

表3 海外開発第III相臨床試験以降の主ながんペプチドワクチン

開発コード	開発会社	対象疾患	実施国	概要
DCVax-Brain	Northwest Biotherapeutics	膠芽腫	米国	樹状細胞を患者の脳腫瘍に由来するペプチドで感作させた樹状細胞ワクチン。膠芽腫の治療用ワクチンとして開発されており、米国では、2002年11月に原発性悪性脳腫瘍を適応としてオーファンドラッグに指定された
DCVax-Prostate	Northwest Biotherapeutics	前立腺がん	米国	患者由来の樹状細胞を750分子のアミノ酸からなるPSMA [®] で感作させた樹状細胞ワクチン。PSMA特異的キラーT細胞を誘導し、前立腺がん細胞に対して抗腫瘍効果を示す
E75 vaccine	Galena Biopharma	乳がん	米国	HER2由来ペプチドE75とGM-CSFよりなるがんワクチン。HER2/neuを発現している乳がんおよび前立腺がんを適応として開発中。また、肺癌、卵巣がんおよびNSCLCの適応も検討されている。さらに、乳がんではトラスツマブとの併用投与についても開発が進行中
IMA-901	immatics biotechnologies	腎がん	欧州	10種類の腎がん関連ペプチド抗原TUMAPs (tumor-associated peptides) からなるがんワクチン。進行腎がんを適応として開発中。GM-CSFとの併用について検討されている。欧州では、2007年2月に腎がんの適応でオーファンドラッグに指定された
MDX-1379	Medarex, Bristol-Myers Squibb	メラノーマ	カナダ, 欧州, 米国	メラノーマ特異抗原であるgp100ペプチド2つからなるワクチン。ipilimumabとの併用が検討されている

[®]前立腺特異的膜抗原

臨床応用に向けての留意点

通常は 10^{10} 個程度とされる末梢リンパ球からペプチド抗原によって特異的キラーT細胞(CTL)が効率的に誘導され、標的がん細胞を殺傷できたとしても、 10^{11} ~ 10^{12} 個の腫瘍塊を形成した末期状態のがんに効果を期待することには無理がある。

有効性と安全性の両面から、がんペプチドワクチン療法に最も適した対象は、術後の再発予防と考えられる。

たとえば、リンパ節転移を有する大腸がん(stage III)の術後には再発予防のため補助化学療法が推奨されているが、強力な化学療法を選択すれば神経障害、消化管症状などの有害事象が



臨床試験の難しさと、『がん治療用ペプチドワクチンガイダンス(案)』

がんペプチドワクチンは、臨床効果の評価が難しい。その理由として、現在臨床で用いられている化学療法薬や分子標的治療薬とは抗腫瘍機序が異なることが指摘されている。たとえば、初期の腫瘍縮小効果が従来薬と比べて低い場合であっても、生存期間が改善される可能性があるという。

そこで、がんペプチドワクチンの臨床開発のあり方を検討すべく、2009年にFDA(米食品医薬品局)から『治療用がんワクチンのための臨床的考察』との企業向けガイダンスが発表された。日本においてもこれを参考として、2011年に日本バイ

オセラピー学会から『がん治療用ペプチドワクチンガイダンス(案)』が発表された。

同案は、「がんペプチドワクチンの特徴」や「臨床開発時における品質保証の考え方」、「臨床試験」などから構成され、ペプチドワクチンの有効性を適切に評価するための指標や統計学的手法が検討されている。



日本バイオセラピー学会 HP
同ガイダンス(案)のダウンロードが可能
<http://www5.ocn.ne.jp/~jbt/guideline.html>

表3 つづき

開発コード	開発会社	
対象疾患	実施国	概要
tertomotide	GemVax	
膵がん	豪州, 欧州, 米国	ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) の611～626番目のアミノ酸配列よりなるペプチドワクチン
TG-4010	Transgene	
NSCLC	ドイツ, フランス, ハンガリー ポーランド	新規ワクシニアウイルスベクターであるMVA (modified virus Ankara) を用い, MUC-1抗原とIL-2遺伝子を導入する遺伝子治療によるワクチン
Theratope STn-KLH	Oncothyreon	
乳がん	豪州, ベルギー, カナダ ドイツ, スペイン, フランス 英国, 米国	がん細胞特異抗原 Sialyl-Tn に基づく合成ペプチドを, キャリアータンパクであるKLH (keyhole limpet hemocyanin) と結合したワクチン. 乳がん, 大腸がん, 卵巣がんを適応として開発中
vitespen	Agenus, Sigma-Tau	
腎がん	ロシア (発売済み) 米国 欧州 (申請後中断)	患者由来のがん細胞または病原ウイルス感染細胞由来の熱ショックタンパクHsp96と抗原ペプチドの複合体. ロシアでは2010年に上市された
メラノーマ	豪州, 欧州, 米国	

強く発現する。一方、ペプチドワクチンの有害事象は、注射部位の発赤、硬結程度である。そこで、われわれは経口抗がん剤(UFT/LV)との併用によるパイロット試験を実施。現在、その再発予防効果を検討中である(UMIN000003552)¹⁾。

また、本療法は化学療法や放射線療法と異なる抗腫瘍機序を有するため、がん細胞の感受性/抵抗性にも違いがあり、集学的治療効果が期待できる。つまり、化学療法や放射線療法に抵抗性を示すがん幹細胞(cancer stem cells)であっても、それらがMHCクラスIとがん抗原を発現していればCTLによる殺傷効果が期待できる。繰り返すようだが、有害事象は軽微で、化学療法のそれともパターンが異なるため、併用療法も行いやすい。

今後の展望

術後の再発予防が最適とはいえ、現実的には化学療法不応、不耐患者に対する治療を考えて、多種類のペプチドワクチン使用(カクテル)が検討されている。当初われわれは、標準化学療法不応の再発大腸がんに対して2種類のペプチドワクチンとUFT/LVとの併用投与を行っていた。しかしRECIST基準で

のCR, PRが得られなかった結果を踏まえ、現在は7種ペプチドカクテルによる治療を実施し、すでに数例においてPR例を経験している(UMIN000007801)〔第25回日本バイオセラピー学会(倉敷)2012年12月発表予定〕。

なお欧州では、進行大腸がんに対して13種類のペプチドカクテルによる治験(IMA-910, immatics biotechnologies社)が進行中である。このほか、CTL誘導にはヘルパーT細胞の介在とサイトカイン(IL-2, IFN- γ)分泌が必須であることから、抗原特異的ヘルパーT細胞を誘導するためのロングペプチド(アミノ酸20～40個)を用いる臨床試験も試みられている。さらには、免疫抑制的に作用する細胞(Treg, MDSC)やサイトカイン(IL-10, TGF- β)、免疫抑制分子(PD-1, PD-L1)などの活性を阻害することでCTL誘導を増強させる試みもその有効性が報告されており、今後の展開が楽しみである。

参考資料

1. 奥野清隆ほか. Stage III大腸癌におけるがんペプチドワクチンとUFT/LV併用による術後補助療法 (HLA-Key Open法). 癌と化学療法 2011; 38(12): 1906-1908.

大腸がんに対するペプチドワクチン治療

近畿大学医学部外科学
奥野清隆
杉浦史哲

はじめに

大腸がんはわが国では罹患数、死亡数ともに増加しており、特に女性のがん死因の1位を占めるようになってきました。この原因には食生活の欧米化（高脂肪食、肉食）が挙げられています。肥満体型（いわゆるメタボリック症候群）が増え、さらに運動不足という現在のライフスタイルもこの傾向に拍車をかけています。大腸は小腸から続き、肛門へ至る約1.5〜2mの腸管ですが、大きく結腸と直腸に分けられます（図1）。

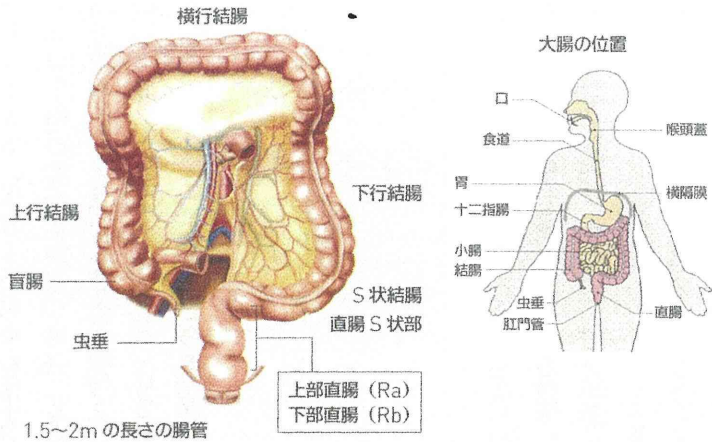


図1 大腸の位置と各部の名称

結腸は便内容が移送されていく際に水分吸収がなされ、次第に固形の便となり、直腸に繋がります。直腸周囲には神経組織や括約筋が取り巻いており、排便機能、排尿機能、男性性機能（勃起、射精）に深く関わっています。したがって直腸がんの手術では術式によってこれらの機能が大きく損なわれる場合がありますので十分な説明を受けて納得して手術に臨むことが重要です。

大腸がんの診断

早期発見、早期切除

大腸がんの診断、治療の原則は「早期発見、早期切除」につきます。早期発見

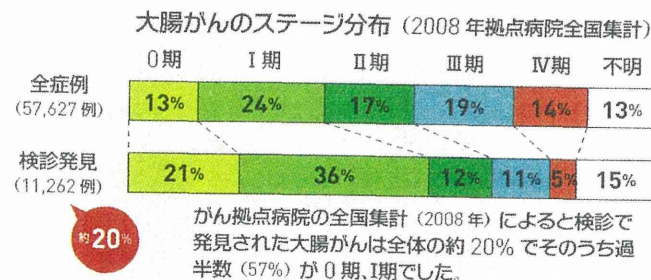


図2 大腸がんは検診によって早期発見・早期治療が期待できる

に検診 (便潜血反応) は有効です。これは便を小さな棒で突き刺して血液が混じっているかどうかの検査を行います。2日に分けて行うのが一般的 (2日法) です。そのうち1回でも陽性に出たならば精密検査 (大腸内視鏡検査) を受けることが勧められます。

ちなみに全国がん拠点病院で大腸がん治療がなされた症例を病期 (ステージ) 別に分類しますと検診で発見された例が約20%を占めますが、そのうち過半数がステージ0期、I期という結果でした (図2)。

このように便潜血反応が大腸がんの早期発見に役立っていることが明らかになっています。さらに大腸内視鏡検査ではポリープを発見し、内視鏡的摘除が行えることも大きな利点です。大腸がんは腺腫性の良性ポリープから遺伝子変異が加わってがん化していく過程も明らかになっていますので大腸がんになる前に悪い芽を摘み取ってがんを未然に防ぐことも可能なのです。50歳を超えた

ならぜひ一度は大腸内視鏡検査を受けてください。

大腸内視鏡検査では怪しい組織があれば一部をつまんで顕微鏡検査を行うことが可能 (生検) です。これだけで大腸がんの確定診断がつかます。

大腸がんと診断されさらに体幹部造影CT検査を行います。大腸がんは肝転移、肺転移といった血行性転移が起こりやすいからです。他臓器の転移がなければ原発巣 (大腸がん) の切除を行います。他臓器転移 (肝転移、肺転移) があってもそれが切除可能なら外科的切除を行うことが勧められます。

標準的な治療法とその成績

外科切除

大腸がん治療の原則は外科切除です。肝転移、肺転移を有するステージ4であっても取り残しなく切除できるなら外科切除の成績がよいことが示されています。大腸がん全ステージの5年生存率は70%程度で他のがん腫と比較しても決して悪くはなく、比較的治しやすいうがんといえるでしょう。ステージ2以下なら80%、95%の5年生存率が得られています。しかし、ステージ3 (リンパ節転移のあるもの) の5年生存率は55%、70%、ステージ4 (遠隔転

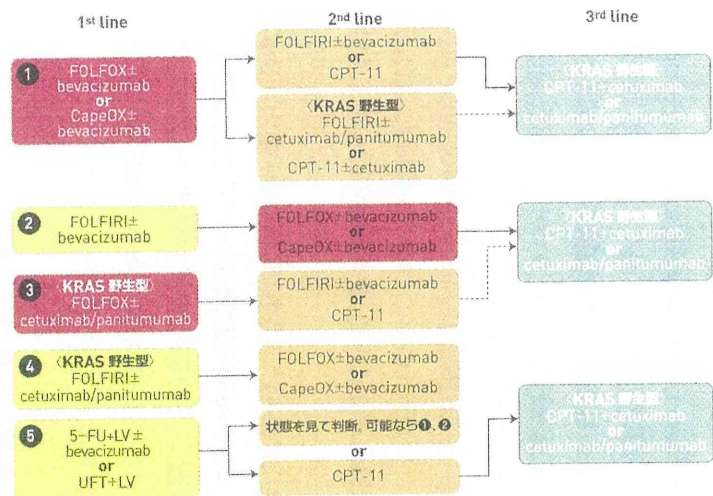
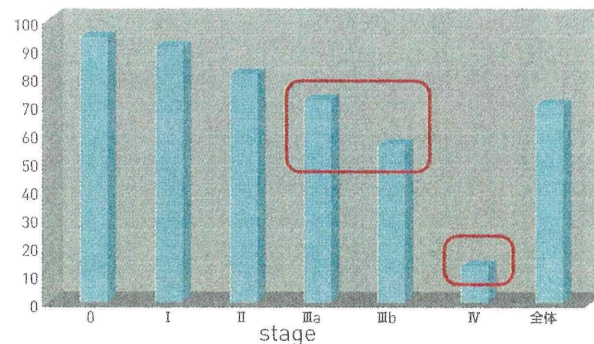


図4 進行再発大腸癌に対する化学療法
(大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版より)

実はここからは明確な道筋がないので、科学的根拠に基づいた標準療法がないので以後はベストサポートケア (best supportive care) にしましょう、という提案を受けることになります。この語感にはまるでベストの治療のように聞こえますが、要は「これからは定められた治療法がないので、症状に応じた対症的な治療を行っていきましょう」ということなのです。

手順です。しかし、もしこれらの標準療法が効かなくなったら、あるいは効いていても副作用が強くて治療を継続できなくなったら、どうしたらいいのでしょうか？

StageⅢの5年生存率は55～70%程度、StageⅣは10%であり、全身化学療法を主体とした改善策（集学的治療）を打ち立てる必要があります。



大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用
2010年版（金原出版）、2010より引用、一部改変。

図3 大腸がんの累積生存率

移のあるもの)では10数%程度であり(図3)、これらの成績を改善するには外科切除では限界があり、主に全身化学療法(抗がん剤治療)が検討されてきました。

治療ガイドライン

欧米を中心にこれら化学療法のランダム化臨床試験(同じ条件の患者群を無作為に2群に分けて、その後の治療法による生存率の優劣を比較する)が行われ、その結果、科学的根拠に基づく「標準的化学療法」が確立され、「治療ガイドライン」として示されています(図4)。ファーストライン、セカンドライン、サードライン……と、決められた化学療法のレジメン(薬の種類や量、方法などを時系列で示した治療計画書)を順を追って進めていく、という治療

ペプチドワクチン療法の現状

大腸がんのペプチドワクチン治療は、標準療法とされる外科手術後の再発した病巣に全身化学療法が行われたが、効果がみられず、ベストサポーターケアを勧められた、あるいは副作用のため、治療が継続できない場合で、かつHLA-A24陽性の患者さん（本邦で約60%が該当）に対して試みられました。ペプチドワクチンは東大医科研で同定された大腸がんが高発現性（80〜90%以上）で、正常細胞には発現されていない遺伝子由来の新規のがん抗原で、当初はRNF43、TOMM34など数種類でしたが、最近では新たに5〜6種類が追加されています。

初期の臨床研究（2003年〜2010年）

初期のペプチドワクチン治療では、その有害事象の検討と次のステップに進むための適切な用量設定を行う目的で研究が組み込まれました。

- (1) RNF43、TOMM34の2種ワクチンと経口抗がん剤UFT/LVの併用療法
2種類のペプチドに経口抗がん剤UFT/LV（商品名ユーエフティー/ユーゼル）併用を考

えた理由は次の通りです。

①ペプチドワクチンで強いキラーT細胞（CTL: cytotoxic T cell）が誘導されても大きな腫瘍塊には効果が限られます。抗腫瘍効果の補助に抗がん剤は効果的です。しかし、それがリンパ球機能、免疫能を低下させるようでは意味がありません。その観点からUFT/LVは利点があります。リンパ球減少、白血球減少の有害事象が少ないうえ、大腸がん化学療法の基本薬剤（5-FUとロイコボリン）だからです。

②担がん状態が続くと免疫抑制細胞（制御性T細胞）や免疫抑制因子（transforming growth factor, prostaglandin E₂など）が血中に増えることが知られています。化学療法剤にはこれらを抑制する作用のあるものも多いのですが、必ずしも化学療法は免疫を抑えるわけではありません。

③2種のペプチドを選んだのはいずれも発現の高いペプチド抗原（いずれも大腸がんの約80〜90%以上に発現）なので2種類を使えばほぼ全員に少なくとも1種類のCTL反応は得られるだろうという判断からです。23名の進行・再発大腸がんの患者さんに投与され、うち21名の患者さんが予定の投与スケジュール（週1回のワクチン注射と抗がん剤を4週投与1週休薬の5週サイクルを少なくとも2クール、10週継続）を完遂されました（次頁の表1）。

問題なければそのまま治療を継続し、最長は5年近く経過しました。それぞれの患者さ

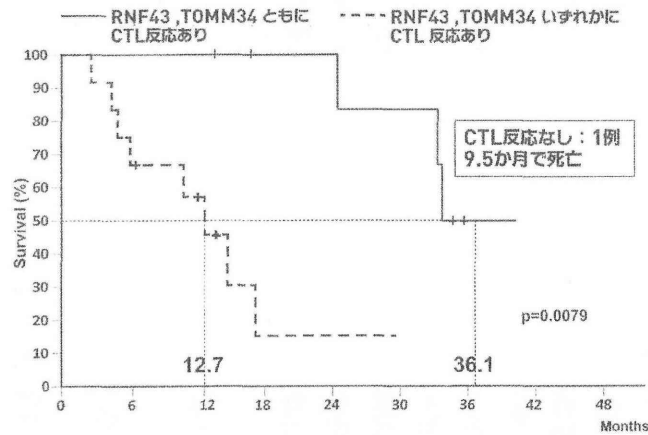


図5 2種類ペプチド (RNF43、TOMM34) の反応性と生存期間との関連性

(2) RNF43、TOMM34、KOC1、VEGF-1/R2の5種ワクチンとFOLFOX併用療法

一方、山口大学の裕らは当初から多種類のペプチドと強力な化学療法、すなわち大腸がん化学療法の代表であるFOLFOXという3種組み合わせ抗がん剤での取り組みを試みました。このプロトコールはFOLFOXという強力な抗がん剤

または劇的に縮小 (PR) した例はありませんでした。この点は2種類ペプチド療法の限界と考えられました。しかし、強い有害事象に悩まされることもなく (ワクチン接種部の硬結や発赤程度)、生活の質 (QOL) を保ちながら治療を継続できる本法は患者さんにとって朗報に違いなく、我々はさらに科学的に効果があると証明できる治療レジメン、(つまり腫瘍縮小も得られつつ、生存期間も延長する) を目指して次のステップに入りました。

No.	男/女	年齢	転移	PS	前治療
1	男	56	骨盤内	0	UFT,CPT-11
2	女	64	肺	0	5-FU,UFT/LV
3	女	57	リンパ節	1	5-FU/LV,CPT-11,S-1
4	男	42	骨盤内	0	(-)
5	女	53	肺	0	UFT/LV,Vaccine
6	男	54	肺	0	(-)
7	女	74	リンパ節	0	5-FU,UFT/LV
8	男	78	肺、リンパ節	1	5-FU,UFT/LV,CPT-11
9	男	58	肺	1	(-)
10	男	46	肝、リンパ節	1	FOLFOX,FOLFIRI,Vaccine
11	男	59	結腸、肝、リンパ節	1	FOLFIRI,FOLFOX
12	男	66	肺、肝、リンパ節	0	S-1
13	女	66	肺	0	UFT/LV
14	男	49	肺、肝	0	(-)
15	女	51	肝、リンパ節	1	UFT/LV,CPT-11
16	男	66	肺、肝、リンパ節	1	UFT/LV
17	女	61	肺、肝、リンパ節	1	FOLFOX+Bev,FOLFIRI+Bev
18	男	54	結腸、肝、リンパ節	0	FOLFOX+Bev,UFT/LV
19	男	83	肺	0	UFT
20	男	66	肺、骨盤内、リンパ節	1	FOLFOX,FOLFIRI+Bev
21	男	61	肺、骨盤内、リンパ節	1	FOLFOX+Bev,FOLFIRI,CTP-11+Cet
22	男	73	肺、骨盤内、リンパ節	0	FOLFOX+Bev,FOLFIRI,CTP-11+Cet
23	男	65	肺、骨盤内	0	FOLFOX+Bev,FOLFIRI+Bev,IRIS

表1 症例一覧 (進行・再発大腸癌)

んの血液からリンパ球を採取してCTL誘導能を測定しましたが、予想通り、21名中、20名に少なくとも1種類のCTLが誘導され、うち8名は2種類ともにCTL誘導が得られました。いずれにも反応が得られなかったのは1名だけでした。その生存曲線を描くと2種ともにCTL反応が得られたグループが最も生存期間が長く (平均約3年)、次いで1種にCTL反応が得られたグループ (平均約1年)、いずれにも反応の得られなかった方は約9ヶ月の生存期間でした (図5)。

再発してすでに標準的な化学療法を施行された方々がほとんどですので、この結果は評価されると思いますが、これらのなかで腫瘍病巣が画像上で消失 (CR)、

が入っているので、腫瘍縮小の奏効率（先ほどのCR+PR率）は高く、60%程度に認められました。もちろんこれらはワクチンの効果ではなく、抗がん剤の効果だろうといわれると否定のしようがありません。

しかし興味深いのはやはり、個人の免疫応答性と生存期間との関係でした。3種類以上のペプチドにCTL反応の得られたグループが最も生存期間が長く、次いで2種類のグループ、そして1種類のグループと近畿大学のデータと同様にCTL応答能と生存期間に相関関係が得られたことです。やはり、多種類のCTL反応の出た患者さんが生存期間に延長がみられるのはがんに対する複数のCTL反応ががんの増殖、転移を抑制していると考えるのが自然な考え方でしよう。しかしこれも直接的な証明にはなりません。

つまり多種類のCTL反応の出る患者さんは本来、免疫応答能が強くして生存期間も延長したのかもしれないからです。少なくとも誘導されたCTLが本当にその患者さんの大腸がんがんに直接、抗腫瘍効果を発揮した、という証拠にはなっていない。科学的証拠 (scientific evidence) を得るためには、結局、これまでの化学療法と同様に多数の患者さんを対象にしたランダム化比較試験を行う必要がありますが、ペプチドワクチン療法は患者さんの免疫応答というもう1つのステップが介在するので、抗がん剤よりさらに評価が難しくなる可能性があります。

現在の臨床研究（2011年）現在

これらの初期の研究からペプチドワクチンの生存期間はCTL反応と相関関係があることがわかってきました。しかしもっと明瞭な臨床効果を得たいと考え、我々はさらに強力なペプチドのカクテルを使うことにしました。大腸がんが発現の高い5種類に加えて、腫瘍新生血管因子レセプター (VEGFR1/R2) に作用する2種を加えた7種カクテルです。この時点で考えられる最強の組み合わせです。抗がん剤UFT/LVの併用は前述の理由から組み合わせました。執筆現在（2012年4月中旬）ではまだ開始されて日が浅いのですが、それでも30例の患者さんが登録され、いずれも標準的な抗がん剤治療に抵抗性となった方ばかりですが、すでに2例の患者さんの肺転移がそれぞれ、縮小を示しています (PR)。免疫応答が誘導されるには数か月かかることが知られていますので、これからの追跡がさらに楽しみな状況です。

今後のペプチドワクチン療法の展望

大腸がん術後の再発予防への応用

これまで述べたようにペプチドワクチンの本来の期待される効果は再発予防です。つま

ヘルパーキラーロングペプチドの応用

話が複雑になるのでこれまで触れませんでした。実はキラーT細胞(CTL)が効率よく誘導されるにはペプチド抗原が生体の抗原提示細胞に取り込まれ、組織適合性抗原(ヒトではHLA)とともにCTL前駆細胞に提示され、ヘルパーT細胞のヘルプ(IL-2などのサイトカイン分泌)を得て成熟したCTLになるという過程が必要です(図6)。

さらに、ヘルパーT細胞は別のサイトカインを放出してB細胞に抗体を作らせることも可能です。つまりキラーT細胞というのはがん細胞を直接的に殺すゴロゴロのようなスナイパーですが、ヘルパーT細胞はそのようなスナイパーを教育もできるし、B細胞に抗体を作らせる司令も出せる、さらには直接がんに作用する別の種類のヘルパーT細胞も誘導できる司令本部のような働きをする中枢的な細胞群です。がんの治療にはヘルパーT細胞を誘導することが効果的というマウスを用いた基礎的な研究結果も数多くあります。

我々は北海道大学免疫制御研究所の西村孝司教授らとともにヘルパーT細胞を誘導するロングペプチドの臨床研究も開始しています。ヘルパーT細胞はHLAのクラスII抗原(DP、DQ、DR)に拘束性なのでキラーT細胞誘導のためのクラスI抗原であるHLA-A24が不一致で先の東大型ワクチンが使えなくても、この治療法に適合する可能性があります。現在はサバイビン(survivin)といういろんながん腫に発現がみられるがんペプチドを利用していますので、患者さんのがん組織にサバイビンが発現していることを検索する必要があります。

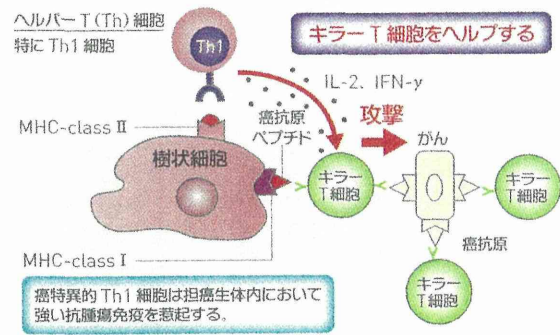


図6 抗腫瘍免疫におけるヘルパーT細胞の重要性

り敵(がん細胞)が塊を作る以前に叩いてしまおうとする方法です。ステージⅢの大腸がんは再発の危険性が高いので術後補助療法を行うことが推奨されています。敵の数が少ない、この段階こそまさにペプチドワクチンの本領発揮です。もちろんランダム化試験が必要ですので多くの患者さんの協力が必要ですが、副作用が少ない治療法ですし、製薬企業が乗り出してくれれば多施設共同の治療が可能になります。

ペプチドカクテルの利用

再発大腸がんで標準的化学療法に抵抗性となると「多勢に無勢」、そう簡単に治療効果は得られません。期待されるのは多種類のカクテルを使うことです。我々の現在進行中の臨床試験もその考え方に沿っていますし、世界的な流れもそうなっています。ヨーロッパではドイツを中心に進行・再発大腸がんに対して13種類のペプチドカクテルによる治療が進行中です。

りますが、異なったタイプのペプチドワクチン治療法となる可能性を秘めています。

おわりに

ヒトのがん拒絶抗原が悪性黒色腫において発見されてから、20年余りしか経過していません。種々のがんに対して東大医科研の中村研究室を中心にがん抗原が同定されて本格的な臨床研究が始まったのはわずか10年足らずですが、それでも急速に多くのデータが集積されてきました。それらのうちいくつかは製薬企業が介入して治療が始まりました。

しかし、治療薬として利用できるようになるにはまだまだ多くのハードルが存在しています。それら乗り越えるためには研究者、製薬企業とともに患者さんたちの協力が必要です。それらの力を結集して、ペプチドワクチンが正しく科学的に評価されてがん治療の一翼を担うようになるべきです。その一助になるように、またペプチドワクチンが患者さんに正しく理解されるようにと會田さんの提案で本書の作成が企画されました。

できるだけわかりやすく大腸がんペプチドワクチンについて記述したつもりですが、免疫のメカニズムにかかわるところでは、急に難しい用語が出てきたりして戸惑われたかもしれません。現在の「大腸がんペプチドワクチン」の現状と今後の展望についてのご理解の一

助になれば著者らの望外の喜びとさせていただきます。

◎略歴

奥野清隆（おくのきよたか）

1977年和歌山県立医科大学卒業後、同年近畿大学第一外科（研修医）、1979年より大阪大学医学部癌研究施設（医員）、米国ワシントン州立大学、フレッドハッチンソン癌研究センター（上級研究員）、近畿大学第一外科講師、助教授を経て2003年より近畿大学外科学教授（下部消化管部門）。近畿大学医学部附属病院病院長代理（併任）。日本外科学会、日本消化器外科学会、日本大腸肛門病学会（いずれも専門医、指導医）。

杉浦史哲（すぎつらひみあき）

2003年埼玉医科大学卒業後、同年近畿大学外科（研修医）、2004年より独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院外科（研修医、嘱託医）。2006年近畿大学医学部大学院外科学系専攻、2010年大学院修了し、同年より近畿大学外科学教室助教。

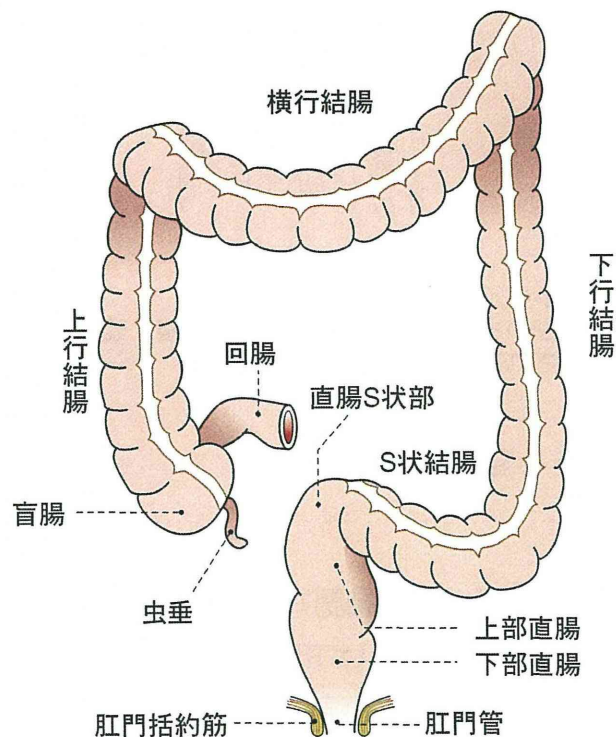
日本外科学会（専門医）、日本癌治療認定機構（認定医）、日本麻酔科学会（認定医）。

1. 大腸の構造と機能

大腸とは

大腸は1.5～2mの長さの腸管で、回腸(小腸)に連続して、盲腸、^{じょうこう}上行結腸、^{おう}横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸S状部、直腸、そして肛門管へと続きます。

その働きは、回腸から送られた液状の便を肛門に移送することですが、その間に水分やナトリウムが吸収されて、固形の便となります。肛門管は通常、肛門括約筋によって閉鎖されていますが、便意を感じた時には弛緩して排便が起こります。



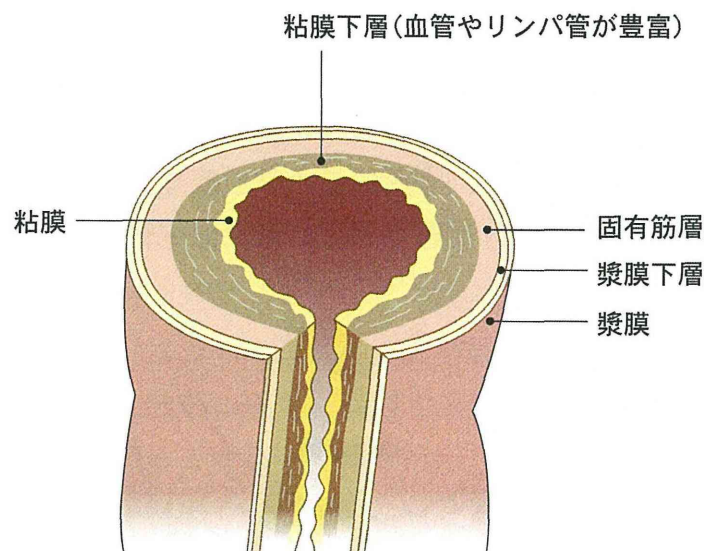
大腸の構造と区分

結腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸に分けられます。
結腸と直腸の境界部は、直腸S状部と呼びます。
直腸は上部直腸、下部直腸に分けられます。

大腸壁の構造

大腸壁は内腔から粘膜，粘膜下層，固有筋層，漿膜下層^{しょうまく}，漿膜の5層から構成されます。

大腸癌は粘膜細胞から発生し，増殖すると深い層に広がっていきます（癌浸潤）。粘膜下層は血管やリンパ管が豊富なので，癌浸潤がこの層以深に及ぶと，リンパ節転移や血行性転移（肝転移や肺転移）の危険性が出てきます。

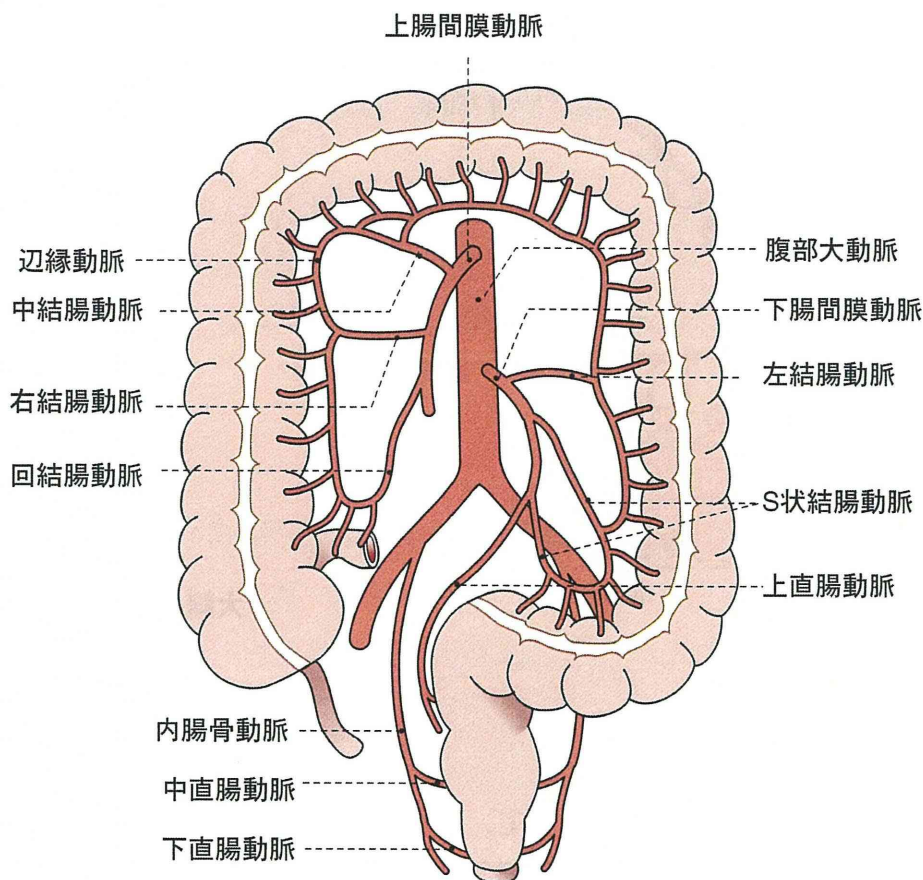


大腸壁の構造

大腸壁は内腔から粘膜，粘膜下層，固有筋層，漿膜下層，漿膜の5層から構成されます。

大腸の血管

右側の大腸（盲腸，上行結腸，横行結腸）は上腸間膜動脈から，左側の大腸（下行結腸，S状結腸，直腸S状部，直腸）は下腸間膜動脈から分枝した動脈から血液供給を受けます。各動脈は末梢で辺縁動脈となり，互いに吻合して大腸を栄養します。直腸はさらに，内腸骨動脈由来の中直腸動脈，下直腸動脈からも血液供給を受けます。



大腸の血管

大腸の各部は上，下腸間膜動脈から分枝した各動脈から血液供給を受けます。

盲腸：回結腸動脈

上行結腸，横行結腸：右結腸動脈，中結腸動脈

下行結腸：左結腸動脈

S状結腸：S状結腸動脈

直腸S状部：上直腸動脈

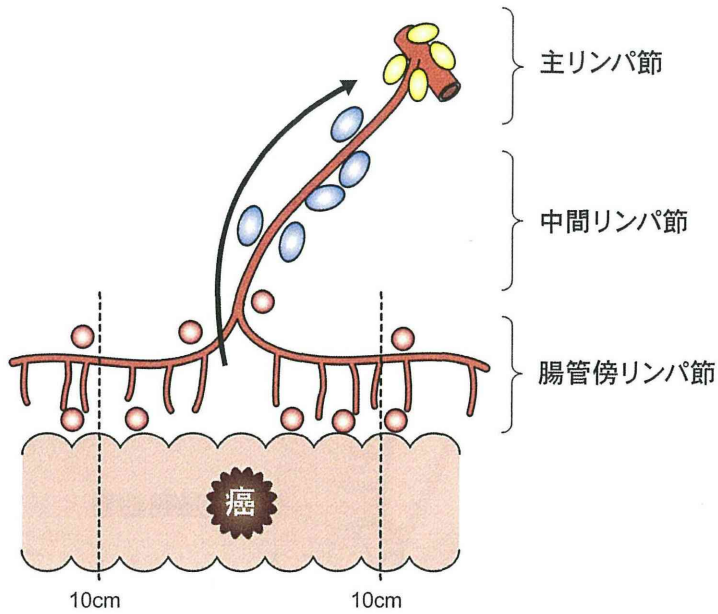
上部直腸：上直腸動脈

下部直腸：上直腸動脈と中，下直腸動脈（内腸骨動脈由来）

大腸のリンパ流とリンパ節

大腸壁のリンパ管は，まず腸壁近傍のリンパ節に流入します（腸管傍リンパ節）。次いで流入動脈に沿ったリンパ節（中間リンパ節），さらに支配動脈起始部のリンパ節（主リンパ節）へと流れていきます。

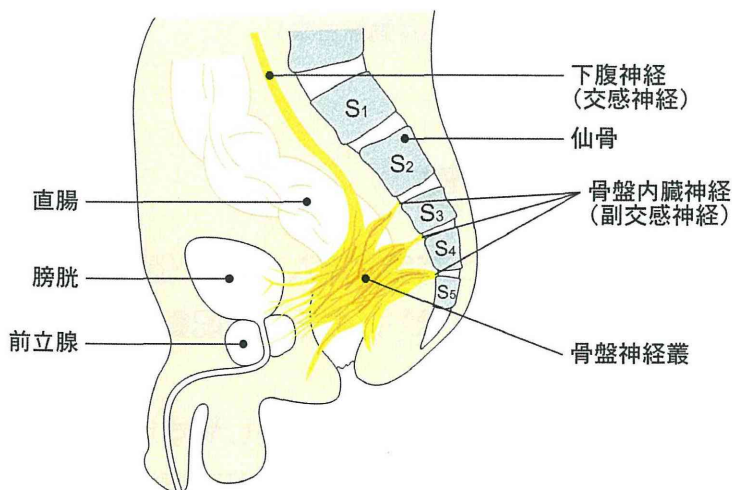
癌細胞はリンパ管に流入し，それぞれのリンパ節に転移しやすいので，癌手術の際には支配領域のリンパ節を適正に取り除くこと（リンパ節郭清）が必要になります。腸管軸に沿ってそれぞれ10 cm程度切除するのは，転移しやすい腸管傍リンパ節を確実に郭清するためです。



大腸のリンパ流とリンパ節

大腸の神経支配

大腸は交感神経と副交感神経によって、その働きが調整されています。結腸ではそれぞれの神経系が交じり合^{そう}って大動脈周囲で神経叢を形成し、その神経線維が動脈に沿って走行し、腸管に分布します。直腸では下腹神経（交感神経）と骨盤内臓神経（副交感神経）が合流して骨盤神経叢を形成し、直腸のみならず膀胱、前立腺の働きも支配します。直腸癌の手術の際にこれを損傷（あるいは合併切除）すると、術後に排尿、性機能障害をきたす場合があります。



骨盤内臓器と神経叢

(奥野 清隆)

7

ホルモン療法

I 歴史

薬物療法の選択肢として乳がん、前立腺がん、子宮体がんに対してはホルモン療法の適用が可能である。これは、それぞれのがん細胞がもつ性ホルモン依存性増殖という性格を利用して、その腫瘍量抑制や転移浸潤阻害を目指した治療として長年にわたって確立されてきたものである。治療の開発当初はそのメカニズムは明らかではなかったが、1980年代から始まった性ホルモン受容体のクローニングを受け、その分子標的治療としての側面も明らかになっている。

乳がんに対するホルモン療法は、1896年にBeastonによって行われた卵巣摘出術に始まっている(表1)。その後1951年副腎摘出術、そして1952年下垂体摘出術という主に外科的処置による女性ホルモン量の抑制であった。一方、前立腺がんに対しては1941年の両側精巣摘出術、女性ホルモンによる抗アンドロゲン療法の報告がその始まりである。これらの外科的治療と並行して抗エストロゲン薬、抗アンドロゲン薬、プロゲステロン製剤などのホルモン療法薬の開発が進ん

だ。1960年代に開発の始まったtamoxifenの登場が、乳がんに対するホルモン療法の位置づけを確立したといえる。しかし、1970年代に入るまでは、ホルモン療法の効果がなぜ約1/3の症例のみにみられるかは不明であった。トリチウムラベルしたエストラジオールを用いたアッセイ法を用いて、レセプターの存在とホルモン療法の奏効性との関係が明らかになり、その後の核内受容体クローニングからホルモン療法の作用機序が分子生物学的に明らかになった。また、末梢組織でのエストロゲン産生を明らかにしたintracrinologyの概念(従来の血中濃度で規定される制御ではなく、局所産生量で制御されるホルモン機構)など、メカニズムに関わる知見が集積され、数多くのホルモン療法薬が開発される結果となった。

2 メカニズム：ホルモン産生

ホルモン療法の対象となるのは性ホルモンであるエストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲンである。これらステロイドホルモンは脂溶性であり、卵巣、副腎、精巣の各臓器で産生後に血中を運搬され標的臓器でその効果を発現する。

エストロゲンの産生は、視床下部から約2時間周期で律動性に分泌されるゴナドトロピン放出ホルモン(lutenizing hormone-releasing hormone: LH-RH)が下垂体の性腺刺激細胞内の受容体と結合、黄体形成ホルモン(lutenizing hormone: LH)、卵巣刺激ホルモン(follicle stimulating hormone: FSH)の分泌を促進し、これが卵巣でのエストロゲン産生を制御することでコントロールされている(図1)。閉経前女性ではこの経路による産生が主体であるが、閉経前後にかかわらず副腎で産生されるアンドロステンジオンやデヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone: DHEA)といったアンドロゲンを利用して、末梢の脂肪組織などでアロマトラーゼによりエストロゲン産生が行われている(図1)。

アンドロゲンの産生は視床下部からLH-RHが分泌され、下垂体に作用しLHの産生を刺激する。LHは精巣でのテストステロン生合成と分泌を促進する。これとは別に、ACTH(adrenocorticotrophic hormone)刺激により副腎から産生されるアンドロステンジオンやDHEAはアンドロゲン全体の5%を占めるにすぎ

表1 乳がんに対するホルモン療法(内分泌療法)

- | |
|---|
| I. 外科的ホルモン療法 |
| 1. 卵巣摘出術 |
| 2. 副腎摘出術 |
| 3. 下垂体摘出術 |
| II. 内科的ホルモン療法 |
| 1. エストロゲン産生阻害 |
| a) LH-RHアナログ |
| b) アロマトラーゼ阻害薬 |
| • aminoglutethimide (国内未承認) |
| • fadrozole |
| • anastrozole |
| • letrozole |
| • exemestane |
| 2. エストロゲンレセプター機能阻害薬(抗エストロゲン薬) |
| a) SERM (selective estrogen receptor modulator) |
| • tamoxifen |
| • toremifene |
| b) SERD (selective estrogen receptor downregulator) |
| • fulvestrant |
| 3. ホルモン |
| a) アンドロゲン |
| b) エストロゲン |
| c) 黄体ホルモン製剤 |
| • プロゲステロン |
| • メドロキシプロゲステロン大量投与 |
| d) 副腎皮質ステロイド薬 |

(岡尾博司: 総論-乳癌の内分泌療法. 乳癌の臨1:165, 1986より一部改変)

ないが、精巣において 3β および 17β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼによりテストステロンに変換される。精巣では 5α 還元酵素を利用してテストステロンをより活性の高いジヒドロテストステロン (dehydrotestosterone: DHT) へ変換し、その生理作用を発揮している (図2)。

3 メカニズム：ステロイドホルモン受容体

ステロイドホルモンの作用は基本的に、各々のリガ

ンドに対する特異的受容体を介して発揮される。これらの受容体は、主に核内に存在することから核内受容体と総称されているが、近年の研究では、核内のみならず細胞質や、細胞膜でその作用を発揮するメカニズムが知られるようになった。エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲンいずれの受容体も核内レセプタースーパーファミリーと総称されるグループに属し、中央部にDNA結合ドメイン (DNA binding domain: DBD)、C末端領域にリガンド結合ドメイン (ligand binding domain: LBD) と呼ばれる構造をもつ (図3)。

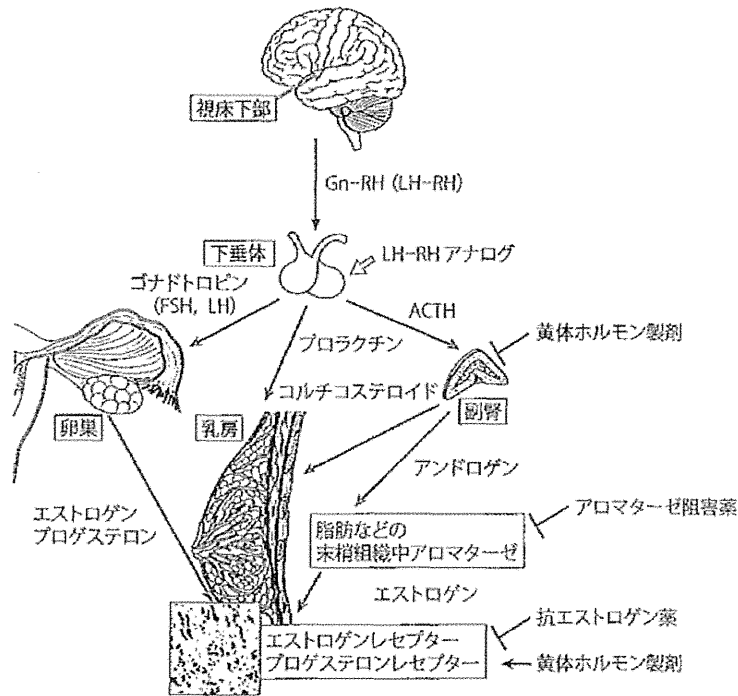


図1 乳房に影響を与えるホルモンの産生、調節経路と各薬剤の作用点

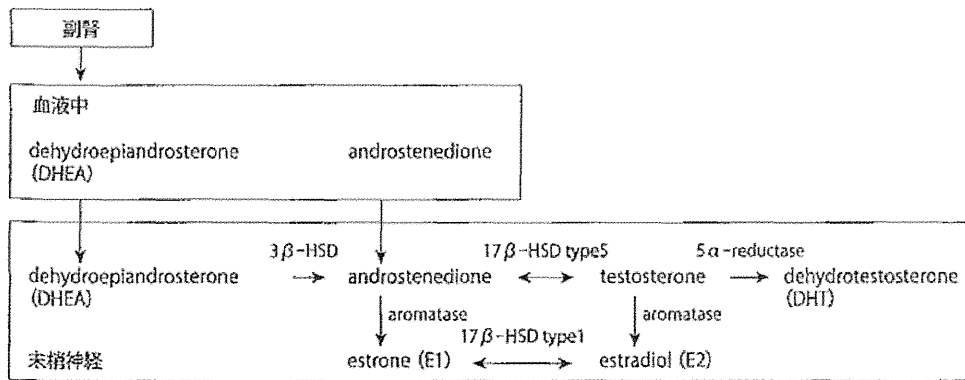


図2 末梢組織での性ステロイド合成
HSD: hydroxysteroid dehydrogenase.

核内レセプターの主たる作用は、リガンドの刺激により最終的に標的となる遺伝子産物をタンパク質として産生することである。これを genomic action という (図4)。エストロゲンを例にとれば、エストロゲンレセプターは主に核内に存在し、エストロゲンとの結合により、DNA 上の特異的結合配列である ERE (estrogen responsive element, 塩基配列としては AGGTCANNNTGACCT) に 2 量体で結合する。これにより、転写共役因子群のうち p160 (SRC-1, AIB1, TIF2 など), TRAP/DRIP, CBP/p300, TRRAP/GCN5 などのコアクチベーターと呼ばれる複数の因子がリクルートされ、基本転写因子群とともに下流に存在する標的遺伝子の転写を開始する。この過程では、コアクチベーター複合体に HAT (histone acetyltransferase) 活性をもつ因子が含まれており、これにより折り畳まれていたヒストンをアセチル化し、クロマチン構造をほどく働きをしている。近年開発が進んでいる HDAC (histone deacetylase) 阻害薬は、このヒストンを脱アセチル化する (転写を抑制す

る) 酵素を阻害する薬剤である。

エストロゲンレセプターに対するエストロゲンの作用がすべてアゴニスト作用であるのに対して、tamoxifen などの SERM (selective estrogen receptor modulator) は臓器 (細胞) により、アゴニストにもアンタゴニストにも働くことが知られている (表2)。fulvestrant は完全なアンタゴニスト作用を示す薬剤で SERD (selective estrogen receptor downregulator) と呼ばれる。これはレセプターの分解を誘導し、また 2 量体化を抑制することで阻害作用を発揮していると考えられている。エストロゲンレセプターは、リガンド依存性に転写活性化機能を発揮する AF (activation function) -2 領域のほか、AF-1 領域と呼ばれるリガンド非依存性の転写活性化領域を有する (図3)。この AF-1 の活性は細胞種によって異なる恒常的活性をもつことが知られており、またリン酸化を受けたり、AF-2 の機能を制御することも知られている。SERM はエストロゲンレセプターに結合してエストロゲンを競合阻害する薬剤である。エストロゲンレセプターの立体構造変化は、エストロゲンが結合した場合と SERM が結合した場合とで異なり、SERM は AF-1 の機能を誘導するが、AF-2 の機能を阻害することが報告されている。AF-1 の機能は組織特異的であるため、SERM は組織特異的な生理作用を発揮すると考えられている。また、genomic action と呼ばれる、DNA 上へのレセプターの直接結合を必要としない作用機序もある (図5②)。

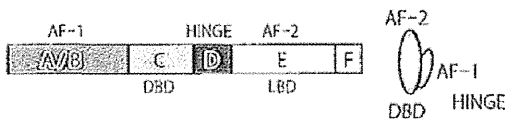


図3 核内受容体の基本構造 (右は本項で用いたモデル図との対応部)

AF: activation function. DBD: DNA binding domain. LBD: ligand binding domain.

ステロイドホルモンの作用には、これら genomic action 以外に、タンパク質の産生を必要としない、短

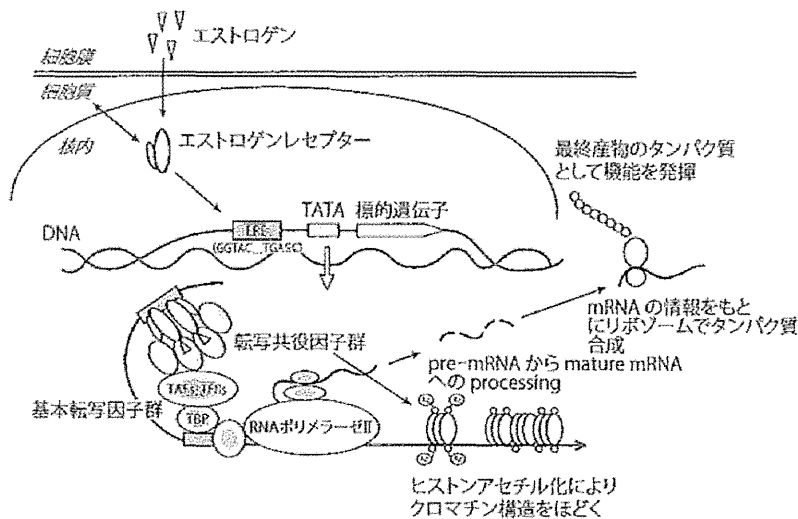


図4 核内受容体の作用概念図: エストロゲンレセプターの genomic action を例に

時間で作用が発揮される non-genomic action がある (図5③)。エストロゲンレセプターの場合、少なくとも IGFR1, PI3K の p85 サブユニット, SRC, SHC と細胞膜, 細胞質で直接会合し, AKT や MAPK のキナーゼ活性を亢進, 細胞増殖などを引き起こすことが報告されている。これらはエストロゲンレセプターやコアクチベーターをリン酸化することにより, genomic action の作用も増強する。近年これに関する研究が進み, 特に乳がんにおけるホルモン療法耐性獲得と関連して注目されている。最近, AKT の下流の mTOR を阻害する薬剤である everolimus とステロイド性アロマターゼ阻害薬を併用することにより, 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬耐性進行再発乳がんにおいて, 有意に progression-free survival が延長することが報告された。

4 ホルモンレセプターの評価法

エストロゲンレセプター, プロゲステロンレセプターの発現評価は, 組織抽出液を用いた LBA (ligand binding assay) や EIA (enzyme immunoassay) で行われることが1990年代終わりまでは一般的であった。LBAは主に細胞質分画に存在するエストラジオールに結合するタンパク質を測定する方法であり, EIAは主に細胞質分画のエストロゲンレセプター抗体を用いて測定する方法である。これらと免疫組織化学法 (immunohistochemistry) の評価の一致率は70~80%程度であり, 過去のデータを評価するときには注意を要する。現在は, 治療効果や予後をより反映すると考えられる免疫組織化学法による評価が推奨されている。免疫組織化学法による評価は, がん細胞の染色陽性細胞の割合で決められる。陽性とするカットオフについては2010年に ASCO/CAP (米国臨床腫瘍学会/病理学会) よりガイドラインが出され, ホルモン

表2 | 各種ホルモン療法薬の組織選択的特性

	乳腺組織	骨組織	子宮内臓	脂質代謝
エストロゲン	アゴニスト	アゴニスト	アゴニスト	アゴニスト
tamoxifen	アンタゴニスト	アゴニスト	部分的アゴニスト	アゴニスト
raloxifene	アンタゴニスト	アゴニスト	アンタゴニスト	アゴニスト
fulvestrant	アンタゴニスト	アンタゴニスト	アンタゴニスト	アンタゴニスト
アロマターゼ阻害薬*	(アンタゴニスト)	(アンタゴニスト)	(アンタゴニスト)	(アンタゴニスト)
LH-RH アナログ*				
好ましい特性	アンタゴニスト	アゴニスト	アンタゴニスト	アゴニスト

*受容体に作用する薬物ではないが, 便宜的に特性を記載。

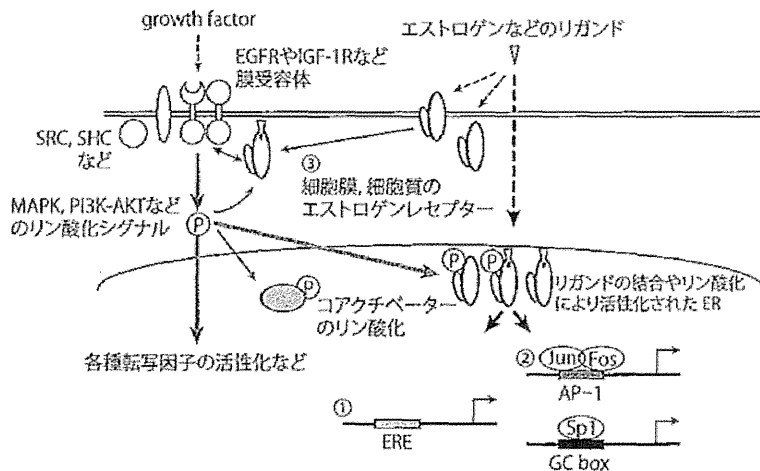


図5 | エストロゲンレセプターの genomic action と non-genomic action

① ERE を介した直接作用。② ERE 以外の転写因子を介した間接作用。③ 細胞膜, 細胞質で他因子と会合しシグナルを伝達, 直接のタンパク質の産生を必要としない作用。

レセプター (ER/PgR) の評価はすべての浸潤性乳がんおよび再発乳がんに行うべきであること、がん細胞の核が陽性となる染色陽性細胞が少なくとも1%ある場合、ER/PgR 陽性と判定すること、エストロゲンレセプター陰性乳がんへのホルモン療法の有効性は認められないことが明記されている。陽性細胞の割合と染色強度で数値化する Allred score のような定量評価法が利用されることもある。免疫組織化学法での評価は、施設間でばらつきが生じるため、多施設共同臨床試験の実施時には1つのセントラルラボに組織検体を集積し、レセプターの再評価を行うことも重要である。

5 治療法

ホルモン依存性がんに対するホルモン療法は、ホルモンの産生を停止させるか、ホルモンレセプターの機能を阻害するかのどちらかに分類される。作用別に治療法を概説する。なお臨床試験結果などに関しては別項を参照されたい (「III-27. 乳がん」「III-38. 前立腺がん」のホルモン療法の項参照)。

a. ホルモン産生阻害

1) LH-RH アナログ

乳がん、前立腺がんの治療で使用される。本来律動的に視床下部より分泌されている LH-RH を高濃度持続的に供給し、下垂体細胞のレセプターの down regulation を起こさせ脱感作を誘導する薬剤である (図1)。これにより FSH, LH の分泌が抑制され、卵巣摘出、精巣摘出時と同等レベルまで血中エストロゲン、アンドロゲン濃度を低下させ、臨床的にもほぼ同等の抗腫瘍効果を得ることができる。投与初期には一過性に性ホルモン濃度が上昇しフレア現象を起こすことがある。遠隔転移を有する前立腺がんで使用する場合は、フレア予防として後述の抗アンドロゲン薬を7日前に投与開始し併用することがすすめられる。わが国では goserelin, leuporelin が使用可能である。4週1回投与であるが、12週1回投与の製剤も利用可能である。

2) アロマトラーゼ阻害薬

乳がんで使用される。卵巣機能の廃絶した閉経後女性でも、乳がん組織中では正常乳腺組織や正常脂肪組織、血液中に比較的高濃度のエストロゲンが存在することが Miller によって報告された。副腎由来のアンドロゲンを利用して局所でエストロゲン産生を行っていることが明らかになり、その役割を担う酵素、

P-450 ファミリーの1つのアロマトラーゼが1989年にクローニングされている。アロマトラーゼ阻害薬はアンドロゲン類似のステロイド骨格を有し、酵素の基質として作用し、酵素を不可逆的に阻害するステロイド型と、活性部位のヘムリングに結合し、可逆的に機能を阻害する非ステロイド型の薬剤がある。第一世代として非ステロイド性の aminoglutethimide があるが、他の P-450 酵素阻害もみられたため副作用の問題で臨床利用はほとんどされていない。第二世代として formestane (ステロイド性)、fadrozole (非ステロイド性) がある。現在使用されているのは、阻害活性と酵素特異性がより高く、臨床試験でも優れた結果を示した第三世代の非ステロイド性である anastrozole, letrozole とステロイド性の exemestane である。第三世代の3剤は、進行再発乳がん治療薬としても、術後補助療法薬としてもこれまでの標準治療薬の tamoxifen に比較し優れた効果を示しており、閉経後乳がんに対する第一選択薬として認識されている。骨密度、脂質代謝に関しては不利なプロファイルを有しているため (表2)、DXA 法による骨密度測定と適切な薬剤による介入、また長期使用におけるその他の副作用データの集積が重要である。

3) CYP17 阻害薬

前立腺がん用いられる経口薬 abirateron (国内未承認) は、選択的に CYP17 を阻害する。abiraterone は不可逆的に CYP17 (P450c17: 17 α -hydroxylase と C17, 20-lyase) を阻害する薬剤で、精巣、副腎、前立腺におけるテストステロンの産生を阻害し、血清中のアンドロゲンレベルを検出レベル以下に下げることが示されている。去勢抵抗性の転移性前立腺がんに対して abiraterone 1,000 mg/日の内服により腫瘍縮小効果や PSA 値の減少がみられる。第III相試験により薬物療法抵抗性の転移性前立腺がんにおいて、prednisolone と併用することにより有意に生存期間が延長したことが報告されている。

b. ホルモンレセプター機能阻害薬

1) SERM (selective estrogen receptor modulator)

乳がんに対し使用される。前述した選択的阻害薬の SERM に分類される薬剤として tamoxifen, toremifene が使用可能である。tamoxifen はホルモン療法の標準治療薬であり、広く使用されてきた。tamoxifen は代謝を受けて活性化体となり機能を発揮するが、これまで重要とされてきた 4-hydroxytamoxifen ではなく、主に CYP2D6 によって変換される endoxifen の重要性が明らかになってきている。本酵素の選

伝子多型によって代謝効率に差が生じ、血液中 endoxifen 濃度やホットフラッシュなどの副作用、治療効果との相関の報告がある。また CYP2D6 阻害薬（抗うつ薬の paroxetine など）との併用は tamoxifen の治療効果を減弱する可能性が指摘された。tamoxifen は子宮内膜細胞に対しアゴニストとして働く作用があるため、子宮内膜がんの発生率を増加させることが知られている。一方、骨密度は閉経前では減少傾向となるが、閉経後患者では骨密度維持に貢献すると考えられている。toremifene の薬理学的効果は tamoxifen と同等と考えられる。raloxifene も本来はこの分類の薬剤であり、乳がん予防薬としてのデータも有するが、承認上では乳がん治療薬としてではなく、骨粗鬆症に併し使用が可能である。

2) SERD (selective estrogen receptor downregulator)

fulvestrant はエストロゲンレセプターに結合するが、tamoxifen と異なりエストロゲン作用をもたない pure antiestrogen であり SERD と呼ばれている。fulvestrant はエストロゲンレセプターを分解させ、エストロゲンがエストロゲンレセプターに結合するのを競合阻害し、さらにエストロゲンレセプターの 2 量体化を阻害する。これらエストロゲンレセプターに対する作用によりエストロゲンレセプターが標的遺伝子の ERE に結合できなくなり、さらにエストロゲンレセプタータンパク質の発現低下をきたす。fulvestrant はこれまで閉経後進行再発乳がんの二次内分泌療法薬として 250 mg 筋注/4 週投与が欧米諸国などで広く使用されてきた。さらにエストロゲンレセプター陽性閉経後進行再発乳がんの二次内分泌療法として fulvestrant 500 mg/4 週投与の有効性を検証する第Ⅲ相試験 (CONFIRM) が海外で行われ、500 mg 投与群が 250 mg 投与群より有意に進行までの期間を延長し、有害事象には差がないことが報告された。わが国でも fulvestrant 500 mg/4 週投与がエストロゲンレセプター陽性閉経後進行再発乳がんの二次内分泌療法薬として 2011 年 9 月に承認された。

3) 抗アンドロゲン薬

前立腺がんに対し用いられる。ステロイド性抗アンドロゲン薬はわが国では chlormadinone acetate のみである。アンドロゲンレセプターへの結合阻害、テストステロンの取り込み阻害、 5α 還元酵素の阻害を行う。プロゲステロン製剤でもあるため、下垂体を介して negative feedback 機構が働き、精巣からのテストステロン分泌も抑制される。血中アンドロゲン低下による性機能障害が多い。

非ステロイド性抗アンドロゲン薬は flutamide と

bicalutamide がある。アンドロゲンが受容体と結合するのを阻害することにより作用を発揮する。中枢へのホルモン分泌抑制作用がないため、血中アンドロゲン、エストロゲン濃度はやや増加する。このため性機能の低下は軽度である。女性化乳房と肝機能障害が副作用として注意を要する。MAB (maximum androgen blockade) もしくは CAB (combined androgen blockade) 療法として、LH-RH アゴニストによる去勢+抗アンドロゲン薬の使用が行われてきている。LH-RH アナログ+非ステロイド性抗アンドロゲン薬の組み合わせで有意な生存期間の延長が得られる報告もあるが、大規模試験のメタアナリシスでは有意差が得られなかった。MAB/CAB 療法と LH-RH アゴニスト単独のどちらが第一選択であるかは明確ではない。

C. その他

1) エストロゲン製剤

治療耐性の乳がんを高用量で使用されることがある。前立腺がんでは fosfestrol などが使用されている。エストロゲン濃度上昇による下垂体を介した negative feedback により精巣由来のアンドロゲン産生を抑制する。血栓形成、浮腫、女性化乳房、肝機能障害などが問題となる。性機能は低下する。

2) プロゲステロン製剤

乳がんと子宮体がんの治療で使用される。medroxyprogesterone acetate がわが国では使用されており、乳がんには 600 ~ 1,200 mg/日で他のホルモン療法薬に耐性となった場合に使用されることが多い。子宮内膜がんに対しては 200 ~ 600 mg/日の用量で用いられており、高用量の必要性はない。再発子宮体がんに対する有効性は 25 ~ 30% 程度と報告されている。明らかな作用機序は不明だが、下垂体への作用によるエストロゲン産生低下、副腎皮質ホルモンの低下、エストロゲンレセプター発現量の低下、プロゲステロンレセプターを介した作用、高用量の場合はグルココルチコイドレセプターを介した作用などが想定されている。体重増加、浮腫、血栓形成などが問題となる。

参考文献

- 1) Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 2: 104, 1896
- 2) Huggins C et al: Studies on prostatic cancer: the effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293, 1941
- 3) Jensen EV et al: Estrogen receptors and breast can-