

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mitsuyo Matsumoto, Yuri Yamaguchi, Yuko Seino, Atsushi Hatakeyama, Hiroyuki Takei, Hitoshi Niikura, Kiyoshi Ito, Takashi Suzuki, Hironobu Sasano, Nobuo Yaegashi and Shin-ichi Hayashi	Estrogen signaling ability in human endometrial cancer through the cancer-stromal interaction	Endocrine-Related Cancer	15	451-463	2008
Hikomichi Niikawa, Takashi Suzuki, Yasuhiro Miki, Satoshi Suzuki, Shuji Nagasaki, Junichi Akahira, Seijiro Honma, Dean B. Evans, Shin-ichi Hayashi, Takashi Kondo, and Hironobu Sasano	Intratymoral Estrogens and Estrogen Receptors in Human Non-Small Cell Lung Carcinoma	Human Cancer Biology	14	4417-4426	2008
Kojiro Tanabe, Hiroki Utsunomiya, Mitsutoshi Tamura, Hitoshi Niikura, Tadao Takano, Kohsuke Yoshinaga, Satoru Nagase, Takashi Suzuki, Kiyoshi Ito, Mitsuyo Matsumoto, Shin-ichi Hayashi and Nobuo Yaegashi	Expression of retinoic acid receptors in human endometrial carcinoma	Cancer Sci	99(2)	267-271	2008
Kojiro Tanabe, Mitsuyo Matsumoto, Shinya Ikematsu, Satoru Nagase, Atsushi Hatakeyama, Tadao Takano, Hitoshi Niikura, Kiyoshi Ito, Kenji Kadomatsu, Shin-ichi Hayashi and Nobuo Yaegashi	Midkine and its clinical significance in endometrial carcinoma	Cancer Sci	99(6)	1125-1130	2008
Shin-ichi Hayashi, Yuri Yamaguchi	Estrogen signaling pathway and hormonal therapy	Breast Cancer	15	256-261	2008
Shin-ichi Hayashi, Yuri Yamaguchi	Estrogen-Related Cancer Microenvironment of Breast Carcinoma	Endocrine J	56	1-7	2009
Masashi Kajiro, Ryuichi Hirota, Yuka Nakajima, Kaori Kawanowa, Kae Sohma, Ichiaki Ito, Yuri Yamaguchi, Sho-hei Ohie, Yasuhiro Kobayashi, Yuko Seino, Miwako Kawano, Yoh-ichi Kawabe, Hiroyuki Takei, Shin-ichi Hayashi, Masafumi Kurosumi, Akiko Murayama, Keiji Kimura and Junn Yanagisawa,	The ubiquitin ligase CHIP acts as an upstream regulator of oncogenic pathways	nature cell biology	On line	Feb. 8	2009
Shin-ichi Hayashi, Yuri Yamaguchi	Estrogen signaling in cancer microenvironment and prediction of response to hormonal therapy	Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	109	201-206	2008
Richard J. Santen*, Robert X. Song, Shigeru Masamura, Wei Yue, Ping Fan, Tetsuya Sogon, Shin-ichi Hayashi, Kei Nakachi, and Hidetaka Eguchi	Adaptation to Estradiol Deprivation Causes Up-Regulation of Growth Factor Pathways and Hypersensitivity to Estradiol in Breast Cancer Cells	Adv Exp Med Biol	630	19-34	2008

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yutaka Kyono, Naoyuki Sugiyama, Koshi Imami, Masaru Tomita, and Yasushi Ishihama	Successive and Selective Release of Phosphorylated Peptides Captured by Hydroxy Acid- Modified Metal Oxide Chromatography	Journal of Proteome Research	7	4585-4593	2008
石濱泰, 杉山直 幸	シグナル伝達プロテオーム の最前線	Pharma VISION NEWS	12	29-34	2008

## 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
近藤正英	医療経済	戸井雅和	乳癌レビュー 2009	メディカル レビュー社	大阪	2009	206-211

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
近藤正英	乳癌治療の効果予測因子の経済 評価	第20回日本内分 泌外科学会プロ グラム・抄録集		44	2008
近藤正英, 星淑玲, 戸井雅和	乳癌高リスク者によるホルモン 療法剤予防内服のバジェット・イ ンパクト	日本公衆衛生雑 誌	55(10S)	408	2008
Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Yoshibayashi H, Toi M	Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan	Breast Cancer Research and Treatment	112(1)	175-187	2008
Kondo M, Hoshi SL, Toi M	Economic evaluation of chemoprevention of breast cancer with tamoxifen and raloxifene among high-risk women in Japan	British Journal of Cancer	100(2)	281-290	2009

## 論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
多根井智紀 増田慎三	乳頭分泌液中CEAにおけるイムノクロマトグラフィ（ICGA）法と酵素免疫測定（EIA）法の比較検討	乳癌の臨床	23(2)	23-128	2008
増田慎三	Current Organ topics-乳癌-乳がん治療における最近の進歩-個別化治療への挑戦	癌と化学療法	34(12)	2228-2235	2007
増田慎三	乳がん治療の現状と展望-個別化治療をめざして-	総合臨床	56(11)	3103-3105	2007

## 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
増田慎三	科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン2004-2007 解説	山口 徹	今日の治療方針2008	医学書院	東京	2009	1624-1631
増田慎三	マンモグラフィ読影の基本-典型的所見を呈する症例による読影-石灰化	遠藤登喜子	マンモグラフィ画像読影ハンドブッカー乳がん検診における読影技術の向上を目指して	永井書店	大阪	2008	81-116
増田慎三	8. 治療薬の種類と特徴 1) 抗癌剤	戸井雅和	インフォームドコンセントのための図説シリーズ乳癌薬物療法	医薬ジャーナル社	東京	2008	48-59

Therefore, is EGFR targeting in pancreatic cancer a futile research area, especially when monoclonal antibodies are used for targeting? In my opinion the answer to this question is probably no. Research on the identification of predictive biomarkers is underway, and, therefore, EGFR blockade with monoclonal antibodies will probably be revisited in the near future when these studies are successfully completed. Moreover, given the redundancies of signalling pathways, EGFR inhibitors might have greater benefits when combined with other targeted treatments. Preclinical models of pancreatic cancer should guide our study of targeted combinations in clinical trials and help refine the identification of biomarkers. Finally, EGFR blockade might have greater benefit when used alone or in combination with different cytotoxic drugs, because gemcitabine alone offers only a small clinical benefit to patients.

The tradition of randomly combining drugs in the hope of achieving a better outcome in an unselected patient population or patients selected on unproven scientific grounds should be replaced by individualised treatments that have a solid scientific rationale. An exploration of predictive biomarkers should start before and continue alongside properly designed clinical trials. In this way, futile and costly exercises are avoided and patients with advanced pancreatic cancer might have the active treatments they so desperately need.

Philip A Philip

Karmanos Cancer Institute, Detroit, MI, USA  
philipp@karmanos.org

The author declared no conflicts of interest.

- 1 Welch SA, Moore MJ. Combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer: time to raise the white flag? *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2159-61.
- 2 Cascinu S, Berardi R, Labianca R, et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; **9**: 39-44.
- 3 Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; **25**: (abstr 4509).
- 4 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1960-66.
- 5 Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2610-16.
- 6 Burtress BA, Powell M, Berlin J, et al. Phase II trial of Irinotecan/docetaxel for advanced pancreatic cancer with randomization between Irinotecan/docetaxel and Irinotecan/docetaxel plus C225, a monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor (EGFR): Eastern Cooperative Oncology. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; **25**: (abstr 4519).
- 7 Xiong HQ, Abbruzzese JL. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2002; **29** (5 Suppl 14): 31-37.
- 8 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3230-37.
- 9 Amado RG, Wolf M, Freeman D, et al. Analysis of KRAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab monotherapy. 14th European Cancer Conference, Barcelona, Spain, Sept 23-27, 2007. Abstract 0007.
- 10 Moore MJ, da Cunha Santos G, Kamel-Reid S, et al. The relationship of K-ras mutations and EGFR gene copy number to outcome in patients treated with erlotinib on National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial study PA.3 *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; **25**: (abstr 4521).

## Long-term outcomes of aromatase inhibition for breast cancer

See Articles page 45

Hormone manipulation is an essential treatment option for breast cancer. Oestrogen depletion decreases disease occurrence and suppresses disease progression, especially hormone-dependent growth and metastasis. Recent accumulated data from postoperative adjuvant trials that compared use of third-generation steroidal or non-steroidal aromatase inhibitors with tamoxifen (a selective oestrogen-receptor modulator) have suggested that aromatase inhibitors are better than tamoxifen at decreasing disease recurrence and occurrence of contralateral breast cancer, as a class effect.<sup>3-4</sup>

Major guidelines and consensus meetings recommend 5-years of adjuvant treatment with aromatase inhibitors or 2-3 years of tamoxifen followed by 2-3 years of aromatase inhibitors as a standard treatment for women with breast cancer who are hormone-receptor-

positive and postmenopausal.<sup>4,5</sup> However, the long-term therapeutic effect of treatment with aromatase inhibitors, especially disease control, after cessation of the treatment and adverse effects on bone and the cardiovascular system, have yet to be clarified.

In this issue of *The Lancet Oncology*, the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group report findings of an analysis of 100-month follow-up data.<sup>6</sup> In the overall intention-to-treat and hormone-receptor-positive populations, disease-free survival, time to recurrence, time to distant recurrence, and incidence of new contralateral breast cancer improved significantly in women assigned anastrozole compared with women assigned tamoxifen. This improvement in disease control with anastrozole treatment was maintained for more than 8 years, suggesting that the therapeutic effect of 5 years'

treatment with aromatase inhibitors can be prolonged for over 3 years after treatment cessation. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) showed that disease control by use of 5 years' treatment with tamoxifen is maintained after cessation of treatment for 5–10 years.<sup>7</sup> Therefore, given the long-term findings from the ATAC trial reported in this issue,<sup>6</sup> anastrozole might have a larger carryover effect after cessation of treatment than tamoxifen, which should be taken into consideration in clinical-practice decisions. Likewise, a lower number of recurrences and of new contralateral breast cancers after anastrozole compared with tamoxifen was also maintained in the latest findings from the ATAC trial.

Despite the findings mentioned above, no significant survival advantage for anastrozole over tamoxifen was shown in this trial.<sup>18</sup> Deaths after recurrence were fewer in women assigned anastrozole than in those assigned tamoxifen (350 vs 382); however, deaths without recurrence were more frequent with anastrozole treatment than for tamoxifen (279 vs 242). The researchers did not note any significant difference in the incidence of deaths due to cardiovascular or cerebrovascular disease, but deaths due to second primary non-breast cancers and deaths due to other causes were more frequent in patients assigned anastrozole. Endometrial cancers, ovarian cancers, and melanomas were less frequent in those assigned anastrozole; however, colorectal cancers, lung cancers, and head and neck cancers were more frequent in women assigned anastrozole. With the exception of endometrial cancers, no statistically significant difference was noted for the occurrences of these cancers.

According to epidemiological studies, hormone-replacement treatment probably decreases the risk of developing colorectal cancer.<sup>9</sup> Additionally, oestrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  have been shown to inhibit the development of adenomatous polyposis coli (APC)-dependent colon cancer in mice.<sup>10</sup> By contrast, aromatase seems to enhance disease progression in lung cancers,<sup>11</sup> suggesting that the role of oestradiol in tumour progression or tumour regression could be diverse and dependent on cancer type. Since oestrogen receptor  $\beta$  is widely expressed in many organs, the effects of hormone manipulation on non-breast malignant disease occurrence needs to be assessed further.

Furthermore, in two trials that studied treatment with tamoxifen followed by aromatase inhibitors (such as exemestane and anastrozole), despite relatively short

follow-up, incidence of second primary non-breast cancer was lower in patients assigned an aromatase inhibitor than in those assigned tamoxifen alone.<sup>18</sup> Therefore, we might not need to worry at present about the increased numbers of colorectal, lung, and head and neck cancers noted in the long-term ATAC findings for patients assigned anastrozole, but we need to continue collecting data on the incidence of these second primary non-breast cancers.

Fracture incidence is one of the adverse effects of aromatase inhibition that has caused most concern for oncologists and patients. Previous findings from both the ATAC group and others have shown that during the treatment period, patients assigned to an aromatase inhibitor have a higher incidence of bone fracture than those assigned to tamoxifen.<sup>13,14</sup> However, in the post-treatment period, the incidence of fractures decreased in both groups of patients,<sup>6</sup> and the difference in fractures between the two treatment groups was no longer apparent.<sup>6</sup> These findings lend support to a working hypothesis that bone damage by aromatase inhibition is reversible and potentially manageable, although the mechanisms of action of the bone damage by aromatase inhibitors and subsequent apparent recovery are still unclear.<sup>19</sup>

Oestrogen blockade is a core concept in the management of hormone-receptor-positive breast cancers. The ATAC trial has elucidated that aromatase inhibition can achieve a larger carryover effect in long-term disease control compared with tamoxifen treatment. However, we still need to pay attention to long-term follow-up findings, not only of this trial, but also of other trials containing aromatase inhibitors because an advantage in terms of overall survival has not yet been confirmed.

#### Masakazu Toi

Breast Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan  
toi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

The author declared no conflicts of interest.

- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; **365**: 60–62.
- Coomes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1081–92.
- Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New Engl J Med* 2005; **353**: 2747–57.
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3317–27.



If you would like to respond to an article published in *The Lancet Oncology*, please submit your correspondence online at: <http://ees.elsevier.com/thelancetoncology>

- 5 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-44.
- 6 Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 8: 45-53.
- 7 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- 8 Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2664-70.
- 9 Humphries KH, Gill S. Risks and benefits of hormone replacement therapy: the evidence speaks. *CMAJ* 2003; 168: 1001-10.
- 10 Cho NL, Javid SH, Carothers AM, et al. Estrogen receptors alpha and beta are inhibitory modifiers of Apc-dependent tumorigenesis in the proximal colon of Min/+ mice. *Cancer Res* 2007; 67: 2366-72.
- 11 Mah V, Selligson DB, Li A, et al. Aromatase expression predicts survival in women with early-stage non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 10484-90.
- 12 Coleman L, Banks S, Girgis L, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 119-127.
- 13 Gelsler J, Lonning PE, Krag LE, et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2968-75.

## Call for papers: lung cancer, Storyboard, and From the Archives

To submit a paper go to <http://ees.elsevier.com/thelancetoncology>

In 2007 *The Lancet Oncology* published themed issues on paediatric oncology and on breast cancer. We will be continuing this concept into 2008 with a themed issue on lung cancer. Despite many advances in treatment over recent years, lung cancer is still the number one cause of death due to cancer in the world<sup>1</sup> and mean relative 5-year survival is only 12.6% in Europe<sup>2</sup>. *The Lancet Oncology* is therefore issuing a call for papers that report on major advances in the management of lung cancer. In particular, we are interested in the results of phase III randomised clinical trials. Accepted papers will be published in *The Lancet Oncology* to coincide with the International Lung Cancer Conference (ILCC) Liverpool, UK, July 9-12, 2008). We are especially interested in research that will be presented at this conference, but we will also consider other suitable articles. If your study describes, in part or wholly, a study accepted for presentation at the ILCC, please let us know the precise details of the type of presentation (such as poster or oral presentation), including dates and times, so that publication in *The Lancet Oncology* can be scheduled to comply with ILCC's embargo policies. Articles should be submitted via *The Lancet Oncology's* online submission service, and all authors must clearly state in the covering letter that their submission is in response to the "Lung Cancer Call for Papers". The deadline for submissions is May 2, 2008.

Second, *The Lancet Oncology* is introducing two new sections: Storyboard and From the Archives. Storyboard will provide an educational and entertaining opportunity to present new oncological techniques in pictorial form and will allow the progressive accumulation of knowledge by leading a reader from panel-to-panel. From the Archives will be a short report based on a reference of historical importance in oncology that has contributed to a substantial change in thinking in the era originally published. Please see our Information for Authors for full details of these new sections.

Lidia Siemaszkiewicz  
The Lancet Oncology, London NW1 7BY, UK

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani B. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773-783

### Erratum

Bueno-de-Mesquita J, van Harten WH, Retel V P, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007; 8: 1079-87. The last two sentences of the Summary's Findings should have read: 'St Gallen guidelines identified 353 (83%) patients with poor prognosis and discordance with the signature in 168 (39%) patients. Nottingham Prognostic Index recorded 179 (42%) patients with poor prognosis and discordance with the signature in 117 (27%) patients.'

## Molecular target therapy: basics and clinical application

Shinzaburo Noguchi · Masakazu Toi

Published online: 14 December 2007  
© The Japanese Breast Cancer Society 2007

Breast cancer is unique in that molecular target therapy has been widely practiced and has been playing a very important role in its treatment, i.e., hormonal therapy with tamoxifen can be considered as one of the oldest molecular target therapies. Tamoxifen selectively binds to estrogen receptor (ER) and antagonizes the estrogen-dependent growth-stimulative effects. Tamoxifen has been widely used for the treatment of breast cancer in the metastatic and adjuvant setting as a golden standard for more than two decades. Hormonal therapy with aromatase inhibitor is also a molecular targeted therapy because the third-generation aromatase inhibitors selectively bind to aromatase and inhibit its action, resulting in deprivation of intra-tumoral estrogens.

Another example of molecular target therapy for breast cancer is trastuzumab (humanized anti-HER2 antibody). Identification of *HER2* gene amplification in about 20% of breast cancers leads to trastuzumab, which is currently used as a standard treatment not only in the metastatic setting but also in the adjuvant setting. Furthermore, recent studies have revealed that trastuzumab plus chemotherapy (taxane and anthracycline) dramatically increases the complete pathological response in the neoadjuvant setting, prompting the future use of this combination in this setting. Other novel targeted treatments which are under clinical evaluation, including antiangiogenic compounds (bevacizumab, sunitinib, and others) and bi-functional drugs such as

lapatinib [anti-HER2 and (epidermal growth factor receptor) EGFR agent] are showing promise.

At the 15th Annual Meeting of the Japanese Breast Cancer Society in Yokohama, Symposium 3, held on 30 June 2007, was entitled "Molecular target therapy: basics and clinical application". In that symposium, updated results of recent clinical studies on the development of molecular target therapies in breast cancer as well as challenges to design a drug in silico and to develop a new drug delivery system targeted at hypoxia were presented by seven speakers, including one invited from the United States. Summaries of their remarks follow.

The first speaker Dr. Kathy D. Miller from the Breast Care and Research Center, Division of Hematology and Oncology, Indiana University School of Medicine, USA, made a keynote address on molecular target therapy. She talked about the history of molecular target therapies and stressed the important role played by basic research in the development of such therapies. Updated results of pivotal clinical trials on trastuzumab, lapatinib, and sunitinib were also presented with great enthusiasm. Trastuzumab has been shown to be very active not only in the metastatic setting but also in the adjuvant setting, and adjuvant trastuzumab is now well accepted as a standard therapy for HER2-positive breast cancer. Furthermore, recent success in the introduction of trastuzumab in the neoadjuvant setting in combination with paclitaxel and 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) results in a surprisingly high pathological complete response rate with no serious cardiotoxicity, making further studies of neoadjuvant trastuzumab justifiable and attractive. Lapatinib, a dual inhibitor of EGFR and HER2, has also been shown to be active in the metastatic setting for HER2-positive breast cancer which becomes resistant to trastuzumab therapy, and the combination of lapatinib with capecitabine has been

S. Noguchi (✉)  
Department of Breast and Endocrine Surgery,  
Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan  
e-mail: noguchi@onsurg.med.osaka-u.ac.jp

M. Toi  
Department of Breast Surgery, Kyoto University Graduate  
School of Medicine, Kyoto, Japan

demonstrated to be better than capecitabine alone in terms of time to progression (TTP). Sunitinib, an antiangiogenic compound, has been reported to show a promising efficacy in heavily pretreated metastatic breast cancer. Dr. Miller is an author of one of the articles in this issue, in which more detailed information is available.

Dr. Reiki Nishimura from Kumamoto City Hospital talked about his group's data on treatment with trastuzumab in metastatic breast cancer patients with special reference to the relevance of trastuzumab monotherapy, although trastuzumab is usually given concurrently with chemotherapy. He stated that a combination of trastuzumab and chemotherapy brings about a better response rate than trastuzumab monotherapy, but survival duration was statistically not different, and he concluded that "trastuzumab monotherapy can be considered an option for patients with non-life-threatening disease". More in-depth information from Dr. Nishimura's presentation is contained in an article in this issue.

Dr. Hiroji Iwata from the Aichi Cancer Institute Hospital, representing the Lapatinib Study Group, made a presentation about the phase II study on lapatinib that was conducted in Japan, targeting HER2-positive breast cancer pretreated with anthracycline, taxane, and trastuzumab. The response rate to lapatinib was 36%, with a median TTP of 3.8 months. Although the group studied the association between response to lapatinib, and expression and mutation of various markers (EGFR, HER2, PIK3CA, PTEN), they found no significant association. A further study is in progress.

Dr. Daishu Miura from the Toranomon Hospital studied the mechanism of the additive effect of trastuzumab with paclitaxel from the viewpoint of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) through determination of ADCC before and after trastuzumab monotherapy or combination therapy with paclitaxel. He suggested the possibility that the additive effect of trastuzumab and paclitaxel can be partially explained by the increase in ADCC, which is induced by this combination therapy.

Dr. Hiroo Nakajima from the Kyoto Prefectural University of Medicine introduced a novel in silico-designed HER2-targeting agent, HER2 reactive peptide-

self-assembling regulatory molecule (HRAP-SARM), which binds to HER2 hot spots and blocks heterodimerization of HER family proteins such as HER2/HER3 dimers. Experimentally, the data look promising. These unique ideas may provide a new paradigm of individualized therapy for breast cancer particularly for HER family relevant cancers. Additional information on the subject of Dr. Nakajima's presentation appears in an article in this issue.

Dr. Teruhiko Fujii from Kurume University focused on the significance of Cap43 and YB-1 in hormone-dependent and -independent growth of breast cancer. An antimetastatic gene *Cap43* expression was down-regulated by estrogen but upregulated by tamoxifen in hormone-dependent breast cancer cells. YB-1, a stress-inducible transcription factor, is known to contribute to cell survival. Interestingly, nuclear translocation of YB-1 was associated significantly with an unfavorable prognosis of primary breast cancer patients. He suggested that these molecules could be new targets in breast cancer treatment. More detailed information on the subject of Dr. Fujii's presentation appears in an article in this issue.

Dr. Minoru Fujimori from Shinshu University demonstrated the hypoxia-targeting drug-delivery system APS001. APS001 contains the nonpathogenic anaerobic bacterium *Bifidobacterium longum* transfected with cytosine deaminase (CD), which converts 5FC to 5FU. It is possible to achieve a selective high concentration of 5FU in a tumor microenvironment under hypoxic conditions when 5FC is administered simultaneously. He indicated that these approaches are effective experimentally, and several clinical trials are planned currently.

Recent development of genome-wide studies including gene-expression profiling and copy-number analysis has enabled the detection of tumor-specific genetic changes such as up-regulation or down-regulation of gene expression or gene amplification or deletion with high efficiency. Such tumor-specific genetic changes have the potential to become targets for the development of therapy. Therefore, persistent and relevant basic research to identify the key molecular alterations, which promote breast cancer growth, is of vital importance.

# Round Table Meeting

## 細胞死

司会

京都大学大学院医学研究科外科学講座乳癌外科学教授

戸井 雅和

*Masakazu Tui*

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所  
遺伝子制御研究部門教授

佐谷 秀行

*Hidesuki Soyu*

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻  
病理病態学講座教授

笹野 公伸

*Hinomoto Sasano*

## ABSTRACT

細胞死は正常な細胞でもがん細胞でもみられる現象である。細胞死には、あらかじめプログラムされ細胞の中から積極的に死んでいくアポトーシスや、外的要因によって引き起こされるネクローシスなどがある。がん細胞においては、増殖する過程で血管新生が起こるが、がん細胞に栄養を送る血流が不足すると生存に不利な状態になり、ネクローシスあるいはアポトーシスが起こる。また、多くのがん細胞では細胞周期チェックポイントに異常があり、染色体数の異常を起こすため、増殖能の高い腫瘍ほど細胞死がみられる。

がんは外的な攻撃に対し形を変えて対抗する可塑性(plasticity)を有しており、ゲノムの不

安定性のがんの可塑性を規定している。そのため、がんの治療においては細胞表面にあって可塑性に影響しない蛋白をみつけ出すことやがんの周辺環境(niche)を変化させることで、がん細胞自身が増殖能を失うような状況を作り出すことなども検討すべきである。これまでの治療は主にがん細胞のみに目を向けていたものであったが、今後は線維芽細胞などの間質細胞を含めがん細胞の周囲にある組織との相互関係から、免疫系を考慮した治療法に期待が寄せられる。また、がん細胞だけでなく間質細胞などでも発現する微量な分子を検出することで治療による効果を予測あるいはモニタリングする方法も、今後さらに進めていくべきであろう。

## なぜ細胞は死ぬのか

戸井 では、「細胞死」というテーマで座談会を始めさせていただきます。細胞死は、がんにおいて最も重要なプロセスであり、治療効果をみるポイントの1つにもなります。また、正常な組織でも細胞死は重要な役割を担っていることが知られています。今日は、分子メカニズムあるいは分子病理学といった観点から細胞死について考えていきたいと思っております。まず佐谷先生、細胞はなぜ死ぬのかということについて、どのようにお考えになっていますか。

佐谷 われわれの体の中の細胞数は限られていますので、細胞が生まれてから増殖して分化し、最終的に老化した場合、その細胞は組織から消滅していく必要があります。つまり、ターンオーバーしていくためには、どうしても細胞死は必要なのです。細胞死のこうした現象が観察された当初は、消極的な現象だと考えられていました。それぞれの動物が歳をとって死んでいくように、細胞も歳をとって死んでいくという現象にすぎないと考えられていたわけです。

ところがそのうち、発生の段階で老化もしていないのに細胞が積極的に死んでいき、それによってわれわれの体の形が整えられていくという現象が観察されるようになりました。その最も良い例は手です。手はうちわのような形から発生し、指と指との間の細胞が細胞死を起こして欠落することによって指ができていきます。ですから細胞死とは決して消極的な現象ではなく、実は体の中で積極的かつ生理的に営まれている現象であることがわかってきました。

戸井 その積極的な細胞死の発見が、その後の研究の起点になったわけですね。

佐谷 そうです。細胞死という現象が特定の分子によって行われていることが後に明らかになり、その分子を阻害すれば細胞死が起こらないために発生異常が生じる、あるいはそれが病態につながると考えられるようになりました。細胞死は体にとって必要であると同時に、細胞死が過度に起こることが疾患につながるといった解釈が出てきたわけです。

したがって、細胞がなぜ死ぬのかという質問への回

答は非常に難しいと思いますが、生理的な意味では細胞は死ぬことによってわれわれの体全体のバランス、あるいは形というものを作り出しているということになると思います。

戸井 積極的な細胞死はリモデリングにもつながってくるということですか。

佐谷 はい。細胞数が過剰に増えるような現象が起こったときは、それに対してブロックをかけて殺していくという現象が起こります。リモデリングしている過程で細胞を作りすぎてしまった場合、それを積極的に殺していくというプログラムがあるのです。

また、細胞は分裂・複製という過程を繰り返すことによって増殖していきますが、増殖の際にマイナーなミスは常に起こります。遺伝子に損傷が起こったり、染色体に傷が入ったりするのです。そして、傷がついた細胞を体に残しておく、その細胞が変化してがんになることもあります。それを防ぐために、積極的にその細胞を殺していくということが常時行われています。これは一見、病理的な細胞死にみえますが、実は生理的なものであって、いわゆる品質管理を行うために細胞死が積極的に行われていると考えられています。

戸井 では笹野先生、細胞死について、特に病理学の立場からどのようにお考えでしょうか。

笹野 まず考えられることは、増殖する細胞と死ぬ細胞の割合のバランスです。細胞死に変化がなく細胞増殖が増加する、あるいは細胞増殖には変化がなく細胞死が減少すると、過形成になります。長期的にみれば、このように細胞の数を調整していくことで生体は恒常性を維持しています。

また、たとえば日に焼けると皮膚が黒くなることはよく知られています。日光の紫外線に曝露すると細胞のターンオーバーが亢進して、細胞が表皮の上方により速く移動し、死んで剝がれ落ちます。このように、植物でいうと defoliation、つまり葉が落ちるためには、細胞は死ななくてはなりません。この落葉を起こしているのが細胞死なのです。

病理学的には、日光に触れるとそこに含まれている紫外線がDNAを傷害します。そうするとこのDNAの傷を修復しようと細胞がいわゆる修復酵素を出して

## 戸井 雅和 氏

Masakazu Toi

京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科学教授

1982年広島大学医学部卒業。1988年広島大学医学博士号取得。同年、広島大学助手。1990～1992年Oxford大学臨床腫瘍学、および分子医学研究所分子血管新生研究室に留学。1992年東京都立駒込病院に赴任。1993～1998年東京大学人類遺伝学非常勤講師。2000年よりHarvard大学、Dana-Farber癌研究所に留学(UICC Yamagiwa-Yoshida fellow)。2002年より東京都立駒込病院院長。2007年より現職。乳がんの臨床、トランスレーショナルリサーチ、新しい分子標的治療法の開発に携わる。



きます。しかし、どうしてもこのような修復が追いつかず、異常な遺伝子が残ってしまう場合は、その細胞を殺さなければ遺伝子異常を有する細胞ができて皮膚に残ってしまうので、排除しようします。たとえば、細胞の中に細胞死に向かわせる p53 蛋白が増え、細胞を殺す方向に進みます。このように、次世代の細胞を生み出すためや組織の恒常性を保つため、あるいは傷害された遺伝子が次世代の細胞に及ぼす悪影響を除外するために、細胞は死んでいるのではないかと思います。

### 細胞はどのように死ぬのか

戸井 細胞の死に方にもさまざまな形がありますが、細胞はどのようにして死ぬのかについて、佐谷先生、いかがでしょうか。

佐谷 1つは、従来ネクロシスといわれていたもので、物理的、化学的な傷害によって細胞膜が破れ、細胞の内容物が外に出てしまっていて死んでいく細胞死です。もう1つは、いわゆるアポトーシスと呼ばれるものです。アポトーシスの定義も最近是非常に難しくなっていますが、従来の定義でいえば、アポトーシスとはシグナルが働き細胞の中から積極的に死んでいくものであり、細胞膜が保たれた状態で縮んでいき、最終的には細胞の内容物を小さな袋に包み込んだ形で

死んでいく細胞死です。

ネクロシスは細胞の内容物あるいはさまざまな酵素が外に出てしまうため、免疫反応や炎症反応を惹起しますが、アポトーシスは細胞内部から死に、それを小さく折りたたんでいくため、生体に対して影響の少ない死に方であると考えられます。

また、アポトーシスは蛋白質分解酵素であるカスパーゼという分子が活性化されることによって起こると考えられてきましたが、最近ではカスパーゼが活性化しない、カスパーゼ非依存性のアポトーシスもあることがわかり、細胞の死に方にはさまざまな様式があることが明らかになっています。

戸井 ある細胞が死ぬと、免疫反応によってその周囲の細胞まで影響が出る場合があります。免疫反応はどれくらい関わっているのでしょうか。

佐谷 細胞の中の内容物が出ると、おそらくマクロファージなどがそれを食食することによって、さまざまな免疫反応が励起されると思います。免疫反応の起こり方はどんな細胞が死んでいくことによってさまざまです。また最近、アポトーシスでも死んでいくときに小さく縮んだ細胞は、マクロファージによって処理されていることがわかってきました。アポトーシスのシグナルが活性化すると細胞膜の構造が変わり、自分を食べしてほしいという“eat me signal”が表に出てきて、マクロファージがそれを認識し、細胞を食べて処理します。ですから、アポトーシスも最終的には免疫

系によって細胞が処理されることとなります。

戸井 では笹野先生、病理学的にはいかがでしょうか。

笹野 そもそも細胞の形がどうみえるのかという観察から、アポトーシスとネクローシス、オンコーシスの概念が生まれました。1940～1950年代にかけて、電子顕微鏡を含む細胞の形態学的観察から、同じ死んだ細胞でも自分で死んでいく細胞と外から殺される細胞に分けました。単純化しますと、最初に起きる変化が細胞の中のどこなのかということから、核で変化が始まればアポトーシス、細胞膜や細胞質ならばネクローシスあるいはオンコーシスというように分けられました。

戸井 通常の光学顕微鏡では区別はなかなか難しいですね。

笹野 さまざまな方法を使えば推察はできますが、アポトーシスとオンコーシスはあくまで電子顕微鏡で細胞をみた観察に基づいた定義です。電子顕微鏡は現在では使っていない施設が多いのですが、こういった重要な情報を得ることができ、現代でも細胞の研究には欠かすことができません。

## がんにおける細胞死

戸井 がんの増殖のなかでも細胞死は常に起きていますが、そのメカニズムはどのようなものでしょうか。

笹野 未治療のがんでは、腫瘍細胞が増殖する際に正常よりも非常に大きなエネルギーが必要です。そのため体の宿主に働きかけて、たくさん栄養素をよこせといった情報を出し、血管新生が起こります。ところが、同時にこのような腫瘍では vasohibin などの血管新生を抑える因子が次々にみつかっています。それらの血管新生抑制因子によって、たとえば血流が十分でなくなるとがん細胞は栄養がなくなりますから、その生存に非常に不利な状態になります。すると、そこで細胞膜が破れることもありますし、ストレスを感じる細胞内情報伝達系がまだがん細胞の中にある場合には、アポトーシスを起こすような酵素や細胞質の中の系を活性化させて死に至らせることもあります。このように、生体と同じで自分の生存に不利だとすれば細胞

は死んでいきます。

このほか、種々の外的因子や免疫因子も関与します。いずれにしてもがん細胞自身の成育に必要な栄養が届くか届かないのかということが宿主とがん細胞との関係に最も影響してくると思います。

戸井 がんの悪性度によって細胞死の違いはありますか。

佐谷 増殖能の高い腫瘍ほど細胞死がよくみられます。われわれが行っている研究では、多くのがん細胞において分裂期チェックポイントに異常のあることがわかっています。細胞が分裂するとき、チェックポイントの異常があるままで増殖していくと、DNA あるいは染色体の損傷をもったままで細胞が回転し、染色体の数や構造に変化のある細胞が出現します。極端に染色体の数が変わった細胞は生きる能力が低いので、死んでいくということがよく観察されます。悪性度が高く、染色体の不安定性が強い腫瘍ほど、たとえば脳腫瘍の神経膠芽腫などでは、組織中に染色体が凝集したような分裂像を呈して死んでいく細胞が多くみられます。

つまり、腫瘍には血流が不足することによって死ぬという死に方と、あまりに早く回転して、チェックポイントの異常があるままで増殖するために染色体に異常を起こし、自ら生活能力を失って死んでいく死に方があります。このような細胞死が起こるために、悪性腫瘍ほど細胞が多く死んでいるという、逆説的な病理像がよく観察されるのだと思います。

戸井 がんのなかでもホルモン依存性腫瘍とアポトーシスとの関係はいかがでしょうか。

笹野 エストロゲン受容体陽性の乳がんはエストロゲンがなければ増殖しません。そして、その増殖しない状態が続くと、アポトーシスを起こして死んでいきます。車のエンジンに対するガソリンのように、エストロゲンが全くなければ生存すらしきような腫瘍細胞系が存在しているわけです。したがって、エストロゲン生成を阻害するような薬剤、たとえばアロマターゼ阻害剤を使うと、ほとんどのがん細胞がアポトーシスを起こし、結局は死んでしまいます。そして、マクロファージがそれを貪食して生体内から排除してしまいます。術前補助療法において病理学的完全寛解 (pathological complete response; pCR) が認められる

## 佐谷 秀行 氏

Hideyuki Saya

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所  
遺伝子制御研究部門教授

1981年神戸大学医学部卒業、脳神経外科研修医。1987年同大学大学院医学研究科修了、医学博士。1987年カリフォルニア大学サンフランシスコ校研究員、1988年テキサス大学 M.D.アンダーソン癌センター助教授、1994年熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学分野教授を経て、2007年より現職。がんの発生および悪性化の分子機構について解析を行っている。



のは、こういった機序によるものと考えられます。

### がん幹細胞と組織幹細胞

佐谷 がんの細胞死を考えるうえでがん幹細胞(cancer stem cell/cancer initiating cell)の概念を無視することはできません。がん幹細胞に関する研究を行っている実感することは、いわゆるがん、特に臨床で扱っている患者さんから採取してきた組織には完全に階層性があるということです。分化した細胞もあれば、きわめて未分化な形で維持されている細胞もあり、さまざまな種類の細胞が混在して成立しているということがわかってきました。

そのなかにはがんの根になる細胞が存在しており、これががん幹細胞です。本来の組織幹細胞(体性幹細胞)とは違うものだと考えていますが、非常にゆっくりと回転している点は同じです。ほとんど休止(dormancy)に近いくらいの緩やかな分裂をしています。がん幹細胞からできた前駆細胞は、非常に速く分裂しながら分化します。このように、ゆっくり分裂をしているがん幹細胞を“親分細胞”、そこから作られ高速に成育する細胞を“子分細胞”と考えて話を進めます。“子分細胞”は成育しながら形を変えて分化していきます。また、この“子分細胞”は抗がん剤などには非常に感受性が高く、治療によってかなりの頻度で消失してい

きます。ところが、がん幹細胞である“親分細胞”は抗がん剤に対して抵抗性であり、生き残ってしまうということが治療の大きな問題になっています。

戸井 “子分細胞”ができるときに環境、たとえば酸素濃度や低酸素などは影響するのですか。

佐谷 さまざまな考察がなされていますが、まだ結論は出ていないと思います。ただいえることは、“親分細胞”つまりがん幹細胞が、がん幹細胞としての性質を維持するためには特定の周辺環境が必要であるということです。これを現在ではniche(ニッチ)と呼んでいます。その環境のもとでがん幹細胞は自分と同じコピーを作る、あるいは時折コピーとは違う“子分細胞”を作るという2つの顔をもち、自分の後継ぎを作っていきます。ですから、低酸素や低血流といった周囲の環境が変化することで、がん幹細胞が突然増殖しだすことも当然あると考えられます。

笹野 そもそも正常な組織を作る幹細胞とがん幹細胞とは分けて考えなければなりません。

佐谷 そのとおりです。名前がよく似ているために、がん幹細胞とは組織幹細胞から発生したものだと思われる方が非常に多いのですが、それはきわめてまれで、ほとんどの場合は増殖しながら分化段階にある細胞に変化が生じて、組織幹細胞のように自己複製能を獲得したものががん幹細胞であると解釈されています。笹野先生がおっしゃるように組織幹細胞とがん幹細胞の性質を混同しないほうがよいと思います。そのため、

## 笹野 公伸 氏

Hironobu Sasano

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻  
病理病態学講座教授

1982年東北大学医学部卒業。1986年同大学大学院医学系研究科博士課程修了。1998年同大学院医学系研究科医科学専攻病理病態学講座教授、同年東北大学医学部附属病院(現 東北大学病院)病理部部长、現在に至る。



最近米国ではcancer stem cellという呼び方を変えて、cancer initiating cellに、すなわちがんを起こす細胞にしたほうが良いと主張する方もいます。

戸井 がん幹細胞にしても、がんのタイプによってアポトーシスの起こりやすさは違うのでしょうか。分化あるいは増殖していくなかでアポトーシスが起きやすくなるのでしょうか。

佐谷 今のところ明らかになっているのは、がん幹細胞は抗がん剤に対して抵抗性が高いということです。それは増殖がゆっくりである、代謝が非常に亢進していて抗がん剤をくみ出してしまふ、あるいはnicheと呼ばれる環境に取り囲まれているために抗がん剤がアクセスしにくいなど、さまざまな理由から“親分細胞”は外部のストレスから守られています。さらに、抗がん剤で“子分細胞”を殺すと、“親分細胞”の相対的な比率が増加することになり、それだけ抗がん剤が効きにくくなってくるわけです。組織幹細胞もそうですが、幹細胞と呼ばれるものは、きわめてアポトーシスに対して抵抗性であるといえます。

戸井 では、抗がん剤の耐性を考える際に、がん幹細胞の密度が重要になりますか。

佐谷 私自身はそう思っています。もし組織中のがん幹細胞を正確に同定できる方法がみつければ、それを算定することによって事前に抗がん剤がどれくらい効くのかを予測することが可能ではないかと考えています。

## がんの可塑性と治療

戸井 笹野先生、がん幹細胞と治療についてはどのようにお考えですか。

笹野 がん細胞は非常に多くの形に“化け”ますから、治療にはがんの可塑性(plasticity)を考えたほうが良いと思います。ある時点では有効であっても、さまざまな治療をすると適応能力が高い細胞は変化して治療を無効にできてしまいます。しかし、このように適応しても残る性質があり、それに対して分子標的薬などを使うわけですが、最終的には免疫細胞ができてこないのがんは根治できないと考えています。

たとえば、モノクローナル抗体であるトラスツマブを例にとりますと、トラスツマブはその抗体依存性細胞毒性というよりは、HER2/neuを阻害してシグナルが伝わらないようにして増殖を抑えているといわれています。抗体を標的にしているのが最初は病理学的にみても腫瘍がほとんどなくなるくらいの効果が得られますが、次第にがんは“化け”てしまいます。

ですから、細胞の表面だけに存在していてどんなにがんが“化け”ても、それだけはずっと残っているといた蛋白が認識でき、それに対してヒト型抗体を使うことができれば、がん幹細胞のコントロールも可能になると思います。

佐谷 正常な体細胞の増殖から分化に至る過程ある

いは幹細胞の性質とがんが最も違う点は、まさにその可塑性だと思います。いわゆる“化ける”という性質が可塑性であり、それがあつたために、外的なストレスが入ったときにそれに対して形を変えることができるのです。たとえば、“子分細胞”は通常はそのまま減んでいく運命にあるとわれわれは考えていますが、“子分細胞”自身にも可塑性がありますので、これが“親分細胞”に成り代わることとなります。ですから、笹野先生がおっしゃるようにがん自身が形を変えていくことに対して、それを問題にしないでいいような治療が補助療法あるいはファーストライン治療、セカンドライン治療として行われるべきだと思います。免疫治療に希望があるといわれるのは非常に理解できます。

もう1つ、私が考えているのは先ほどの niche です。周辺環境を変化させることで、がん幹細胞自身がそれを持続させる能力を失っていく、つまり樹木が土を失うことによって自壊していくように細胞が死にやすい状況を作ること、それががんを退治していく治療になるかもしれないのです。これは周辺環境に対する治療ですので、がんの可塑性に対してあまり影響しないというメリットがあります。周辺環境を変化させることによってがん幹細胞としての性質を維持するために必要な niche を失わせ、そしてがん幹細胞を全滅させるという niche 療法も1つの考え方だと思っています。

## 免疫系を考慮した治療へ

戸井 可塑性を規定しているのはがん細胞自身なのでしょうか。

佐谷 可塑性を決定している重要なファクターとしてがん細胞自身のゲノムの不安定性があります。ゲノムの不安定性が基盤となつてがん幹細胞ができますので、成立したがん幹細胞もゲノムの不安定性が悪いこととなります。ですから、どういう攻撃をかけていっても、がん細胞はどんどん形を変えてその攻撃に対抗していくのです。

がん細胞自身に対してではなく周辺環境に対する治療は、がんに対するアプローチよりはマイルドになり

ます。免疫療法を含めて、こういったがん幹細胞自身に直接ストレスをかけない治療法はきわめて重要になってくると思います。

笹野 そのとおりだと思います。細胞情報の伝達系に、たとえば慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia ; CML)や消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor ; GIST)の c-Kit のように、それがないと腫瘍細胞は増殖できないで死んでしまうというがんは非常にわずかで、多くの腫瘍細胞には迂回するような細胞内情報伝達系がいくらかでもあります。では、次にどうすればいいのか。そこで今度は立場を変えてみると、増殖のシグナルを抑える抗原が重要になってくると思います。

がんの抗原に対する方法はワクチンをはじめさまざまなものがありますが、血管新生を抑制することが非常に重要です。周囲にある正常なマクロファージやT細胞、B細胞といったネットワークがあつてはじめてがんを抑えることができるわけです。ですから治療方針を立てるには、がん細胞ばかりではなく、がんの周囲の線維芽細胞やリンパ球などの間質細胞を含めて考えた niche を考えていくべきです。

戸井 術後補助療法として、抗がん剤と分子標的薬、たとえば抗体療法を併用すると、3ヵ月間の治療でも治つてしまうがんが少なからず存在します。こういった抗体療法と一緒に使つた場合、免疫系の関与はどのくらいになるのでしょうか。

笹野 抗がん剤で免疫が完全に抑えられてしまうなど、抗がん剤は免疫療法にとって非常にデメリットが大きいものです。たとえ pCR であつたとしても、組織をよくみることが重要です。がん細胞が残つていたとしても線維芽細胞に置き換わっている症例もあるはずで、また、これだけ免疫細胞にとっては厳しい環境であっても、リンパ球が浸潤してきます。最終的に増殖を抑える、あるいはそれを完全除去するのは、免疫系なのです。

こうした現象が宿主のなかには必ず存在しています。今まではがん細胞に目を向けていましたが、今後は完全寛解(complete response ; CR)にならない症例は周囲の組織との相互作用を検索することを、臨床的には非常に難しいですが考慮すればいいのではないかと

と思っています。

佐谷 宿主の免疫系とがんの関係は抗がん剤による治療を行うにあたって実に複雑です。抗がん剤はがん細胞のみならず、それを処理するために働くはずの免疫細胞まで殺してしまったり、機能を抑えてしまい、逆に治療の効果を下げることがあります。

反対に腫瘍の中に浸潤しているマクロファージは、実は善玉として働いているのではなく悪玉として働いており、腫瘍関連マクロファージ(tumor associated macrophage; TAM)と呼ばれています。TAMに対しては、その働きをブロックすることによって、治療効果を高めることができます。

笹野先生の最初のお話にありましたように、まさにバランスです。免疫系が腫瘍に対して助ける方向に働いているものもあれば、逆にそれを抑える方向に働いているものもあります。バランスがとれたときに最適な治療が行えると思います。

分子標的薬と抗体療法を組み合わせる、あるいは従来の細胞傷害性抗がん剤治療と抗体療法を組み合わせると、よく効く場合があります。私の想像ですが、抗体療法はがん幹細胞のような“親分細胞”に作用し、従来の化学療法剤あるいは増殖に対する低分子薬はどちらかという“子分細胞”に対して作用します。そして、“親分細胞”に対しての作用と“子分細胞”に対しての作用がうまく組み合わせられることで、良好な効果が得られるのではないかと思います。これからは同じ治療を行いながら、効いた症例と効かなかった症例とでは何が違うかを明確に分析すること、そういったアプローチが基礎と臨床の協力のもと必要だろうと思います。

戸井 確かにそうですね。

笹野 1つ付け加えますと、ホルモン療法は抗がん剤とは若干違います。ホルモン療法はホルモン受容体をもっているがんには強く作用しますが、性ステロイドの作用をほとんど受けない周りの間質には非常に優しい治療法です。たとえば、下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌を抑えたり、局所でのアロマターゼ活性を抑えたり、核内受容体に結合するステロイドを抑えたりしても、がんに対しては非常に効きアポトーシスに傾いていきますが、周囲の線維芽細胞や免疫細胞は十

分に機能しています。腫瘍と間質の関係において、ホルモン療法は抗がん剤などの化学療法とはかなり違うことを、腫瘍内科の先生方に認識していただければと思います。

## 予測とモニタリング

戸井 では最後に、予測が難しい場合のモニタリングについて、今後どういう方向に進めればいいのでしょうか。

佐谷 乳がんは解析をするのにきわめて理想的だと思っています。多くの場合、治療前に生検を行いますから、治療前の標本が入手できます。実際に手術をすることになれば、術前に化学治療を行い、それから腫瘍を摘出します。つまり、化学療法を行う前と行った後で標本を採取することができるわけです。

他の腫瘍でも最近では抗がん剤による術前補助療法を行ってから腫瘍の摘出を行うことがありますので、1人の患者の治療前と治療後の標本を使って、慎重にさまざまな角度から比べることにより、がんがどのような性質なのかをある程度予測していけるのではないかと思います。

そのときに細胞だけを見るのではなく、周りの間質の組成や免疫系細胞の種類などをみることは重要です。それらが治療を行うための判断基準になれば、非常に良いトランスレーショナルリサーチになります。さらに、抗がん剤の組み合わせの決定にも影響してくるのではないかと考えています。

戸井 笹野先生、いかがでしょうか。

笹野 がん細胞の特性は血管内皮の炎症性細胞からもみることができると思います。炎症ががんの周囲だけで起きていれば、免疫系のさまざまな蛋白が高感度に測定できます。さらに、血管内皮の中にどれだけ免疫細胞を引きつける分子が出てくるか、活性化したリンパ球のマーカーがどのくらいあるか、あるいはマクロファージにも食べるマクロファージとサイトカインなどを分泌して引き寄せるマクロファージの2つがあり、それぞれがどれくらいあるのかといったこともわかるでしょう。今後そういったものを臨床試験に組

み入れることが、1つの方向ではないかと思えます。

佐谷 確かに質量分析法がきわめて進んできたので、体液や血液からでも微量な分子量を検出できるようになっています。抗がん剤を投与したときにどういった物質が血液中出现してくるかということで薬剤の感受性が予測できれば、非常に有用だと思えます。

笹野 いわゆるプロテオミクスの時代ですので、多くの方ががん細胞の分泌しているものを測ろうとされています。それに加えて、全身にある組織にがんが浸潤したときに分泌されるようなもの、あるいはがんが浸潤したときに生体反応として線維芽細胞が分泌するようなものにも着目し、もし血液中でみることができ

れば、CRになるのかどうかの1つの指標にもなりえます。血液からの血清蛋白を解析することで、将来的にはプロファイリングができるのではないかと思います。

戸井 ありがとうございます。細胞死から、がんの可塑性、がんの周辺環境や niche の重要性など、多岐にわたるお話をうかがいました。結論としましては、がん細胞とともに宿主および間質系の細胞にも注目すべきであること、予測性あるいはモニタリングに関しても、今後さらに進めていくべきであるということだと思います。本日は誠にありがとうございました。



## Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer: preliminary report<sup>☆</sup>

Louis W.C. Chow<sup>a,\*</sup>, Joyce L.N. Wong<sup>a</sup>, Masakazu Toi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division of Breast Surgery, Department of Surgery, University of Hong Kong Medical Centre, Queen Mary Hospital, Pokfulam, Hong Kong, China

<sup>b</sup> The Breast Unit, Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

### Abstract

Anti-aromatase therapy is important in the treatment of breast cancer in postmenopausal women. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors have been shown to be effective in chemoprevention in animal and clinical studies. A proof of principle study was performed to investigate the efficacy of combining anti-aromatase therapy (exemestane) and COX-2 inhibitors neoadjuvantly in hormone-sensitive postmenopausal breast cancers. The initial results are reported. The patients were randomly assigned to receive exemestane 25 mg daily and celecoxib 400 mg twice daily (group A), exemestane 25 mg daily (group B) and letrozole 2.5 mg daily (group C). The analysis was based on 20 patients who received at least one cycle of treatment. Fourteen patients completed two cycles and 12 patients three cycles. All groups showed clinical response and there was decrease in tumor area in each group. However, complete clinical response was only observed for group A patients. There was also progressive decline in blood CEA and CA15.3 levels but the differences between the three groups were not significant. The results of the preliminary analysis are encouraging but definitive conclusion could only be drawn after the completion of the study.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** CAAN; COX-2; Breast cancer

### 1. Introduction

Breast cancer is the leading cause of death among women between the ages of 30 and 60 years. In the United States, an estimate of about 180,000 new cases of breast cancer are diagnosed each year and roughly 40,000 women will die from it each year. The incidence of breast cancer in Asia is also shown to be increasing recently, especially in the more affluent cities [1]. Breast cancer has become such a major health care issue that researchers and clinicians all over the world have shown great efforts in the past decades to find out a safe, cheap and effective treatment option.

Breast cancer is commonly associated with female hormones exposure. Growth stimulation of human breast cancer by sex hormones has been known for more than 100 years. In fact, Beatson demonstrated that oophorectomy could lead to shrinkage of breast tumors in premenopausal women in 1896 [2]. It is commonly accepted now that most breast cancers are hormone dependent. Our previous study showed

that about 55% of patients possessed hormonal receptors and the frequency of hormonal receptor positivity increased with advancing age [3]. This special feature of breast cancer provides an opportunity for researchers to investigate the usefulness of endocrine therapy in the management of breast cancer. Current researchers are focusing their efforts on the use of aromatase inhibitors.

Aromatase is an enzyme complex consisting of a cytochrome P-450 hemoprotein and a flavoprotein. Its function is to convert C-19 androgen, such as testosterone and androstenedione, to C-18 estrogen such as estradiol and estrone. The aromatization of adrenal androgens to estrogen is taking place mostly in the peripheral tissues like fat and muscle. Aromatization could also occur in breast cancers and the activity is mainly happening in the epithelial cells [4].

The cyclooxygenase enzymes are important for the conversion of arachidonic acid to prostaglandins, and their metabolites play a pivotal role in multiple physiologic and pathophysiologic processes. The inducible isoform, COX-2, is commonly over-expressed in breast cancer. Recent work suggests that COX-2-derived metabolites may contribute at multiple points throughout tumorigenesis, including pre-malignant hyperproliferation, transformation, maintenance of tumor viability, growth, invasion, and metastatic spread. It may also promote tumor-specific angiogenesis, inhibit

<sup>☆</sup> Presented at the VI International Aromatase Conference: AROMATASE 2002, Kyoto, Japan, 26–30 October 2002.

\* Corresponding author. Tel.: +86-852-2855-4773;

fax: +86-852-2817-2291.

E-mail address: lwcchow@hkuce.hku.hk (L.W.C. Chow).

apoptosis and induce proangiogenic factors such as VEGF, inducible nitrogen oxide synthetase (iNOS) promoter, IL-6, IL-8 and TIE-2 [5].

The clinical efficacy and tolerability of anti-aromatase agents have been demonstrated. Recent clinical trials show that these agents, whether type I or II, could improve the objective response (OR) rates by about 3–10% and the median survival by about 3 months for metastatic breast cancer even after tamoxifen failure [6]. Celecoxib (CXB) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. It has chemopreventive and chemotherapeutic properties in rodent models of breast cancer.

The present trial is a proof of a principle study to evaluate the treatment efficacy of exemestane in combination with CXB in the neoadjuvant setting for postmenopausal hormonal receptor positive patients. As both drugs are well tolerated, most patients would be able to complete the treatment and we would be able to show the objective response rate in a documented fashion.

## 2. Patients and methods

Local Ethics Committee approval was obtained for this trial. Ninety patients are intended to be recruited. They should be postmenopausal with proven breast cancer. They should have a ECOG performance status of 3 or less of a Karnofsky score of 70 or above. They should be able to give written consent and follow instructions well. The clinical size of the tumor should be 3 cm or greater.

The diagnosis of breast cancer was confirmed by mammographic examinations and cytological examinations of the fine needle aspirates. Routine staging workup, including chest X-rays, ultrasound of the liver and bone scan, was performed. Core biopsy was taken for histological typing as well as determination of the status of the molecular markers and hormonal receptors. If there were no reasons for exclusion (Table 1), the nature and purpose of the trial was explained to the patients and informed consent was obtained for inclusion in the trial.

Blood was drawn from the patients the day before treatment was started and on completion of each cycle of treatment. The blood tumor markers including CEA and CA15.3 were determined.

Table 1  
Exclusion criteria

Negative estrogen receptor status
Known sensitivity to anti-aromatase drugs or celecoxib
Major cardiac disease or LVEF <50%
Coronary artery disease
Active liver disease
Renal impairment
Prior history of other malignancy within 5 years of study entry, aside from basal cell carcinoma or the skin or carcinoma-in-situ of the uterine cervix

The patients were randomized into one of the three groups according to the preset random number. Group A patients were given exemestane 25 mg daily and celecoxib 400 mg twice daily. Group B patients were given exemestane 25 mg alone. Group C patients were given letrozole alone. The treatment will be given as monthly cycles. Each patient will be treated for 3 months and surgery will be performed within 7 days after the last cycle. Therefore, the total duration of treatment was 3 months or up until operation was performed. If operation was refused, the last end-point assessment for inclusion into study should be 90th day after commencement of treatment.

The assessment of tumor diameter was performed before starting treatment and also monthly until completion of neoadjuvant therapy. The clinical assessment will be performed by measurement with calipers. The response was defined according to the standard UICC criteria. Partial response was taken as a 50% or greater reduction in the products of the two maximum perpendicular diameters. Complete response was taken as complete resolution of the tumor.

### 2.1. Statistical analysis

Parameters were compared using the SPSS for Window release 9.0 (SPSS Inc., USA). One-way ANOVA tests were used to compare means in each group. Fisher's exact test or chi-square test were used to compare the number of events between groups. All values were expressed as mean and standard error of mean (S.E.) unless otherwise stated.  $P < 0.05$  was considered as statistically significant.

## 3. Results

Twenty patients were recruited from May to September 2002. All of them were postmenopausal women. The mean age was 64.4 years (S.E. = 2.88). They were randomized according to the preset number. Nine were randomized to group A, four to group B and seven to group C. As the trial is on going, the results presented here are only from a preliminary analysis.

Fourteen patients completed 2 months and 12 completed 3 months of treatment. Of the 12 patients, five were assigned to be in group A, four in group B and three in group C. Seven patients underwent modified radical mastectomy. The analysis is based on the clinical data collected so far.

The initial largest tumor diameters were 4.61 cm (S.E. = 0.68), 4.13 cm (S.E. = 0.67) and 3.76 cm (S.E. = 0.47) for the respective groups of A, B and C. The original areas for the corresponding groups were 22.21 cm<sup>2</sup> (S.E. = 6.52), 14.2 cm<sup>2</sup> (S.E. = 2.32) and 12.79 cm<sup>2</sup> (S.E. = 2.55). The compliance was good and there was no defaulter. The changes in tumor diameter and area were shown in Figs. 1 and 2. All groups showed clinical response and there was a decrease in tumor area in each group. But the differences were not significant between the three groups. When