13(4)	27-33	2006



Nasu J, Nishina T, Hirasaki S, Moriwaki T, Hyodo I, Kurita A, Nishimura R	Predictive factors of lymph node metastasis in patients with undifferentiated early gastric cancers.	J Clin Gastroenterol	40 卷 5 号	412-5	2006
平崎照士, 谷水正人, 那 須淳一郎, 片岡淳朗, 松 原稔, 鈴木誠祐	早期胃癌に合併した粘膜下 腫瘍型胃 hamartomatous inverted polyp の 1 例	日本消化器病学 会雑誌	103 卷 7 号	833-8	2006

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## 解説

# 大腸がんに対する 抗体療法の最近の進歩\*

加藤 健\*\* 白尾 国昭\*\*

Key Words: EGFR, cetuximab, VEGF, bevacizumab, panitumumab

### はじめに

がんを抗体で叩くという治療は、実はそう新しいものではない。1975年にハイブリドーマ技術を用いた細胞融合により単クローン抗体産生が可能となり、抗体によるがん治療の試みが多数行われた。1980年代初頭には、悪性リンパ腫に対する抗イデオタイプ抗体<sup>1)</sup>や、大腸がんに対するA7-NCS<sup>2)</sup>などが実際に臨床で使用された。「魔法の弾丸」あるいは「ミサイル療法」の名を冠されたこれらの治療法は、やがて消えてゆくことになる。治療法として思ったほどの効果が得られなかったためであるが、腫瘍での標的抗原の不均一さや、免疫担当細胞の病巣内浸潤性の低さ、そしてヒト抗マウス抗体反応(human anti-mouse antibody reaction; HAMA)の誘導などが原因であった。当時投与されていた抗体は、標的とするタンパクを免疫したマウスから作られた抗体であり、体内へ投与されても容易に排除された。例外的に大腸がんに対する17-1A抗体はドイツで臨床開発が進められたが、抗体療法ががん治療の表舞台にカムバックするまでには1997年に抗CD20キメラ抗体であるrituximabがFDAに認可されるのを待たなくてはいけなかった。分子生物学的手法の進歩により、抗体の定常領域をヒト由来に置き換えたキメラ抗体や、相補性決定部位のみマウスであるヒト化抗体、すべての部分でヒト由来のアミノ酸配列を有したヒト抗体が登場し、抗体そのものの抗原性を低下さ

せることで、HAMAを抑制し、より長期投与が可能となった。その後の抗体療法の隆盛は言わずもがなであるが、1998年にtrastuzumabが乳がん、2000年にgemtuzumabは急性骨髄性白血病に、2002年と2003年にはiburimumab, ositumomabが悪性リンパ腫に、1998年にはinfiximabが慢性関節リウマチに対しての薬剤としてFDAに承認された。このように、がん以外にも抗体療法は活用されているが、大腸がんに対するcetuximabとbevacizumabがFDAに承認されたのは、2004年と比較的新しい。

### 抗体療法の進歩

抗体療法が以前より進歩した点としては、①抗体そのものの免疫原性の克服、②抗体に抗がん剤や放射線同位元素、毒素などを抱合させ、局所での殺細胞効果を高めた抗体の作製、③分子量を少なくし、腫瘍への浸透性を高めた単鎖抗体(single chain Fv; scFv)、複数のscFvを結合させた多価抗体(multivalent antibody)の作製、などがあげられる。

Morrisonらにより開発されたキメラ抗体は、既存のマウス抗体の重鎖と軽鎖の定常領域をヒト抗体の定常領域に置き換えたものである(図1)<sup>3)</sup>。これは、主にマウス抗体の定常領域によりHAMAが誘導されているため、これを克服するための策であるが、可変領域は手を加えていないため、抗体の抗原に対する親和性は変化しないまま、抗体自体の免疫原性を低下させた点で優れてい

\* Recent progress of antibody therapy for colorectal cancer.

\*\* Ken KATO, M.D., Ph.D. & Kuniaki SHIRAO, M.D.: 国立がんセンター中央病院消化器内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

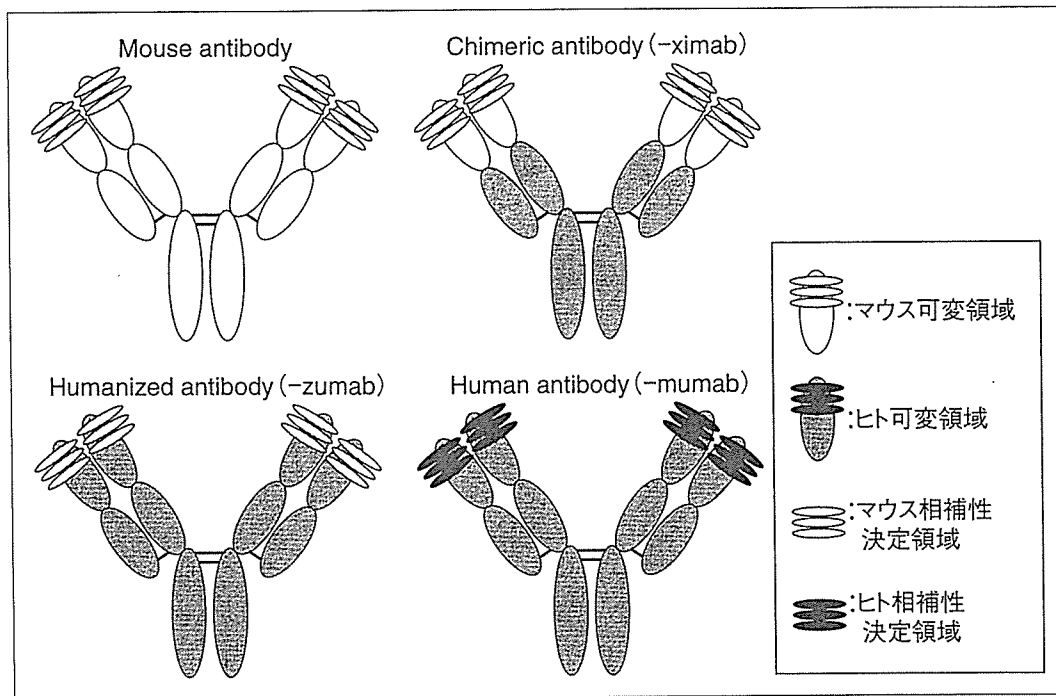


図1 抗体の進歩

た。Winterらはさらに可変領域にある相補性決定部位 (complementarity determining region ; CDR) であるCDR1, CDR2, CDR3の3か所のみマウス抗体由来の配列を用い、それ以外をすべてヒト抗体由来に置換したヒト化抗体を開発した(図1)<sup>4)</sup>。これにより90%以上ヒト由来のアミノ酸配列をもつ抗体が作られ、免疫原性の克服という問題についてはほぼ目的を達成したが、さらに100%ヒト由来のアミノ酸配列をもつ抗体も登場した(図1)。これは、ヒト免疫グロブリン遺伝子を導入したトランスジェニックマウスや、ファージディスプレイを用いて作られる<sup>5)</sup>。これらの技術革新により、以前は24時間程度であった血中半減期も2週間程度と長くなり、HAMAの誘導もほぼ抑えられるようになり、抗体療法という治療法が確立された。

抗体が、抗腫瘍効果を発揮する機序としては、①腫瘍細胞表面のレセプターへの結合によるリガンド結合の阻害、またはリガンドへの結合によるレセプターへの結合阻害、②腫瘍への抗体結合後、抗体のFc領域により誘導される補体による細胞障害(補体依存性細胞障害活性: complement-dependent cytotoxicity ; CDC), ③同様にFc領域により誘導される免疫担当細胞による細胞障害(抗体依存性細胞障害活性: antibody-depend-

ent cell-mediated cytotoxicity ; ADCC), ④抗イデオタイプ反応を利用した腫瘍抗原に対する免疫担当細胞の感作、などいくつかのものが推察されている(図2)。EGF受容体に対する抗体であるcetuximab, matuzumab, panitumumabは主に②, ③により、リガンドであるVEGFに対する抗体であるbevacizumabは①の作用機序により抗腫瘍効果を発揮する。

現在多数の疾患に対して抗体薬剤が臨床導入されているが、その半数以上は悪性腫瘍に対するものである(表1)。今後さらにその数は増加すると予測される。

### 上皮細胞増殖因子EGFR (epidermal cell growth factor receptor) を標的にした抗体療法

#### 1. がんとEGFR

EGFRは分子量170KDaの受容体型チロシンキナーゼであり、さまざまな正常組織や形質転換組織で細胞増殖を促進する。EGFRはErbB(HER)ファミリーと呼ばれる受容体型チロシンキナーゼの一つである。ErbB(HER)ファミリーは1から4まであり、ErbB1(HER1)がEGFRである。EGFRはリガンド(EGF, TGF $\alpha$ など)の刺激によりホモダイマーあるいはErbB2とのヘテロダイマー