

食道癌分子治療の展開と臨床研究推進

千葉大学 大学院医学研究院 先端応用外科 松原 久裕

本会の名誉会長である磯野可一先生、前任の落合武徳先生のあとを引き継ぎ昨年の10月に千葉大学大学院医学研究院先端応用外科（旧第二外科）の教授を拝命致しました。たいへん厳しい医療環境での教授就任となりましたが、当科の伝統を受け継ぎつつ新たな時代への明るい外科を創り出していきたいと考えております。また、本会へも大きな貢献ができるよう全力で頑張っていきたいと考えておりますのでよろしくお願い致します。

▶これまで食道癌を中心に手術、臨床病理学的検討、分子治療の模索を行ってまいりました。食道を専門にしておられる先生は私のことをある程度ご存じの方が多いと思いますが、食道以外の臓器を専門とされている方は何をしてきた奴なんだろうと思っている方も少なくないと思います。私がこれまで行ってきた仕事の中で本研究会に関連がある分子治療に関する研究についてご紹介します。また、近年トランスレーショナルリサーチを含め臨床研究の推進が叫ばれるようになりました。おりしも文部科学省科学研究費補助金、特別研究促進費による「日本の臨床研究推進に関する調査研究」（代表：山田信博筑波大学附属病院病院長）の共同研究者に含めて頂き、昨年度より調査を開始しております。この作業を進めながら感じたことを自分の研究に絡めて話しを進めてみたいと思います。

▶大学院生時代に腫瘍免疫に関する研究を行い、そのころはまだ新しい分子生物学的な手法であった遺伝子導入の技術を用いて大学院での仕事を行いました。その後、この技術を利用し癌の遺伝子

治療を目指し研究を開始しました。p53癌抑制遺伝子に着目し、癌治療の key player だと判断しこの遺伝子を用いた治療実験を研究の柱の1つとしました。この遺伝子を培養細胞に導入すると細胞死を誘導したり、また各種抗癌剤や放射線の感受性を増強することを確認でき実際の臨床での使用が期待されました。このころ p53遺伝子をアデノウイルスベクターにより癌へ導入する方法が臨床へ使用されるようになりました。米国を先頭に肺癌、頭頸部癌での臨床試験が開始されました。食道癌でも効果が期待できるということで磯野教授の時代にグローバルな臨床研究を計画し、1997年に最初のプロトコールを作成、文部科学省・厚生労働省と打ち合わせを重ね、審査委員会にて何度も計画書を改訂し漸く試験実施の認可を獲得しました。日本では北海道大学の ADA 欠損症、岡山大学を中心とした肺癌に対する遺伝子治療に次いで三番目の臨床研究でした。そのため審査は非常に厳しく、時間を要しました。食道癌では世界で初めての遺伝子治療計画であり、当初は先ほど述べたようにグローバルな企画だったのですが、欧米では患者数が多いは見込めないと言うことで日本に限った計画に縮小されました。ただ、ここで消滅しなかったのはわれわれの熱意とこれまでの食道癌治療の実績が評価されたためだと思っております。当初の計画の段階では米国の肺癌などの臨床研究に1年程度の遅れしかありませんでした。しかしながら、その後の経過については圧倒的なスピードの差を見せつけられました。2000年に第1例が登録され、あしかけ4年をかけ10例の症例を治療しました。結果については忍容性は良

好でありましたが、参加可能な症例が手術不能、抗癌剤・放射線に抵抗性の食道癌と極めて治療困難な症例であったため期待した奏効率は得られませんでした。詳細は *Cancer Science* 97:554-561, 2006に掲載されましたので参照して頂ければ幸いです。この結果から無用と判断したわけではなく、規制の問題がクリアされれば極めて有用な治療法の1つになると確信しています。

▶一方で新たな分子治療を目指し、エピジェネティクスに着目し研究を開始しました。遺伝子の発現にはヒストンのアセチル化、脱アセチル化などをはじめとしたエピジェネティクスの制御が重要であることが解明されてきました。そこでヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACI) を利用し癌治療への応用を模索し始めました。ヒストンはアセチル化されることにより弛緩し、転写因子のプロモーター領域の結合能が上昇し、転写が促進されます。HDACIはヒストンの脱アセチル化を阻害しヒストン-DNAを弛緩させた状態にし、転写を増強します。HDACIを作用させることにより食道癌細胞が細胞死を起こすことが確認できました。また、この細胞死の機序を明らかにするためDNAアレイを用いた実験によりHDACIを作用させ種々の遺伝子発現が変化し、その中でも発現の増強が著明な遺伝子の1つにPrdx1という最近癌抑制遺伝子であることが判明した遺伝子が含まれていることに注目しました。この遺伝子をsiRNAによりノックダウンするとHDACIの抗腫瘍効果が減弱しました。HDACIが誘導する細胞死にPrdx1が強く関与していることが示唆されました。この癌抑制遺伝子Prdx1の発現を食道癌の

組織で免疫染色によって検討すると食道の非癌部では発現を認めず、臨床病理学的検討では壁深達度と関連を認め、高発現している癌では予後不良であることも判明しました。これは癌抑制遺伝子であることと矛盾しますが、p53遺伝子と同様、変異体が細胞内に蓄積し細胞死を誘導できないことが示唆されます。このPrdx1も新しい癌治療の分子標的になると考え、実験を進めています。また、HDACIは強力な分子標的治療薬となる可能性があり、理化学研究所の吉田稔博士の協力により、新しい化合物を新たな食道癌治療トランスレーショナルリサーチのシーズとして実験を進めています。

また、前述した細胞内への分子の蓄積という事象に着目、細胞内の分子移動の制御を癌治療へ応用することを検討しています。レプトマイシンB (LMB) はある分子が核の中から細胞外へ移動することをその分子がCRM1に結合することを阻害することによって分子を核内に蓄積します。食道癌細胞にLMBを作用させると細胞死が誘導されることを確認しました。このとき細胞内にp53分子が蓄積されることも確認し、細胞内分子移動制御が癌治療の分子標的となることも明らかになってきました。他方、LMBはコクサッキーアデノウイルスレセプター (CAR) の細胞膜での発現を増強することも確認しており、食道癌細胞へのアデノウイルスベクターの導入効率を高めることも明らかにしました。これらの結果からLMBはp53遺伝子治療に極めて有用な薬剤であることが判明しました。

このようにp53遺伝子をはじめとして種々の分



子を癌治療のターゲットとして研究を展開しています。近い将来に手術不能あるいは再発食道癌への新たな分子治療を展開・発信できると確信しております。

▶一方で実際の医療現場ではEBMが日常診療に拡がっています。食道癌診断・治療ガイドラインも昨年7月に改訂されました。ガイドライン検討委員としてこの改訂に参加、胸部食道癌・食道胃接合部癌の手術の項を担当しました。今回の改訂ではclinical questionとしてQ&Aが加わりそれぞれに推奨度が記載されました。Center for evidence based medicineの基準によりグレードAからDまで分類され、強く勧められるとするAは無く、ほとんどが勧められる根拠がないCでありました。日本からの臨床研究による情報発信が重要であることを痛感しました。一方で異なる観点からも日本における臨床研究の充実を図る必要性は論じられており、基礎研究に比し臨床研究が諸外国に比べ低迷しているのではないかという危惧もあり、前述した科学研究費の調査が昨年開始されました。この調査の詳細はまた別の機会ですべてたいと思えますが、調査を進める上で自分の経験との間で痛感したことがありました。それは研究を展開するスピードです。先に述べたp53遺伝子治療ですが、開始の時点では1年程度の差であったわけですが論文となった時期は遙かに違い、米国の肺癌のデータはJournal of the National Cancer Instituteに1999年に掲載されています。

われわれが用いたp53遺伝子アデノウイルスベクターと全く同じベクターを使用、症例は20数例でした。この雑誌のインパクトファクターは15.271です。一方、食道癌の結果は当初の予定が20例であったにもかかわらず、その効果と症例集積のスピードから10例で打ち切り前述のように2006年に発表しました。Cancer Science誌はIF 3.869です。IFが研究のすべてではありませんが他誌においてrejectされており、臨床研究においてもそのスピードが極めて重要であることを痛感しました。もちろん、基礎研究においてスピードは最重要課題であるのは言うまでもありません。トランスレーショナルリサーチの推進を含め、臨床研究推進の機運は高まっており、種々の研究費について予算も生まれ生物統計、リサーチナース、CRCなど組織の整備も急速に進みつつあります。情報発信のスピード化が臨床研究推進の大きな要素であることは間違いなく、システム整備と規制の緩和が重要課題であると思います。今後、臨床研究が推進され多くのエビデンスが日本から発信されることが期待され、当科でもトランスレーショナルリサーチから多施設共同ランダム化比較試験に至るまで積極的に展開していきたいと考えています。

これまで行ってきた研究と現在の日本の臨床研究の状況を絡め、自己紹介を兼ねてみました。今後ともご指導のほどよろしくお願い致します。