

小児科診療 UP-to-DATE

2015年5月20日放送

小児悪性腫瘍に対する分子標的療法の進歩

名古屋大学大学院 小児科
教授 小島 勢二

小児がんとは15歳以下の小児にみられる悪性腫瘍の総称で、成人にみられるがんとは、発生部位や病理学的分類が、大きく異なります。日本全国でも、1年間の発症数は2000人前後と稀な疾患ですが、5~15歳の子どもの病死の原因の第1位を占め、全国では毎日2人の子どもの命が失われています。

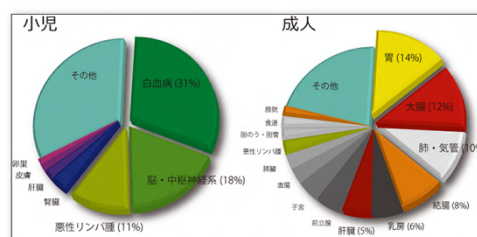
小児がんのなかでも、最も頻度が高いのは白血病で、脳腫瘍、神経芽腫が続きます。新規の有効な薬剤の開発や造血幹細胞移植の導入により、小児がん治療成績の向上は著しく、現在では全体として70~80%の患者さんは長期生存しています。急性リンパ性白血病を例にとると、1960年代には20%の生存率であったものが、1980年代には、60%、1990年代には、80%、2000年代には、90%の患者さんに治癒が得られるようになりました。

さて、分子標的薬とは、がん細胞の持つ特異的な性質を分子レベルでとらえ、それを標的として効率よく作用するようにつくられた薬剤です。がん細胞を狙って作用するため、副作用をより少なく抑えながら治療効果を高めることができると期待されています。分子標的薬は、標的分子がわかっているだけに、その分子を調べれば、効くかどうかを投与前に予測できる利点もあります。

現在では、成人領域では様々な種類の分子標的薬ががん臨床の現場で用いられていますが、成人がんと比較して小児がんの領域では、その種類も限られています。分子標的薬は、低分子医薬

図1

発生部位が成人とは異なる



品と抗体医薬品に大別され、それぞれたくさんの種類の分子標的薬が開発されています。このなかで私自身が日常的に使用しているのは、慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブやダサチニブ、ニロチニブ、また、悪性リンパ腫に対する抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブにすぎません。両薬剤とも、従来治療が困難であった難治性小児がんの治療に、劇的な効果をもたらしております。とりわけ、私にとって印象深いのは、代表的な難治性白血病である、フィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病においても、化学療法のみでは全例が、短期間に死亡していたのが、新規に開発された分子標的薬と同種骨髄移植を組みあわせることで、最近の10年間では全例が生存するようになったことです。

今後、さらに小児がんの治療成績の向上を図るには、いかに、小児がん分野に分子標的薬をうまく取り入れるかが鍵になると考えています。

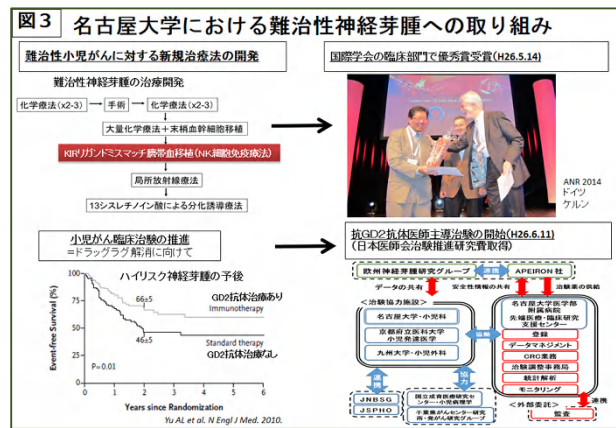
小児がんのなかでも、症例数と難治性の点から急性リンパ性白血病と神経芽腫が死因の第1位と2位を占めています。名古屋大学医学部附属病院は、国の小児がん拠点病院に指定されており、難治性小児がんに対して、新規治療法の開発が期待されています。後半は、当院における分子標的薬を用いた2つの疾患に対する取り組みについて、触れてみたいと思います。

神経芽腫は年齢、病期、Nmycの増幅の有無で、予後が規定され、高リスク群では、多剤併用化学療法、外科切除、局所の放射線治療の後に自己の造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の実施が標準的な治療法です。このような集約的治療をおこなっても、1歳以上で4期神経芽腫の5年生存率は30~40%にすぎません。とりわけ問題なのは、当科の検討でも、神経芽腫の治療成績は、1980年以降ほとんど改善がみられていないことです。

一方、試験管内では神経芽腫細胞株はNK細胞に対する感受性が高い腫瘍であることが知られており、異なる抗腫瘍機序を期待した免疫療法の開発が進められています。なかでも、神経芽腫に対する免疫療法の標的分子として、ジシアロガングリオシド GD2 抗原タンパクに対するモノクローナル抗体による治療が研究されています。GD2分子は、その他の高リスク腫瘍でも発現しており、特に悪性黒色腫、骨肉腫、及び軟部組織肉腫でも50%ほどの症例で確認されています。GD2は腫瘍特異的に発現しており、腫瘍のみを狙う免疫療法で用いる標的として大変有望です。実際、欧米における第I、II、III相試験において、抗GD2抗体の評価が行われ、

表1. わが国で承認されている主な分子標的治療薬

種類	薬剤	主な標的分子	
抗体	ヒトモノクローナル抗体	ベバスズマブ	VEGF
	キメラモノクローナル抗体	セツキシマブ	EGFR
	ヒトモノクローナル抗体	パニツムマブ	EGFR
	ヒトモノクローナル抗体	トラスツズマブ	HER2
	ヒトモノクローナル抗体	ゲムツズマブオゾガマイシン	CD33
	キメラモノクローナル抗体	リツキシマブ	CD20
	マウスモノクローナル抗体	イブリツモマブチウキセタン	CD20
	ヒトモノクローナル抗体	デノスマブ	RANKL
	ヒトモノクローナル抗体	モガムリズマブ	CCR4
	低分子	チロシンキナーゼ阻害薬	ゲフィチニブ
チロシンキナーゼ阻害薬		エルロシニブ	EGFR
チロシンキナーゼ阻害薬		ラバチニブ	EGFR, HER2
チロシンキナーゼ阻害薬		イマチニブ	PDGFR, c-KIT, BCR-ABLなど
チロシンキナーゼ阻害薬		ダサチニブ	PDGFR, c-KIT, BCR-ABLなど
チロシンキナーゼ阻害薬		ニロチニブ	PDGFR, c-KIT, BCR-ABLなど
チロシンキナーゼ阻害薬		スニチニブ	VEGFR, PDGFR, c-KIT, FLT3など
チロシンキナーゼ阻害薬		ゾラフェニブ	VEGFR, PDGFR, RAF, KIT, FLT3など
チロシンキナーゼ阻害薬		パゾパニブ	VEGFR, PDGFR, c-KIT
チロシンキナーゼ阻害薬		クリゾチニブ	ALK, c-Met, RON
mTOR阻害薬		エベロリムス	mTOR
mTOR阻害薬		テムシロリムス	mTOR
プロテアソーム阻害薬		ボルネズミブ	20Sプロテアソーム
HDAC阻害薬	ボリノスタット	HDAC	

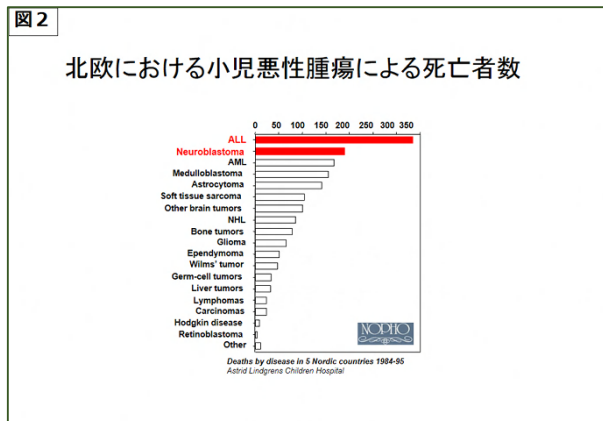


抗GD2抗体の評価が行われ、

その安全性と有効性が検証されています。

米国小児がん研究グループ (Children's Oncology Group : COG) からは、キメラ型 GD2 抗体 ch14.18 をインターロイキン (IL2) 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) と併用した無作為化臨床試験の結果が報告され、従来の療法では 2 年無再発生存率が 46%であったのに比べ、免疫療法では 66%と有意に予後が改善することが報告されました。ch14.18 療法の結果から、疼痛、アレルギー反応、血管漏出症候群などの副作用が強いものの管理は可能であり、将来的に

高リスクの患者に対する治療となり得ることが判明しました。COG の臨床研究で用いられた ch14.18 は COG で作成されたもので、将来にわたって安定した供給ができないことから、United Therapeutics 社にその生産が移って臨床研究が継続しています。一方、欧州では Apeiron 社が作成、供給した同じモノクローナル抗体を用いてヨーロッパ神経芽腫研究グループ



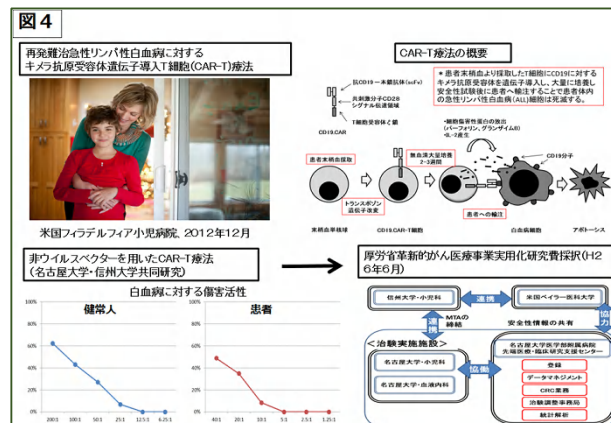
グループ (Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Network : SIOPEN) が臨床研究を行っています。欧州の ch14.18/CHO は、神経芽腫、メラノーマ等の神経外胚葉性腫瘍に発現しているジシアロガングリオシド GD₂ 抗原を標的とするチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を用いて製造されるマウス-ヒトキメラ型モノクローナル IgG1 抗体です。ヨーロッパではすでに 400 例の高リスク神経芽腫を対象にした第 III 相試験が終了しています。ヨーロッパと米国では、オーファンドラッグの指定を受けており、今年度中にはヨーロッパと米国での申請が予定されています。わが国でも、本剤が欧米に遅れることなく、その使用が保険認可されることを目的に当科では、SIOPEN と Apeiron 社との国際共同治験を計画し、すでに患者登録を開始しています。日本医師会治験推進事業にも採択され、治験を実施するために必要な財政基盤も整備されています。ドラッグラグの解消には、こうした国際医師主導治験は、期待される方法ですが、治験を担当する臨床医の負担は大きく、成人がんと比較して、対象症例数が少ない小児がんを対象とした分子標的療法の抱える共通の問題点です。

急性リンパ性白血病の治療における最近のトピックは CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法です。これまで、再発して薬剤耐性となった急性白血病の治療は困難で、たとえ造血幹細胞移植をおこなっても、腫瘍が残存した状態では、極めて予後不良でした。CD19CAR-T 療法は、急性リンパ性白血病に発現している CD19 に対する抗体とゼータ鎖分子の遺伝子を合体させたキメラ遺伝子を、患者さんの末梢血から調整した T 細胞に遺伝子導入し、試験管内で増幅した後、患者さんに投与する治療法です。こうして投与された T 細胞はそれ自身の特異性に関わらずゼータ鎖で活性化されており、CD19 を細胞表面に持つ白血病細胞に結合して殺してしまいま

す。最近、New England Journal of Medicineに掲載された米国からの報告では、再発、治療抵抗性の 90% の患者さんで、本治療法によって完全寛解が得られています。さらにこのうち 78% の患者さんが治療開始後 2 年間経過しても生存しています。

当科においても、非ウイルスベクターによる C19CAR-T 療法の実施をめざして基礎実験をおこなっています。患者さんに投与に必要な、遺伝子導入率や細胞の増幅は達成できたので、臨床研究の実施をめざして、計画を進めています。

以上のように、小児がんお治療成績の向上には、分子標的薬の導入が必須であり、そのためには、有効な薬剤がすみやかに必要とする患者さんの手許に届くシステムの整備が重要とされます。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>