

# 新規薬剤（主として分子標的薬）と放射線との相互作用に関して

上記のテーマを唐沢広報委員長より頂いたのが、昨年暮れ頃でした。確かに興味深いテーマではありますが、雲を掴むようなコンセプトに、はたと考え込んでしまいました。

化学放射線療法は現在、広い分野で標準治療として認知されております。低侵襲・低負担、しかも機能と形態を温存出来ることから時代の流れに即したがん治療として勢力を拡大して来ました。

しかしながら外科系医師からは「効き方が甘く、往々にしてサルベージ手術が必要となる。」という印象を持たれているようです。

私が腫瘍内科医をしていた1980年代は抗癌剤というと「効かない・有害事象が大きい・コストが高い。」の三重苦で、しかも患者に病名告知出来ない、というおまけまで付く泥沼状態でした。

その中で、「分化誘導薬」「チロシンキナーゼ阻害剤」「モノクローナル抗体」等という響きに好奇心を煽られました。その研究に従事する能力は持ち合わせておらず、1990年代になってそれらが「分子標的薬」という形で開花し、今日の隆盛を迎えようとは予測すら出来ませんでした。

それどころか「薬で固形がんは多分治せないだろうな。」と密かに思っていました。

局所制御に関しては絶対的な効力を持つ放射線と、局所制御+転移抑制の可能性を持つ分子標的薬を組み合わせれば理想の非観血的がん治療が出来るのではないか、と誰もが考えると思います。

しかしながら「化学放射線療法」に関する基礎実験データは殆ど無く、主として臨床研究が主体となっている事は周知の事実です。抗癌剤の作用メカニズムの複雑さや薬剤による差異を考えれば自明の理とも思えますが、今まで誰も踏み込まなかった領域に光を当てようと、無謀とも思える試みに挑んだ唐沢先生の勇気を称えたいと思います。

今回は主として「分子標的薬」を中心とする新規抗癌剤に関して国内有数の専門家の先生に依頼し、放射線との相互作用のメカニズムをテーマにご執筆頂きました。JASTRO会員の皆様の化学放射線療法理解の一助になれば幸いに存じます。最後になりますが、ご多忙を極める中今回の原稿執筆をご快諾頂いた石木先生/田原先生、西尾先生/木村先生、磯部先生、福本先生、相羽先生及び唐沢先生に心より感謝申し上げます。

国際医療福祉大学三田病院 放射線治療・核医学センター 北原 規

## 放射線治療と新規抗癌剤、分子標的薬との併用の注意点

●国立がん研究センター東病院 頭頸部内科 石木寛人/田原 信

### ■はじめに

近年、癌細胞の細胞分裂・増殖に関連するシグナル伝達経路や関連遺伝子が明らかになってきており、これに関与する分子を標的とする治療薬（分子標的治療薬）が次々と開発されている。2000年代に分子標的治療薬の有効性を示す臨床試験の結果が多く、多くの癌腫において報告され、治療開発が急速に進んでいる分野であると言える。有効性が示された薬剤の中には既に実臨床で使用されているものもあり、その種

類や適応疾患は年々増加している。従来の殺細胞性抗癌剤は一般に細胞増殖が盛んな正常組織（例：骨髄、消化管粘膜、生殖器）にも作用して副作用が発現するが、分子標的治療薬は対象分子を発現する細胞のみに作用するため、発現する副作用のプロファイルは個々の薬剤によって特徴があり、既存の抗癌剤とは異なっている。

本稿では分子標的治療薬と放射線治療を併用する際の注意点について、頭頸部癌を中心に述べる。

### ■分子標的治療薬と放射線治療

現在、多数の分子標的治療薬が開発され、臨床上の有用性が報告されている。現時点ではまだ試験の対象は再発・遠隔転移症例を中心としたものが多いが、臨床試験分子標的治療薬の中には放射線増感作用を有するものもあり、頭頸部癌では局所進行例を対象に放射線治療への上乗せ効果が検討されているところである。2006年にBonnerらが局所進行頭頸部癌患者を対象に、放射線治療をコントロールアームとしてCetuximabを併用した場合に生存期間が延長することを第III相試験で示し報告した<sup>(1)</sup>。分子標的治療薬が放射線治療への上乗せ効果を示したのはこの試験が最初である。今のところ第II相レベルでの有用性が報告されているものはあるが、第III相試験で既存の治療に対する分子標的治療薬の上乗せ効果を示したものは癌腫、薬剤問わず他にない。分子標的治療薬は既存の殺細胞性抗癌剤とは異なり腎毒性や心毒性などの有害事象が出現しにくい。放射線単独では制御が難しい比較的進行した症例で、かつ抗癌剤治療が困難な症例（高齢者、合併症がある症例など）・放射線感受性が高く、現在の標準治療ではover treatmentであると考えられる症例（HPV陽性中咽頭癌）・局所進行例で既存の治療では十分な制御が見込めない症例などを対象に治療開発が進められている。

### ■現在放射線治療との併用が試みられている分子標的治療薬

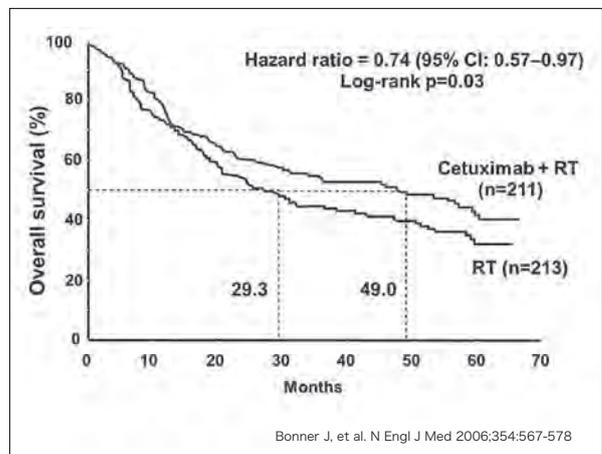
#### Cetuximab

現在放射線治療と併用可能な唯一の分子標的治療薬である。

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor; EGFR) は、HER-1としても知られる膜貫通性糖タンパクである。このEGFRは頭頸部扁平上皮癌の90%以上で発現しており重要な標的の1つである。80-90%の頭頸部扁平上皮癌においてEGFRの過剰発現が認められており、また前癌病変が浸潤癌に変化していくのともなっておりその発現が上昇することも報告されている<sup>(2)</sup>。またEGFRの過剰発現は、腫瘍サイズの増大、stageの進行、再発のリスク増加、放射線療法低感受性、予後不良にも関与している<sup>(3,4,5)</sup>。以上の理由から、EGFRは頭頸部癌の治療のターゲットとなっている。Cetuximabは基礎的実験により放射線増感作用を有することが報告されている。Bonnerらは2006年に中下咽頭・喉頭のStage III/IVの局所進行扁平上皮癌を対象にRTにCetuximabを上乗せする意義を検証した第III相試験（以下Bonner study）の結果を報告した<sup>(1)</sup>。局所制御期間中央値はCetuximabとRT同時併用群（Cetuximab+RT）で

24.4ヶ月、RT単独群で14.9ヶ月とCetuximab+RT群で有意に良好であった（ハザード比0.68, p=0.005）。OS中央値もCetuximab+RT群で49ヶ月、RT単独群で29.3ヶ月とCetuximab+RT群で有意に良好であり（ハザード比0.74, p=0.03）、CetuximabのRTに対する生存への上乗せ効果が示された（図1）。全ての癌において分子標的治療薬として初めて放射線療法への生存の上乗せ効果を示したことから、注目されているが、局所進行頭頸部癌の標準治療はもはやRT単独ではなく、化学放射線療法であることから、合併症、PSなどにより化学放射線療法が不適の場合に限るべきと認識されている。

図1 Bonner study (RT vs. RT+ cetuximab) の生存



Bonner studyでは、放射線照射方法として、一日一回通常分割照射、一日2回、加速分割照射法の3つが許容され、最も生存への上乗せ効果が高かったのが、加速分割照射法であった（表1）。このことから現在cetuximabをはじめとするEGFR阻害剤と併用する放射線照射は、加速分割照射法が主流となっており、本邦でもcetuximab+加速分割照射法の第II相試験が進行中である。

表1 Bonner study における放射線照射方法毎の治療成績

Subgroup	Median number of months		Hazard ratio		p value	
	N	RT alone	N	Cetuximab+RT		
全患者	213	29.3	211	49	0.74 (0.57-0.97)	0.03
RT regimen						
一日一回	55	15.3	50	18.9		
一日二回	37	53.3	38	58.9		
加速分割照射	120	31	117	>66.0		

先に述べたBonner StudyにおいてCetuximab+RTはRTへの生存の上乗せ効果を示したことから、粘膜炎、骨髄毒性などの副作用の強い化学放射線療法と取り替えることは可能かということが学会にて議論されている。現時点では十分なエビデンスがないため、局所進行頭頸部癌の治療としてcetuximab+RTを化学放射線療法と取り替えるのは時期尚早と認識されている。2011年のASCOでは切除不能な局所進行頭頸部癌に対して導入化学療法→化学放射線療法をコントロールアームとして導入化学療法→Cetuximab+RTの効果を比較するランダム化第II相試験(TREMPIN 試験)の結果が発表された<sup>(6)</sup>。これによると主要評価項目の3か月喉頭温存率は化学放射線療法群とCetuximab+RT群で同等であり(95% vs93%, p=0.63) 治療完遂率はCetuximab+RT群が良好であった(43% vs71%)。この結果を受け現在第III相試験が進行中であり、結果が待たれるところである。

また、標準治療である化学放射線治療へのCetuximabの上乗せ効果も検討されている。2011年のASCOではStage III/IVの局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に、放射線治療(加速分割照射法)+CDDP(Day1, 23)をコントロールアームとし、Cetuximabの上乗せ効果を検証する第III相比較試験(RTOG0522)の結果が報告された<sup>(7)</sup>が、Cetuximabの化学放射線治療への上乗せ効果は示されなかった(2年OS 83% vs80%, HR 0.87, p=0.17)。この試験ではCetuximab投与群ではGrade3-4の粘膜炎(45% vs35%, p=0.003)、皮膚障害(40% vs17%, p<0.0001)が有意に増加することも報告されている。有意差が認められなかった理由としては、CDDPとCetuximabの放射線増感作用機序が類似している(DNA修復や腫瘍細胞増殖の障害)ため、相乗効果が表れにくかったこととCetuximab投与が化学放射線治療中に限定されており、他の試験に比べて総投与量が少なかったことが指摘されている。

### ■実臨床におけるCetuximab+RTの注意点

Cetuximabは単独使用でInfusion Reaction(IR)、皮膚障害、急性肺障害などの副作用が出現する。放射線治療との併用で問題になるのは皮膚障害、そして化学放射線治療との併用ではさらに粘膜炎も問題になる。これらは放射線治療単独、あるいはCetuximab単独での治療時に比べて重篤になりやすく、かつ高頻度で出現する(表2、3、図2)<sup>(8)</sup>。

皮膚炎や粘膜炎に対する特異的な対処法は現時点で確立しておらず、創面の衛生状態や湿潤状態を保つなど、従来の化学放射線治療時に皮膚炎や粘膜炎が出現した場合の対処方法に準じて対応する。

表2: RTOG0522における有害事象の頻度

	G3-4 皮膚炎 (照射野内)	G3-4 皮膚炎 (照射野外)	G3-4 粘膜炎
CDDP+RT 群	15%	1%	33%
CDDP+Cmab+RT 群	25%	19%	43%

図2 Cetuximab +RTで出現したGr3-4 皮膚炎症例(文献6より)



### ■その他の分子標的治療薬と放射線治療を併用した治療開発

#### Gefitinib

EGFR tyrosine kinase 阻害剤である gefitinib も遠隔再発頭頸部扁平上皮癌を対象とした臨床試験の報告がされている。Gefitinib も cetuximab 同様に、放射線増感作用が基礎実験で報告されており、放射線療法との併用の臨床試験も進行中である。2007年ASCOにて gefitinib を併用した化学放射線療法の第II相試験の結果が相次いで報告され<sup>(9)(10)</sup>、良好な結果を得ている(表3)

表.3 gefitinib を併用した化学放射線療法

presenter	phase	併用 regimen	n	CR	PFS	OS
Rueda(9)(2007)	II	CDDP AFX-CB	46	52%	47%(2yr)	56%(2yr)
Ahmed(10)(2007)	II	5FU+hydroxyurea Twice daily RT	67	76%	64%*(3yr)	73%(3yr)

## Erlotinib

Erlotinibもgefitinib同様にEGFR tyrosine kinase阻害剤である。2007年のASCOにてCDDP（100mg/m<sup>2</sup>, day1, 22, 43）を同時併用する化学放射線療法とerlotinibとの併用の第II相試験（n=31）にて、CR 76.7%と良好な結果が報告されている<sup>(11)</sup>。毒性に関しては、照射部位におけるgrade3以上の皮膚炎と皮疹の頻度が高いことも報告されている。さらに、同学会ではFirst lineの遠隔再発頭頸部扁平上皮癌を対象としたDocetaxel+CDDP+erlotinib併用療法の第II相試験の結果も報告され、Response rate 66%（CR 8%）、median PFS 6ヶ月、median OS 11ヶ月と良好な結果が得られている<sup>(12)</sup>。放射線照射内再発に対する化学療法の治療効果は非常に悪いと言われているが、この試験では放射線照射内再発25名中3名（12%）にCR、11名（44%）にPRが得られており、放射線照射内再発への有用性も示唆された。

## Lapatinib

Lapatinibは、EGFRとher-2/neu両方のtyrosine kinase阻害剤である。現在、術後化学放射線治療への上乗せ効果を調べる第III相試験が進行中である。

## Panitumumab

Panitumumabは、ヒト型化抗EGFRモノクローナル抗体である。現在化学放射線療法との併用の臨床試験が進行中である。

## Nimotzumab

Nimotuzumabは、キューバで開発されたヒト型化抗EGFRモノクローナル抗体であり、競合品に比べて安全性に優れていると言われている。局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象としたNimotuzumabと放射線併用療法の第I/II相試験（n=24）が行われ、skin toxicityが認められず、200-400mgの用量（n=16）ではmedian OS 44.3ヶ月と良好な結果が得られている<sup>(13)</sup>。すでにキューバ、インド、中国、アルゼンチン、コロンビア、ベネズエラなどで頭頸部癌に対して承認が得られており、現在は術後化学放射線治療への上乗せ効果を調べる第III相試験が進行中である。

## Bevacizumab

腫瘍組織の増殖には、新生血管の形成が必要不可欠であることから、これも治療のターゲットとされている。頭頸部癌の新生血管の形成にも、VEGFが重要な役割を演じていること、またVEGFR阻害剤を放射線療法と併用することで、相乗効果、さらには放射線抵抗性も低下することが基礎実験で報告されており<sup>(14,15)</sup>、現在VEGFR阻害剤をはじめとするさまざまな血管新生阻害剤が臨床開発されている。

EGFRの発現は、VEGFRの発現を介した血管新生をもたらし、またEGFR阻害剤抵抗性になるとともに、VEGFRの発現が上昇する。またEGFR阻害剤とVEGFR阻害剤の併用は相乗効果、さらにEGFR阻害剤への治療抵抗性を改善させることが基礎実験で報告されており、EGFR阻害剤とVEGFR阻害剤の併用の治療開発がさかんに行われている。

現在は遠隔再発頭頸部癌を対象とし、他剤を組み合わせた第I相、第II相試験が開発の中心であるが化学放射線療法にbevacizumabを併用する臨床試験も進行中である。

## Vandetanib

Vandetanib（ZD6474）は、VEGFR-2、EGFR、RET receptorを阻害するtyrosine kinase阻害剤であるが、頭頸部癌でも化学療法、放射線療法との併用で臨床開発中である。2010年のASCOにて遠隔・再発甲状腺髄様癌を対象としたZD6474の第III相試験の結果が報告された。Vandetanib群はPlacebo群に比べてProgression free survivalの有意な延長を認めた（HR 0.45, 95% CI 0.30-0.69）<sup>(16)</sup>。これまでthyroid cancerに有効な薬剤がなかったことから、この結果は非常に注目され、FDAに承認された。現在局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象としたZD6474と化学放射線療法の第I相試験が進行中である。

## Celecoxib

頭頸部扁平上皮癌においてCOX-2の過剰発現が認められるが、これを阻害することで、腫瘍の増殖、浸潤、転移、血管新生が抑制されることも報告されている。また舌癌のcarcinogenesisモデルにてCOX-2阻害剤celecoxibは、舌癌発生を抑制することも報告されており<sup>(17,18)</sup>、現在頭頸部扁平上皮癌の一次、二次発生予防の意義を検証するcelecoxibの臨床試験が進行中である。Celecoxibは、放射線増感作用も報告されており<sup>(19)</sup>、放射線療法との同時併用の臨床試験が進行中である。

## Keratinocyte growth factor (KGF)

放射線療法、化学療法によって引き起こされる粘膜炎は、患者のQOLを低下させるのみならず治療の休止を引き起こして治療効果までも低下させる。KGFであるPaliferminが造血器腫瘍に対する大量化学療法に伴う粘膜炎を軽減させることが報告されているが<sup>(20)</sup>、頭頸部癌においてもその有用性が検証されている。これまでに局所進行頭頸部癌に対して<sup>(21)</sup>、または術後補助療法<sup>(22)</sup>で化学放射線療法を行う場合にpaliferminを併用するランダム化比較試験が行われており、粘膜炎の軽減と粘膜炎の期間の短縮が報告されている。

## ■終わりに

分子標的薬と放射線治療を併用する治療開発についての現状を頭頸部癌を中心に概説した。局所進行癌に対する根治治療目的の場合、分子標的治療薬と放射線治療の併用は現状ではまだまだエビデンスの蓄積が不十分であり、標準治療とはなりえていない。海外では合併症などの理由により化学放射線治療が困難な症例に対する治療オプションであると認識されている。本邦では放射線治療との併用で認可されている分子標的薬はまだなく、実臨床で使用可能になるにはまだ時間がかかりそうではある。使用する場合には化学放射線治療とは毒性のプロファイルが異なっており、有害事象の種類によっては既存の治療よりも毒性が強くなることと、その対策には適切な支持療法知識が必要になることは知っておくべきである。

## ■文献

- 1 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354 (6): 567-78, 2006.
- 2 Shin DM, Ro JY, Hong WK, Hittelman WN. Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 54 (12): 3153-9, 1994.
- 3 Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, Fu KK, Milas L. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 62 (24): 7350-6, 2002.
- 4 Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, Feldman MD, Goldsmith JD, Mick R, Machtay M, Rosenthal DI, Bakanauskas VJ, Cerniglia GJ, Bernhard EJ, Weber RS, Muschel RJ. Local recurrence in head and neck cancer: relationship to radiation resistance and signal transduction. *Clin Cancer Res* 8 (3): 885-92, 2002.
- 5 Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, Drenning SD, Tweardy DJ. Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 90 (11): 824-32, 1998.
- 6 J. Lefebvre, Y. Pointreau, F. Rolland, M. Alfonsi, A. Baudoux, C. Sire, D. De Raucourt, E. Bardet, C. Tuchsais, P. Garaud, and G. Calais Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Results of the randomized phase II TREMPIN study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2011 vol. 29 no. 15\_suppl 5501
- 7 K. K. Ang, Q. E. Zhang, D. I. Rosenthal, P. Nguyen-Tan, E. J. Sherman, R. S. Weber, J. M. Galvin, D. L. Schwartz, A. K. El-Naggar, M. L. Gillison, R. Jordan, M. A. List, A. A. Kanski, W. L. Thorstad, A. Trotti, J. J. Beitler, A. S. Garden, W. J. Spanos, S. S. Yom, and R. S. Axelrod A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2011 vol. 29 no. 15\_suppl 5500
- 8 Edwin B, Peter AG, Guido L, Matthias P, Anja MH, Hildegard P, Christian G, Christiane M, Daniela BG, Thomas KH, Stephan G, Bernhard H, Wilfried B. Development and Management of Severe Cutaneous Side Effects in Head-and-Neck Cancer Patients during Concurrent Radiotherapy and Cetuximab. *Strahlenther Onkol* 2008;184:105-10
- 9 Rueda A, Medina JA, Mesía R, Galiana R, Vega ME, Collado A, Cobo M, Contreras J, Margueli M, Alba E. Gefitinib plus concomitant boost accelerated radiation (AFX-CB) and concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable squamous cell head and neck carcinomas (SCCHN): A phase II study. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement): 6031, 2007.
- 10 Ahmed SM, Cohen EE, Haraf DJ, Stenson KM, Blair E, Brockstein BE, Lin S, Lester E, Dekker A, Williams R, Vokes EE. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement) 6028, 2007.
- 11 Kim ES, Kies MS, Glisson BS, Tsao A, Ginsberg LE, Holsinger FC, Burke BJ, Truong M, Papadimitrakopoulou VA, Lippman SM. Final results of a phase II study of erlotinib, docetaxel and cisplatin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting

- Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement) : 6013, 2007.
- 12 Herchenhorn D, Dias FL, Pineda RM, Fonseca AJ, Bezerra M, Ferreira CG, Knust RE, Fontão K, Martins RG. Phase II study of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement) : 6033, 2007.
  - 13 Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, Iznaga-Escobar N, Figueredo R, Koropatnick J, Renginfo E, Fernandez E, Alvarez D, Torres O, Ramos M, Leonard I, Perez R, Lage A. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 22 (9) : 1646-54, 2004.
  - 14 Ciardiello F, Bianco R, Caputo R, Caputo R, Damiano V, Troiani T, Melisi D, De Vita F, De Placido S, Bianco AR, Tortora G. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 10 (2) : 784-93, 2004.
  - 15 Vilorio-Petit A, Crombet T, Jothy S, Hicklin D, Bohlen P, Schlaeppli JM, Rak J, Kerbel RS. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res* 61 (13) : 5090-101, 2001.
  - 16 S. A. Wells, B. G. Robinson, R. F. Gagel, H. Dralle, J. A. Fagin, M. Santoro, E. Baudin, J. R. Vasselli, J. Read, and M. Schlumberger Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): a randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010;28 (Suppl) :5503.
  - 17 Nishimura G, Yanoma S, Satake K, Ikeda Y, Taguchi T, Nakamura Y, Hirose F, Tsukuda M. An experimental model of tumor dormancy therapy for advanced head and neck carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 91 (11) : 1199-203, 2000.
  - 18 Shiotani H, Denda A, Yamamoto K, Kitayama W, Endoh T, Sasaki Y, Tsutsumi N, Sugimura M, Konishi Y. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinomas and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide. *Cancer Res* 61 (4) : 1451-6, 2001.
  - 19 Petersen C, Petersen S, Milas L, Lang FF, Tofilon PJ. Enhancement of intrinsic tumor cell radiosensitivity induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Clin Cancer Res* 6 (6) : 2513-20, 2000.
  - 20 Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351 (25) : 2590-8, 2004.
  - 21 Quynh-Thu Le, Harold E. Kim, Charles J. Schneider, Györgyi Muraközy, Krzysztof Skladowski, Sabine Reinisch, Yuhchyan Chen, Michael Hickey, May Mo, Mon-Gy Chen, Dietmar Berger, Richard Lizambri, and Michael Henke Palifermin Reduces Severe Mucositis in Definitive Chemoradiotherapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Study *J Clin Oncol* Jul 10, 2011:2808-2814
  - 22 Michael Henke, Marc Alfonsi, Paolo Foa, Jordi Giralt, Etienne Bardet, Laura Cerezo, Michaela Salzwimmer, Richard Lizambri, Lara Emmerson, Mon-Gy Chen, and Dietmar Berger Palifermin Decreases Severe Oral Mucositis of Patients Undergoing Postoperative Radiochemotherapy for Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial *J Clin Oncol* Jul 10, 2011:2815-2820;

## 分子標的薬と

## 放射線治療の相互作用

●近畿大学医学部ゲノム生物学教室 木村英晴、西尾和人

### ■はじめに

固形がんに対する治療方針は、長らく外科的手術治療、放射線治療、抗がん剤治療の3つを柱として、組織学的特徴や臨床病期により決められてきた。近年では、がんの分子生物学的特徴が、おもに分子標的薬の治療選択に用いられるようになってきた。

一部の固形がんでは、放射線治療と抗がん剤治療を併用する治療方法の開発が進められ、標準治療として治療成績の向上に貢献してきた。局所療法である放射線治療は、照射範囲外の腫瘍に対しては無効であるため、抗がん薬と併用することにより以下のような効果が期待されている。①全身抗がん薬治療を併用することにより、微小全身転移の制圧が期待される。②抗がん薬を放射線増感剤として用いることにより、放射線治療の効果を増強させる。③放射線の毒性とオーバーラップしない毒性をもつ抗がん薬を用いることにより、毒性の増強なく両治療方法の効果が期待できる。④正常組織障害を選択的に抑制する薬剤や生物製剤を用いることにより、正常組織に対する放射線の有害事象の軽減が期待できる。

分子標的薬は、近年がん細胞に特異的な分子やシグナルを標的として開発され、一部のがん種では標準治療となっている。分子標的薬剤の開発と並行して、放射線治療との併用に関する研究も進められてきた。分子標的薬の放射線との併用効果は、おもに上記の②の放射線治療の増感作用を目的とした基礎研究が進められてきた。本稿では、分子標的薬の放射線増感作用に関する基礎研究について述べる。

### ■分子標的薬による放射線増感作用

がん細胞に対する放射線治療の研究において、様々な因子が放射線感受性決定にかかわることが明らかとなってきた。p53癌抑制遺伝子を中心とするアポトーシス誘導の分子機構はこれまでに多くの研究が行われてきた領域である。近年では治療抵抗性に関与する分子やシグナル伝達の研究が行われている。その中で最も精力的に研究され臨床応用が進んでいるのは、上皮増殖因子受容体(EGFR)とそのシグナル伝達を標的にしたものである。

#### 1. EGFR阻害剤

EGFRとその下流シグナル伝達の活性化は、増殖

や転移、血管新生、アポトーシス回避などががん細胞が生存し続けるために必要な機能に結びついている。EGFR発現が多いほど放射線治療に抵抗性を示すことは、よく知られている。また、基礎研究において、がん細胞に放射線照射を行うことで、EGFRのチロシンキナーゼが活性化される<sup>1)</sup>。そのような研究結果から、EGFRチロシンキナーゼを標的とした治療と放射線治療との併用効果が期待された。また一部の非小細胞肺癌では、EGFRチロシンキナーゼのリン酸化ドメイン部位に遺伝子変異が認められる。その変異を有するがんは、EGFRシグナルが恒常的に活性化されており、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤に感受性を示すことが知られている。またEGFR遺伝子変異は放射線照射の感受性も高く、野生型のEGFRを有する細胞に変異型のEGFRを導入すると放射線感受性が増強することが基礎実験で示されている<sup>2)3)</sup>。変異EGFRが放射線感受性を示す理由として、EGFRの局在の変化が考えられている。EGFRは膜表面に局在しているが、EGFや放射線照射などの刺激で核内へ移行する。放射線照射による核内移行は、受容体の自己リン酸化同様にリガンド非依存的である。核内移行はさまざまな転写活性因子を活性化させ、細胞増殖能や転移能充進およびDNA損傷修復が促されることにより治療抵抗性の一因となる<sup>3)</sup>。EGFRの遺伝子変異があるとEGFRの核内移行は誘導されないため、放射線の効果が高くなると考えられている。抗EGFR抗体であるcetuximabと放射線とを併用することでみられる放射線感受性の増感作用は、cetuximabが受容体の活性を抑制するとともにEGFRの核内移行を阻害することが関与していることが明らかとなっている<sup>4)</sup>。

また、EGFRなどのHER familyを同時に複数阻害することにより、さらなる放射線増感効果が期待されている。Fukutomeらが行った研究では、EGFR阻害剤とHER2阻害剤とを用いて、単独で阻害した場合と比較して両受容体を阻害した場合に、より強力な放射線感受性が認められた<sup>5)</sup>。

#### 2. HDAC阻害剤

HDAC阻害剤は、ヒストン蛋白をアセチル化することでがん抑制遺伝子などの転写を促進し、抗がん作用を発揮すると考えられている。加えてHDAC阻害剤は、DNAの二重鎖切断の修復を遅延させることによ

り、放射線や他の抗がん薬に対する感受性を増強すると考えられている<sup>6)</sup>。Ku70、Ku86、DNA-PKCなどのDNA修復に関与する蛋白の遺伝子発現を抑制することが知られており、その結果放射線増感効果を生み出していると考えられている。

### 3. HSP90阻害剤

熱ショック蛋白であるHSP90は、細胞調節に関わる蛋白と分子シャペロンを形成して蛋白の安定や輸送に関与している。そのクライアント蛋白にはHER2、Raf-1、Akt、Bcr-Abl、p53、hTERTなどの放射線感受性に関与している蛋白も多く含まれる。そのため、HSP90阻害剤と放射線との併用は期待され、17-AAGが早期から臨床試験が行われてきた。しかしながら、毒性の問題で臨床応用には至らなかった。その後、多くのHSP90阻害剤が開発されており、HSP90阻害剤の放射線増感作用の試みは続いている。

#### ■放射線による腫瘍抗原の増強

放射線照射が腫瘍細胞上の抗原発現を増強させることにより、モノクローナル抗体治療の効果を高めることが期待されている。Bリンパ球の表面抗原であるCD20は、放射線照射によって発現が増強される。その抗体であるrituximabの投与前に放射線照射を行うことにより、rituximabのリンパ腫細胞上での集積を向上させ、抗腫瘍効果が増強されることが期待できる<sup>8)</sup>。また、Riestererらは放射線照射がcetuximabのがん細胞での集積を向上させる可能性について報告している<sup>9)</sup>。

#### ■おわりに

今回は、放射線治療と分子標的治療の併用について、基礎的研究の結果を中心に述べた。分子標的薬の登場によって、放射線増感作用のターゲットもDNAから大きく変化している。現状では放射線治療と新しい分子標的薬の臨床応用は限られているが、EGFR阻害剤を臨床試験でその有効性を示す結果が報告され始めている。まだまだ多くの薬剤や分子標的が放射線感受性を増感させる示す可能性があり、臨床応用に向けた更なるデータの蓄積が必要と思われる。

#### ■参考文献

1) Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1999; 5: 2884-90.

2) Irmer D, Funk JO, Blaukat A. EGFR kinase domain mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy. *Oncogene.* 2007; 26: 5693-701.

3) Das AK, Chen BP, Story MD, et al. Somatic mutations in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor (EGFR) abrogate EGFR-mediated radioprotection in non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 2007; 67: 5267-74.

4) Chen DJ and Nirodi CS. The Epidermal Growth Factor Receptor: A Role in Repair of Radiation-Induced DNA Damage. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 6555-6560.

5) Dittmann K, Mayer C, and Rodemann HP. Inhibition of radiation-induced EGFR nuclear import by C225 (Cetuximab) suppresses DNA-PK activity. *Radiother Oncol.* 2005; 76: 157-61.

6) Fukutome M, Maebayashi K, Nasu S, et al. Enhancement of radiosensitivity by dual inhibition of the HER family with ZD1839 ("Iressa") and trastuzumab ("Herceptin"). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 528-36.

7) Bots M, Johnstone RW. Rational combinations using HDAC inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 3970-7.

8) Kunala S, Macklis RM. Ionizing radiation induces CD20 surface expression on human B cells. *Int J Cancer.* 2001; 96: 178-81.

9) Riesterer O, Mason KA, Raju U, et al. Enhanced response to C225 of A431 tumor xenografts growing in irradiated tumor bed. *Radiother Oncol.* 2009; 92: 383-7.

## イレッサの使用上の注意と問題点： 放射線との併用は可能か？

●島根大学医学部 内科学講座（がん化学療法学） 呼吸器・化学療法内科 儀部 威

### ■はじめに

肺癌に対する胸部放射線治療で臨床上問題となる毒性は、放射線肺臓炎（間質性肺炎、肺線維症）である。重篤な放射線肺臓炎を合併すると、治療が中断するのみならず、ARDS/ALIに進展したり、肺炎の治療薬として使用する副腎皮質ステロイド薬により、日和見感染を生じて致命的となる場合がある。抗がん薬についても、投与後に薬剤性の間質性肺炎を発症する場合があります。特にゲムシタビン、イリノテカン、アムルビシンは間質性肺炎をベースに持つ患者への投与は禁忌である。肺癌治療時の肺障害として、最も注目される薬剤はゲフィチニブである。ゲフィチニブ投与後8週間以内の急性肺障害・間質性肺炎の発症率は約5.8%（193例/3322例）、肺障害による死亡率は2.3%（75例/3322例）であった。またPS（performance status）2以上、喫煙歴のある人、すでに間質性肺炎を合併している人、化学療法を受けたことのある人では肺障害がおこりやすいことが示唆された。また、ゲフィチニブ投与12週以内の肺障害の発症率は、化学療法による肺障害の発症率の1.9倍（4.0%対2.1%）、背景因子を調整すると3.2倍の高さであり、通常の化学療法に比べても肺障害がおこりやすいことが明らかとなった。従って、間質性肺炎の危険性が高い二つのモダリティを併用することは抵抗がある。ところが、前臨床では上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor: EGFR）の阻害が放射線感受性を高めることが確認され<sup>1)</sup>、従来の抗がん薬との併用療法と同様に、いわゆる化学放射線療法としてのゲフィチニブ併用療法が臨床研究によって検討されつつある。

### ■局所進行肺癌の治療

化学放射線療法は、局所進行非小細胞肺癌に対する有効な治療戦略である。両者の併用は放射線増感作用による局所制御と、抗がん薬による遠隔転移の制御の二つの側面から有用性が期待される。現時点での標準的治療はプラチナ併用化学療法と胸部放射線の同時照射である。胸部放射線治療については1日1回2 Gy、30回の照射で計60Gyが標準的であるが、化学療法は時代とともに変化しつつある。近年報告された日本における比較試験の結果<sup>2)3)</sup>、推奨される化学療法はカルボプラチンとパクリタキセル（weekly投与）とシスプラチンとドセタキセル療法であり、奏効率は63、

79%、平均生存期間は22、27ヶ月、5年生存率は20、24%であり、更なる治療成績の向上が望まれる。そのほか、実地臨床ではシスプラチンとナベルビンの併用療法が化学療法としては頻用されている。

### ■ゲフィチニブについて

ゲフィチニブは特定のEGFR遺伝子変異を有する（exon 19の欠失、exon 21のL858R変異）非小細胞肺癌に対し、単剤で70%以上の高い奏効率を有する。また、これらの遺伝子変異を有する切除不能進行非小細胞肺癌において、標準的とされるプラチナ製剤併用化学療法とゲフィチニブ単剤の比較試験が国内の二つの多施設共同研究グループにおいて行われ（WJOG、NEJ）、標準的化学療法と比較して、ゲフィチニブにおいて有意なPFSの延長が認められた<sup>4)5)</sup>。現時点で、EGFR遺伝子変異を有する切除不能進行非小細胞肺癌の標準的治療となった。

### ■ゲフィチニブと胸部放射線治療

ゲフィチニブと胸部放射線治療の併用を考える場合、2つの治療戦略があげられる。一つ目はゲフィチニブ単剤と胸部放射線治療の併用であり、二つ目は抗がん剤にゲフィチニブと放射線療法を併用する方法である。海外で第1相試験が行われているが、いずれも後者の治療戦略がとられた<sup>6)7)</sup>。試験の結果推奨される抗がん薬の用法はシスプラチンの場合、35 mg/m<sup>2</sup>; weeklyであり、ドセタキセルの場合20 mg/m<sup>2</sup>; weeklyであった。いずれの試験も忍容性ありと判断された。

日本ではゲフィチニブ単剤と胸部放射線治療の併用が行われた。Okamotoらは局所進行非小細胞肺癌においてゲフィチニブ単剤と胸部放射線治療の同時併用を行った<sup>8)</sup>。本試験では14日間のゲフィチニブ内服後、15日目から胸部放射線治療が開始され一日2 Gy、計60Gyの照射を行うプロトコルであった。本試験はゲフィチニブ内服14日間での2名の現病増悪と治療中の肺障害に伴う2名の放射線治療中断などによって9名での登録が終了となったが、登録された症例でEGFR変異を有した2症例の生存期間は5年を越えた。JCOGではシスプラチン、ナベルビン併用化学療法と胸部放射線治療後に、ゲフィチニブを内服する試験が

行われている (JCOG0402)。対象は、未治療のIII期非小細胞肺癌で根治的胸部放射線治療が可能な症例で重喫煙者は除外された。シスプラチン、ビノレルビンによる化学療法を2コース施行。ゲフィチニブは化学療法2コース開始22日目から1年間投与。胸部放射線治療はゲフィチニブ開始15日目より開始した(1回2Gy, 総照射線量60Gy)。38例が登録され、奏効率は73%、生存期間中央値28.5ヶ月、1年および3年生存率は94%、35%であった。Grade 2以上の肺臓炎が2名に認められた。

### ■今後の治療戦略

ゲフィチニブはEGFR遺伝子変異を有する症例に対しての使用が有用であり、単剤でも70%以上の奏効率が期待される。したがって、今後の治療戦略としては、EGFR遺伝子変異を有する切除不能局所進行肺癌症例に対し、ゲフィチニブと胸部放射線治療を同時併用で行う、new combined modalityが期待される。その際には、治療の障壁となる間質性肺炎に対する対応が十分に検討された臨床試験が行われることが期待される。

### ■文献

- 1) Lammering G, Hewit TH, Hawkins WT, et al: Epidermal growth factor receptor as a genetic therapy target for carcinoma cell radiosensitization. *J Natl Cancer Inst.* 93:921-9, 2001.
- 2) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al: Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol.* 28:3739-45, 2010. Epub 2010 Jul 12.
- 3) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al: Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol.* 28:3299-306, 2010.
- 4) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 11:121-8, 2010.
- 5) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 362:2380-8, 2010.
- 6) Wang J, Xia TY, Wang YJ, et al: Prospective Study of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Concurrent With Individualized Radiotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 (in press)
- 7) Center B, Petty WJ, Ayala D, et al: A phase I study of gefitinib with concurrent dose-escalated weekly docetaxel and conformal three-dimensional thoracic radiation followed by consolidative docetaxel and maintenance gefitinib for patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 5:69-74, 2010.
- 8) Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, et al: Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor. *Lung Cancer.* 72:199-204, 2011.

## 血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害剤による新生血管抑制と放射線の併用による相互作用及び問題点

●東北大学加齢医学研究所病態臓器構築研究分野 福本 学

血管新生は既存の血管から腫瘍内に血管が伸びる現象で、腫瘍径が1-2mmに達すると腫瘍細胞がさらに増殖を続けたり、転移するために必要となる。1970年代にFolkmanらによって血管内皮を標的とした抗新生血管療法が有効ながん治療のひとつとなるであろうと提唱されて以来、肺・大腸・乳・腎・肝細胞癌、そして悪性グリオーマに抗新生血管療法が試みられている。ヒト化抗VEGF-A抗体であるbevacizumabとVEGF receptor 2 (VEGFR-2)を阻害する3種のチロシンキナーゼ阻害剤が臨床的に使用されている。しかしbevacizumab単独では、殺腫瘍細胞を目的とした通常の化学療法剤と比較して有効とは言えない。放射線治療による殺細胞効果は主に、細胞内の水分子から放射線によって生じた遊離基がDNA二本鎖切断を起こす、間接作用によるとされている。細胞内の溶存酸素はこの間接作用への増感効果を有しており、低酸素腫瘍は放射線による局所制御が難しく予後は悪いことが知られている。そのため、ARCON (accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide)療法や高圧酸素と放射線併用治療が試みられたが、組織全体が高酸素となるために正常組織も障害されるという有害事象が問題となっている。抗新生血管薬の併用は、腫瘍の低酸素を助長することによって却って放射線抵抗性を高めてしまうのではないかと危惧された。しかし、bevacizumabは、一時的に腫瘍組織の酸素化と、間質の浮腫を軽減する効果がある。新生腫瘍血管は正常血管とは異なり、屈曲、拡張、枝分かれや短絡が多く、透過性も高いため、周囲の間質圧も高く低酸素状態となっている。抗新生血管剤は異常血管を阻害することによって、vascular normalization (血管正常化)を起こし循環血流を上げると考えられている。すなわち、抗新生血管剤の併用によって腫瘍の酸素濃度が上昇するばかりでなく、化学療法剤の腫瘍細胞への到達性も上昇するため、三者併用は放射線単独療法よりも有効であることが明らかとなった。更に、VEGF産生腫瘍に対しては血管新生阻害効果がより強いと考えられる。

この血管正常化はbevacizumab以外の抗新生血管剤でも起こり、効果は投与後速やかで4日間は酸素濃度が上昇するが一時的で、その後低酸素になることが実験的に明らかとなっている。また実験的に、抗新生血管薬の投与中止に伴って腫瘍血管の新生も再開し、腫瘍の増殖速度が上昇することが知られている。これ

らのことは、最大の抗腫瘍効果をあげるために抗新生血管薬の投与と放射線照射のタイミングが微妙であること、腫瘍細胞と同時に新生血管も放射線治療の標的とした方が奏功することを示している。また血管正常化が短期間しか起こらないのであれば、通常のX線2Gy/日の分割照射療法では腫瘍細胞と新生血管内皮細胞を障害するには有効な照射量を確保できず、高線量低分割照射がより有効であることも考えられる。チロシンキナーゼ阻害剤の場合、実験的ではあるが、放射線を先行した方がより有効であるという報告もある。併用療法の最適条件をみいだすためには、腫瘍組織の低酸素領域やhypoxia-inducible factor (HIF)-1の非侵襲的なイメージング技術の開発が望まれる。VEGF経路遮断薬として上記以外に、VEGF-受容体 (VEGF-R)の一部と免疫グロブリンのFc部分との融合タンパクであるVEGF Trap (afibercept)は、bevacizumabよりもVEGFへの親和性が高く、臨床試験も行われている。bevacizumabに限らず、VEGF経路遮断薬は高血圧、下痢、全身疲労と血栓形成に伴う毛細血管性出血と創傷治癒の遅れなどの共通した有害事象を生じる可能性がある。有害事象を予防するためには、抗新生血管療法が有効か否かを治療開始から早期に予想できるbiomarkerが必要である。現在、治療開始4週目でのMRI画像における変化や血清collagen typeIV、PETスキャンなどが有望視されている。

腫瘍細胞はfibroblast growth factor (FGF)-2やplatelet derived growth factor (PDGF)-BBなど、複数の血管新生機構を有しているためにVEGF経路遮断薬に耐性を示すことがある。また、VEGF経路の直接遮断薬ばかりでなく、epidermal growth factor receptor (EGFR)阻害剤やphosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt経路遮断剤も血管正常化を起こすことが知られており、抗新生血管薬として有望である。最近、特に注目を浴びているのがmammalian target of rapamycin (mTOR)阻害剤である。我々は、X線2Gy/日の分割照射を30日以上続けても増殖能を維持している「臨床的放射線耐性細胞」を複数の親細胞株から樹立した。ヌードマウス皮下へ移植して形成された腫瘍は共通して2Gyの分割照射に耐性で、放射線感受性である親細胞由来の腫瘍よりも血管密度が高い。放射線分割照射に対する耐性を克服するためには、bevacizumabは無効であるが、mTOR阻害薬であるeverolimusが有効であることが明らかとなった。臨床

的放射線耐性細胞から、VEGF以外に直接あるいは間接的な血管新生因子を産生していることが示唆される。

正常の幹細胞は自己複製能、多分化能を有している。同様な性質と造腫瘍性を備えた細胞はがん幹細胞と呼ばれており、腫瘍を根絶するためにはがん幹細胞を標的とすることが重要であるとされている。悪性グリオーマは、がん幹細胞が存在すること、VEGF産生能と新生腫瘍血管が豊富であることが知られている。不思議なことに、グリオーマ幹細胞は血管周囲に存在するが、壊死で特徴付けられるように低酸素状態であると考えられる。さらに壊死が高度であるほど悪性であり、

低酸素状態ががん幹細胞の形質維持に関わっていることも知られている。悪性グリオーマは、決定的に有効な治療法がないため極めて予後が悪い。放射線と抗VEGF経路遮断のバランスをとることによって有効な治療法を確立する可能性がある。腫瘍細胞と血管以外にも、線維芽細胞や腫瘍関連マクロファージ(TAM)なども腫瘍の構成細胞であり、血管新生にも関与している。今後、放射線耐性を克服するためには、in vitroという純粹系の実験から離れて、腫瘍細胞と血管、さらにその他の間質成分との相互作用について検索する必要がある。

## 分子標的薬の出現により変貌する白血病の治療 —もしあるとすれば、放射線との相互作用は？—

●東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科 相羽恵介

従来の抗がん薬は選択毒性が低いため、がん細胞を傷害はするものの、同時に正常細胞をも傷害し、少なからぬ副作用を惹起する。すなわち両刃の剣の状況であった。しかし近年がん治療に分子標的薬が導入され、治療成績の向上が著しい。背景にはがんの本態解明の進歩があり、標的分子の発見・特定化によってよりの確な治療薬の開発に至ったことがある。造血器腫瘍分野では、細胞膜表面抗原を分子標的としてrituximab (CD20抗原；非ホジキンリンパ腫)、campath-1H (CD52抗原；慢性リンパ性白血病：本邦未承認)、gemtuzumab ozogamicin (CD33抗原；急性骨髄性白血病)など抗体医薬が臨床導入されたが、プロトタイプとして慢性白血病(CML)や消化管間質腫瘍(GIST)の特効薬とも言うべき小分子化合物のメシル酸イマチニブ(グリベック<sup>®</sup>)が白眉である。CMLでは、化学療法など従来の薬物療法のみでは診断後通常約4年で移行期を経て急性転化を来し死亡する。しかしイマチニブの出現により予後は劇的に好転し、慢性期のCMLの85%以上は急性転化することなく長期生存すると期待されている。イマチニブ耐性や無効症例でも、第二世代のダサチニブやニロチニブがあり、また同種骨髄移植を行なうことで、最終的には全体の90%以上の患者さんが長期生存する期待されている。

今回特集のテーマである放射線治療と分子標的薬の併用であるが、そもそも白血病症例に放射線治療と薬物療法を併用する適用病態は極めて少なく、むしろ多く場合は禁忌ですらある。白血病症例に対する放

射線治療の適応としては、脳髄膜への白血病浸潤(全頭蓋照射、全脊髄照射)や腫瘍形成性病変などに対する局所照射と造血幹細胞移植時の前処置としての全身照射(TBI)などである。これらの場合、特に中枢神経系への照射時には、副作用増強の懸念のため抗がん薬の同時併用は禁忌とされる。またその他の場合でも、抗がん薬併用による放射線増感作用の意味合いは少ないと思われ、それを意図した研究も少ない。よって白血病治療の分野では放射線治療と抗がん薬の併用は馴染まず、研究対象としては興味の乏しい分野であった。

イマチニブはBCR-ABLキメラ蛋白のABLチロシンキナーゼドメイン内のATPポケットをATPと競合的に占拠することにより、BCR-ABLが基質タンパク質のチロシン残基にATPからリン酸基を転移させるのを妨げる。すなわちSRCファミリーキナーゼであるHCK、LYNの基質のリン酸化が阻害され、細胞増殖が抑制される。またSTAT、STAT5の経路が抑制され、アポトーシス抑制因子BCLXの転写が抑制される。またBCRのリン酸化も抑制されてGRB2を起点とするSOS、GAB2のリクルートが阻害され、これらを經由するRas/Rafシグナルの抑制、PI3K/Akt、JNKの経路が抑制される。すなわちイマチニブは上記の多岐にわたる下流シグナルを遮断してCML細胞を特異的に傷害する。

このような作用を有するイマチニブとγ線照射との併用に相乗効果があるか否かをTopalyらはヒトCML細胞株などを用いて調べた<sup>1)</sup>。BCR-ABLキメラ蛋白

陽性のヒトCML細胞株でリンパ性急性転化例由来の細胞株や骨髄性急性転化例由来の細胞株、BCR-ABLキメラ蛋白陰性細胞株などをまず放射線照射(0~12Gy)し、その後イマチニブを接触(0~0.8 $\mu$ M)させて、MTT assayにて増殖抑制(ED50;50%効果用量)を検討し、併用効果をChou analysisにて評価した。またCML2症例からCML前駆細胞を得て、CFC(コロニー形成細胞) assayにて放射線照射(0.1~2.5Gy)とイマチニブ(0.01~0.25 $\mu$ M)併用の効果を評価した。BCR-ABLキメラ蛋白陽性ヒトCML細胞株は両方ともに併用効果は相乗的であり、その併用効果はリンパ性急性転化細胞株でより顕著であった。BCR-ABLキメラ蛋白陰性細胞株では、そもそもイマチニブが無効であったため、併用による増強効果は認められなかった。CML患者のprimary cultureでのCFC assayでも、用いた用量範囲のすべてにおいて各処理単独よりも併用にて優れた増殖抑制効果が認められた。この様に放射線照射とイマチニブによる良好な併用効果が基礎実験で示されたが、臨床に応用される場面としては、CMLの髄膜白血病時や自家あるいは同種骨髄移植時があげられるかもしれない。放射線はリンパ性急性転化でより効果があるし、中枢神経系再発再燃防止も期待される。よって局所療法やTBIにイマチニブを併用するのは論理的伸展と考えられるかもしれない。

イマチニブはRad51発現を抑制することで腫瘍細胞の放射線感受性を増強するとの報告がある<sup>2)</sup>。Rad51は相同的DNA修復系において本質的なものであり、細胞の放射線感受性の決定要因と示唆されている。放射線の主たる標的は核DNAである。電離放射線によるDNA損傷には実に多くの種類が報告されているが、主たるものには①塩基損傷②塩基の遊離③DNA鎖切断④架橋形成などがある。なかでもDNA二重鎖切断が一番重要であり、DNA損傷応答機構が阻害されていれば放射線の効果はより強まることになる。DNA障害の修復に相同組み換えは重要な役割を果たしている。組み換えは、DNA二本鎖末端が削られて生じる一本鎖DNAを利用して、相同な二本鎖DNAを探すこの反応は、Rad51が単鎖DNA上で行うと考えられている。Choudhuryらはヒト肺腺癌、前立腺癌、膀胱癌などの細胞株を用いてイマチニブ単剤の効果(0~20 $\mu$ M x 0~72時間)や電離放射線との併用効果をclonogenic survivalなどで評価した<sup>3)</sup>。イマチニブ処理後はRAD51の核内発現とクロマチンへの結合は減少していた。そしてイマチニブと電離放射線併用によりclonogenic survivalは減少し殺細胞効果は増強していた。

HuguetらもヒトCML細胞であるK562細胞株を用いてイマチニブと電離放射線併用の効果を検討しているが、cell cultureでの細胞増殖抑制効果は、相加的だったと報告している<sup>4)</sup>。

以上のごとく、CMLに対してイマチニブと放射線照射の併用は一定の効果が期待できるかもしれないが、その効果増強機序の詳細な裏付けは今後の検討課題である。近年癌細胞の放射線応答機構が解明されつつあることから、分子標的薬併用時の分子機序の究明も急務である。

#### ■参考文献

- 1) Topaly J, Fruehauf S, Ho AD, et al. Rationale for combination therapy of chronic myelogenous leukaemia with imatinib and irradiation or alkylating agents: implications for pretransplant conditioning. *Br J Cancer*. 2002 ,86:1487-1493.
- 2) Russell JS, Brady K, Burgan WE, et al. Gleevec-mediated inhibition of Rad51 expression and enhancement of tumor cell radiosensitivity. *Cancer Res*. 2003,63:7377-7383.
- 3) Choudhury A, Zhao H, Jalali F, et al. Targeting homologous recombination using imatinib results in enhanced tumor cell chemosensitivity and radiosensitivity. *Mol Cancer Ther*. 2009 ,8:203-213.
- 4) Huguet F, Giocanti N, Hennequin C, et al. Growth inhibition by STI571 in combination with radiation in human chronic myelogenous leukemia K562 cells. *Mol Cancer Ther*. 2008,7:398-406.