

Title	悪性腫瘍の化学療法：頭頸部領域での現状とポストゲノム時代のオーダーメイド治療の可能性
Author(s)	坂井，隆之；川口，充
Journal	歯科学報，105(1)：1-12
URL	http://hdl.handle.net/10130/191
Right	

悪性腫瘍の化学療法：頭頸部領域での現状とポストゲノム時代のオーダーメイド治療の可能性

坂井隆之 川口 充

はじめに

癌・悪性腫瘍は診断技術の進歩，集学的治療法の試みにも依然として本邦の死亡率のトップである。特に，手術・放射線治療の適応が困難な広範な転移を伴う症例の根治的治療は，化学療法が主体となるが必ずしも満足に行く臨床成績を得られてはいない。しかし腫瘍の抑制に優れ，副作用の軽微な化学療法が実現すれば，quality of life (QOL)への多大なる貢献が期待できるため，抗腫瘍薬の開発が盛んに行われている。

ここでは，近年頭頸部腫瘍に用いられるようになった新規抗腫瘍化学療法薬について，臨床成績を含め紹介する。また新しいコンセプトにより創薬され，最近臨床応用が始まった分子標的治療薬についても解説すると共に，特に分子標的治療薬の使用に重要なオーダーメイド医療による薬剤使用の最適化の取り組みについても紹介する。

1. 頭頸部悪性腫瘍治療での従来型化学療法薬の進歩

およそ10%の癌・悪性腫瘍は化学療法にて制御しうると考えられているが，その多くは白血病や悪性リンパ腫など造血器系腫瘍や性ホルモン感受性の生殖器癌に限られ，頭頸部腫瘍の大部分を占める扁平

上皮癌を含む多くの固形癌で完全寛解を得る例は少なく，National Cancer Instituteの各種悪性腫瘍に対する標準的治療データベースのLip and Oral Cavity Cancer (PDQ®): Treatment¹⁾においても標準的な治療ではない。機能保存や治療後のQOLからの期待は高いが，頭頸部悪性腫瘍に対する化学療法は手術・放射線治療の補助療法や延命のための姑息療法に留まっており，生存期間の延長に対するインパクトは低い。現在までの化学療法の基本コンセプトは，腫瘍細胞の高い増殖・分裂能に対し，DNAの合成/複製を阻害する薬剤を副作用に対する支持療法と併用しながら，患者が耐えられる最大限投与してtotal cell killを得ることである。多くの薬剤は，最初の抗悪性腫瘍化学療法剤のナイトロジェンマスタードがそうであるように，DNAをアルキル化や架橋形成による修飾能を持つ化学合成物質や5-フルオロウラシルに代表される核酸代謝阻害を期待できる合成化学物，または植物アルカロイド/抗生物質をランダムにスクリーニングして得られてきた。担癌動物モデルでの増殖抑制を指標に選択された化学療法剤のほとんどは，その詳細な作用機序は後になって明らかにされたものである。最近でもこの手法によりチユプリン重合促進作用を示すタキサン系薬剤²⁾やトポイソメラーゼ阻害作用を示す塩酸イリノテカン(CPT 11)³⁾，トポテカンと

キーワード：悪性腫瘍，化学療法，分子標的薬，遺伝子医薬，オーダーメイド治療

東京歯科大学薬理学講座

(2004年9月22日受付)

(2004年10月1日受理)

別刷請求先：〒261-8502 千葉市美浜区真砂1-2-2

東京歯科大学薬理学講座 坂井隆之

Takayuki SAKAI and Mitsuru KAWAGUCHI: Chemotherapy of malignant tumor: Trends in head and Neck malignancy and the potential of post-human genome project to individual medicine (Department of Pharmacology, Tokyo Dental College)

いった全く新しい作用機序を持った化学療法剤が開発されてきた。さらに薬剤の活性化や不活化機構の解析から、TS¹⁴⁾など副作用が少なく抗腫瘍効果に優れた薬剤が開発されてきた。

頭頸部領域での悪性腫瘍に対する化学療法薬は、代表的な頭頸部悪性腫瘍である扁平上皮癌に対して、かつては抗癌抗生物質である塩酸ブレオマイシン(BLM)や硫酸ペプロマイシン(PEP)、マイトマイシンC(MMC)なども使用されていたが、現在はシスプラチン(CDDP)等の白金製剤に5-フルオロウラシル(5-FU)系のピリミジン代謝拮抗剤を併用したCF療法およびその変法が標準的な化学療法として用いられている⁵⁾。副作用に対する支持療法に用いられる薬剤の進歩や選択的動注法等投与法の工夫がなされてきているが、化学療法単独での奏効率は頭頸部腫瘍の大部分を占める扁平上皮癌において50-70%ほど、CR症例は10-20%であるとされる。また、頭頸部に見られるその他の腫瘍である唾液腫瘍や歯源性悪性腫瘍、あるいは悪性黒色腫といった固形腫瘍では、化学療法は放射線療法との併用を含め治療効果に乏しい。奏効する腫瘍でも化学療法は統計的には転移を抑制するものの、生存率の向上に寄与しないとされており、QOLの向上だけでなく生存率の向上に有効な新規抗癌剤の登場が期待されてきた。

1) タキサン系薬剤

西洋イチイの樹皮より抽出された植物アルカロイドであるパクリタキセル(TXL, タキソール[®])およびヨーロッパイチイより抽出されたドセタキセル(DOC, タキソテール[®])などタキサン系薬剤は、βチューブリンサブユニットに結合し、微小管束を安定化する作用がある。これにより微小管重合は促進され細胞周期のG₂/M期に異常な紡錘体を形成し、M期で停止する²⁾。DOCは、頭頸部腫瘍に対し適応が承認されており、報告された奏効率は単剤投与で20-40%^{6,7)}他剤無効例でも約18%に効果がみられた。CDDPなど他剤との併用^{8,9)}や放射線治療との併用¹⁰⁾では50-90%以上の奏効率を示し、10-75%で臨床的に腫瘍が消失したとの報告がなされている。特に放射線療法との併用には、その作用機構より細胞を放射線感受性の高いM期に集積させるので有効と考えられる。TXLでも同程度の結果(単剤投与:

36%¹¹⁾、CDDPなどとの併用にて70-90%の奏効率^{12,13)}が得られ、これはCF療法に比べほぼ2倍の奏効率/生存率であったとの報告がされている¹³⁾。タキサン系化学療法剤の副作用として重篤なものは白血球減少であるが、ほとんどの症例で顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与にて短期間で回復している⁷⁾。投与中の悪心・嘔吐に対しては、5-HT₃拮抗剤を投与して対応する。また、TXLでは過敏反応(アナフラキシーショック、気管支痙攣)がDOCに比べやや多いとされる。さらに、関節痛/筋肉痛もTXLで高率に発生する(約60%)⁴⁾。

2) 新規フルオロウラシル系合剤: S₁(TS¹[®])

内服薬としてフッ化ピリミジン系薬剤のフトラフル(FT)=ウラシル合剤(UFT)は広く用いられているが、FTに5-FU分解阻害剤:5-クロロ-2,4-デハイドロキシピリジン(CDHP)と消化管に特異的に分布する特徴を持つ5-FUリン酸化阻害剤:オキソン酸カリウム(Oxo)をモル比1:0.4:1で配合し、抗腫瘍効果の増強と消化器での副作用の軽減を計った経口抗癌剤のS₁が頭頸部腫瘍にも承認を得ている。現在のところ単剤投与の成績¹⁵⁾では奏効率46%(未治療症例では60%,進行・再発例では29%)である。今後、白金製剤やタキサン系薬剤との併用による奏効率のアップが期待されるが、単剤投与や従来のCF療法などと予後改善を含めた比較はなされていない。副作用としては投与量を規定する毒性(Dose limiting toxicity)である白血球減少の副作用が強く、休薬期間を設けると共に頻回に臨床検査を行わなければならない。

2. 分子標的治療薬

近年、癌・悪性腫瘍の生物学的/遺伝学的解析が進むにつれ、全く異なるコンセプトでの薬剤の開発が行われるようになってきた。すなわち従来のサイトトキシック(cytotoxic)な薬剤と異なり、腫瘍細胞に特異的な増殖・浸潤・転移に関与する責任分子を同定し、その機能を制御する分子を設計して癌・悪性腫瘍を制御しようとする分子標的治療薬である。本邦でも、すでに数種類が承認され、臨床で用いられるようになってきた。

分子標的治療薬は、癌遺伝子・癌抑制遺伝子・血管誘導遺伝子・浸潤・転移関連遺伝子およびその下

表1 分子標的薬の分類

A. ターゲットによる分類	
(ア)	癌遺伝子産物・シグナル伝達機構構成分子 チロシンキナーゼ, セリンスレオニンキナーゼ, ファルネシルトランスフェラーゼ, 受容体
(イ)	癌抑制遺伝子 p53, Rb, p16, p21
(ウ)	細胞周期関連遺伝子産物 Cdk
(エ)	血管新生関連遺伝子産物 VEGF, bFGF, PDGF
(オ)	浸潤・転移関連遺伝子産物 マトロプロテイナーゼ(MMP), インテグリン
(カ)	テロメラーゼ/アポトーシス関連分子
(キ)	薬剤耐性因子 薬剤排泄ポンプ(MDR/MRP), 解毒酵素群(γ - GCS, GST- π), DNA修復機構
B. 薬剤の分子種による分類	
(ア)	低分子化学物質
(イ)	モノクローナル抗体
(ウ)	ホルモン, サイトカイン
(エ)	ウイルス
(オ)	核酸

(中野修治(1998)⁶⁾を改変)

流の細胞増殖シグナルの標的分子を標的とし(図1), 比較的低分子の化学物質, モノクローナル抗体, 遺伝子発現ベクター, あるいはヌクレオチドなどを用いて標的分子の働きをコントロールして癌細胞の無制限な増殖・浸潤・転移を抑える薬剤(表1)として開発された。当初, 薬剤自体に殺細胞能は期待されずサイトスタティック(cytostatic)に働く事が予想されたが, 現在臨床応用されている薬剤では, 単独で強い腫瘍縮小効果を認めることもある。副作用の発現に関しては, 癌に特異的な標的分子をターゲットとする事から, 十分な効果を得られる投与量でも臨床的な有害事項が軽微であると予想された。しかし, ゲフィチニブなどでは抗腫瘍効果を表す投与量と副作用を表す量の間でそれ程差がなく, 至適投与量の決定には従来の薬剤と同様の臨床評価が必要である。現在, 開発され臨床評価が行われている分子標的薬を表2, 3にまとめた。以下に, い

表2 主な開発中の分子標的薬(モノクローナル抗体を除く)

薬剤のタイプ	標的分子	薬剤
PTK 阻害薬	EGFR Bcr/Abl キメラ蛋白	Gefitinib/ZD1839(イレッサ [®]), CP 358/CP 774, PD158780 Imatinib/STI 571(グリベック [®])
Ras 機能阻害薬	ファルネシル基転移酵素	Zarnestra/R115777, SCH66336, BMS 214662
セリン/スレオニンキナーゼ阻害薬	PKC CDK/細胞周期阻関連	UCN 01, Bryostatin 1, CGP41251 Flavopiridol, E7070, Elavo/HMR 1275
薬剤耐性克服薬	P 糖蛋白 MRP	PSC833, CGP41251, GF120918, BSO, MS209
血管新生阻害薬	内皮細胞新生関連 血管成長因子: VEGFR bFGF/bFGFR PDGFR IFN- γ 誘導	Angiostatin, Endostatin, Thalidomide, CAI, TNP 470/ AGM 1470, Suramin SU5416, CGP 79787, IFN α , PD173074, PD166285 SU101, PD166285 IL 12
浸潤・転移阻害薬	MMP Integrin	Marimastat/BB 2516, BAY12 9566, AG3340, CGS27023 A, Galardin, AE941, PTK787/ZK22584, EMD121974
分化誘導薬	PML-RAR α キメラ蛋白 不明	ATRA, 9 CTT, TPA 活性型ビタミンD ₃ , ベスナリノン, 13-cis-retinoic acid
アデノウイルス	正常 p53発現 p53欠損細胞の選択死	Ad 5 CMV-p53 ONYX 015
レトロウイルス	自殺遺伝子 HSV-tk	HSV-tk 発現レトロウイルス
アンチセンス	Bcl-2 PKC Raf-1 H-Ras PKA	G3139 ISIS3521 ISIS5132 ISIS2503 GEM231

PTK: protein tyrosine kinase, PKC: protein kinase C, MRP: multi-drug resistance protein, MMP: matrix metalloproteinase, BSO: buthionine sulfoximine, CAI: Carboxyamido-triazole, IFN- α : Interferon-alfa, ATRA: all *trans*-retinoic acid, RAR: retinoic acid receptor, TPA: 12-O-tridecanoylphorbol 13-acetate, HSV-tk: herpes simplex virus thymidine kinase, (中野修治(1998)⁶⁾, 小野真弓(2001)⁵⁾, を改変)

表3 主な承認済および現在臨床試験中のモノクローナル抗体抗癌薬

抗原	薬剤	抗体のタイプ	開発状況
Her 2/neu FcγRI + Her 2/neu	Trastuzumab/rhu 4 D 5(ハーセプチン®) MDX - 210	ヒト化	国内承認済(乳癌) Phase (卵巣癌)
EGFR	Cetuximab/IMC-C225(Erbitux®)	キメラ化	FDA 承認済(転移性大腸癌, 頭頸部癌については Phase)
VEGF	Bevacizumab(Avastin®)	ヒト化	FDA 承認済(直腸癌)
CD20	Rituximab/IDEC-C 2 B 8(リツキサン®)	キメラ化	国内承認済(B細胞悪性リンパ腫)
	Tositumomab	マウス	FDA 承認済(非ホジキンリンパ腫)
CD33	Gemtuzumab(Mylotarg®)	ヒト化	FDA 承認済(急性骨髄性白血病)
	Smart M195	ヒト化	Phase (急性骨髄性白血病)
CD52	Alemtuzumab	マウス	FDA 承認済(慢性リンパ性白血病)
Epithelial-CAM	edrecolomab/17-1 A(Panorex®)	マウス	FDA 承認済(大腸癌)
CA125	OvaRex/B 43.13	マウス	Phase (卵巣癌)
CEA	CeaVac/3 H 1	マウス	Phase (直腸癌)
HLA	Smart ID10	ヒト化	Phase (非ホジキンリンパ腫)
インテグリン α _v β ₃	huA33	ヒト化	Phase (肉腫)

(珠玖洋 2002⁹⁷を改変)

くつかの代表的な薬剤について頭頸部腫瘍への応用の可能性を含め紹介する。

1) 遺伝子産物・シグナル伝達機構構成分子を標的とする低分子化合物

癌・悪性腫瘍は細胞内の増殖シグナルの異常により成立すると考えられる。なかでもチロシンキナーゼ(PTK)活性を持った癌遺伝子産物が、重要であると考えられている。

最初の分子治療薬として市販されたイマチニブはBCR-ABL融合タンパクの、ゲフィチニブは上皮増殖因子受容体(EGFR)のPTK活性の阻害薬である。

(1) イマチニブ/STI 571(グリベック®)

慢性骨髄性白血病(CML)95%に見られる9/22染色体の染色体相互転座によるbcr/ablキメラ遺伝子(Ph¹:フィラデルフィア染色体)産物のBCR-ABL融合タンパクは、AblのPTK活性が常に活性化して腫瘍細胞のアポトーシスを回避している。イマチニブ/STI 571は、選択的にこの融合タンパク質のPTK活性を阻害する事により、抗腫瘍効果を表す¹⁶⁾。本邦でも、2001年承認され臨床で使用されている。また、本剤は血小板由来成長因子受容体(PDGFR)および*c-kit*のPTKに対しても阻害活性が認められ、有効な治療手段が無かった*c-kit*依存性の難治性消化管間質腫瘍(gastro-intestinal stro-

mal tumor: GIST)への使用¹⁷⁾も開始されている。

(2) ゲフィチニブ/ZD1839(イレッサ®)

2002年に非小細胞肺癌への使用が承認された経口のEGFR-PTK阻害薬。現在、適応は手術不能又は再発非小細胞肺癌のみだが、EGFRの過剰発現は頭頸部扁平上皮癌を含む多くの悪性腫瘍にしばしば見られ¹⁸⁾それらの腫瘍でも有効ではないかと考えられる¹⁹⁾。単剤投与の奏効率は、欧米では10-12%に対し日本人では28%と高い。この理由としてゲフィチニブに対する感受性に、日本人の非小細胞肺癌に多いとされるEGFRのATP結合部位の変異が必要である事^{20,21)}があげられる。しかし、時に本剤は致死的な副作用となる間質性肺炎、肺線維腫症を引き起こすが、その発症も日本人では高率(欧米:0.3%程度,日本人:6%)で、副作用死亡率も日本人では約2%と高い²²⁾為使用における厳密な症例選択とモニターが必要である。

Erlotinib/CP 358774, PD158780も、EGFRを標的分子にしたPTK阻害剤で頭頸部腫瘍を含む固形腫瘍について単独及び放射線との併用の第相臨床試験が行われている²³⁾。その他にも、多数の低分子PTK阻害剤が開発され臨床試験段階にある。また他のシグナル伝達機構構成分子としてセリン/スレオニンキナーゼのPKCやセリン/スレオニン/チロシンキナーゼのMAPキナーゼなどを標的に低分

子阻害薬剤が開発されている(表2)。

2) 血管新生阻害薬

腫瘍細胞塊は急激に大きくなるので、2 - 3 mm を超えると中心部は低酸素状態となり細胞死が起るはずである。しかし、実際には腫瘍細胞塊はそれ以上大きくなる。つまり腫瘍は自らが、栄養血管の新生を誘導している²⁴⁾。この血管新生を阻害すれば、腫瘍中心部は低酸素・低栄養となり中心性壊死と腫瘍の増殖が拮抗し、腫瘍は大きくなると考えられる(休眠療法)。このような腫瘍血管新生を阻害し、腫瘍との共生を目指す薬剤は、血管新生阻害活性を持つ生理活性ペプチドと血管内皮細胞の増殖因子、およびそのPTK型受容体の阻害作用を持つ低分子化合物または中和抗体がある²⁵⁾。さらに阻害剤血管新生は、腫瘍の他臓器への浸潤・転移巢の確立にも深く関わっており、これらの薬剤は抗転移薬としても期待されている。

(1) アンジオスタチン

マウスの皮下に移植したLewis肺癌は、原発巣を取ってしまうと転移巢の急激な増大が観察され、原発巣がなんらかの血管新生阻害因子を放出している可能性が示唆されていた。単離された血管新生阻害因子は、プラスミン(又はプラスミノゲン)のN末断片²⁶⁾であり、アンジオスタチンと命名された。*in vivo*でもアンジオスタチンにより血管増殖が押さえられ、腫瘍の縮小例が報告されている²⁷⁾。また、遺伝子治療の標的としても、アンジオスタチン遺伝子導入による腫瘍の退縮と転移の抑制が観察された²⁸⁾。しかし、その後の臨床試験では、必ずしも良好な腫瘍の抑制が得られていない。標的分子は、focal adhesion kinase(FAK)といわれていたが、最近新たな作用機構として血管内皮のATP合成酵素に結合して阻害する事が報告された²⁹⁾。

(2) エンドスタチン

アンジオスタチンと同様のメカニズムを持つマウス血管内皮腫培養上清で認められた血管新生阻害因子で、コラーゲンの断片である³⁰⁾。現在、数種類の第相臨床試験が行われている³¹⁾。

(3) サリドマイド

かつて、睡眠薬として使用され薬害(催奇性)が問題となったサリドマイドは、腫瘍致死因子(TNF)αの産生抑制を介してマクロファージ活性を阻害す

る事により血管新生を阻害する。臨床試験が行われており、前立腺癌を対象とした第相試験では1/3に前立腺特異抗原(PSA)の低下が観察された³²⁾。また多発性骨髄腫の治療薬として海外で承認・使用されており³³⁾国内でも承認が待たれる。

(4) U101/SU5416

血管新生を司るPTK成長因子に対する阻害薬である。SU101は血小板由来増殖因子(PDGF)を、SU5416は血管内皮増殖因子(VEGF)受容体のFlk1 PTKを阻害する。現在、第相の臨床試験が行われている³⁴⁾。

その他、臨床試験が試みられている新生血管阻害薬を表2にまとめた。

3) 浸潤・転移阻害薬

癌・悪性腫瘍(特に固形腫瘍)は、その制御にあたり増殖性よりも周囲の組織への浸潤や遠隔転移巢の成立が予後を大きく左右する。従って腫瘍の浸潤・転移をいかに効率良くコントロールすることができるか否かが、治療成績向上に直接影響する。増殖した腫瘍は、間質・基底膜の破壊により周囲へ浸潤し、腫瘍内の新生血管から血管内へ移行し血流により移動、遠隔臓器で血管内皮へ接着した腫瘍細胞は、内皮細胞の隙間をぬけ基底膜の破壊・間質への浸潤により転移が成立する³⁵⁾。この過程のうち、基底膜と間質の破壊にはマトリックス=メタロプロテアーゼ(MMP)が、内皮への接着にはインテグリンが重要な標的分子となる(図1)。また、血管新生阻害薬も浸潤・転移を抑制する。現在、MMP2, 9, 7の阻害剤で経口投与が可能なMarimastatの臨床試験³⁶⁾が行われている。他にAG3340, BAY129566, CGS27023Aなども、臨床応用が試みられている。

4) 耐性克服薬

化学療法が成人の固形腫瘍では十分な効果が得られない大きな原因の一つは、薬剤に対する腫瘍の感受性/耐性の問題がある。薬剤耐性には初回より効果が得られない自然耐性と、最初は感受性であっても治療の進行に従って効かなくなる獲得耐性があるが、どちらの場合も構造や作用様式の異なる多くの薬剤に耐性を獲得する多剤耐性が多く、この克服は、化学療法の成績向上に直結する。薬剤耐性克服薬で標的分子とするのは、①細胞から薬を汲み出す

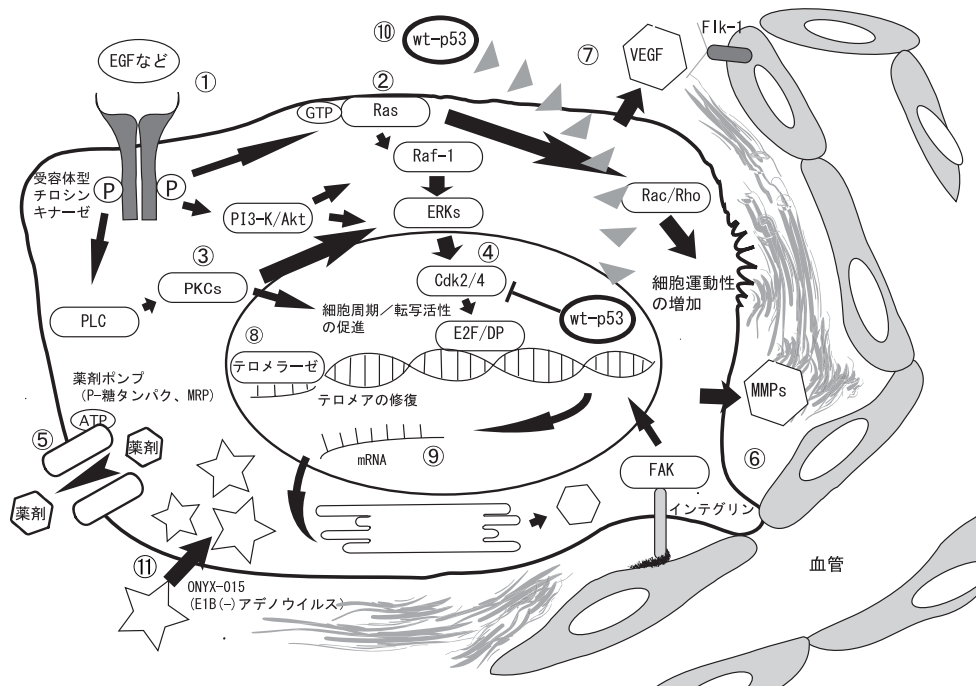


図1 分子標的薬の標的分子

①(受容体型)チロシンキナーゼの阻害(低分子・抗体), ②癌遺伝子産物: Ras 機能阻害, ③セリン/スレオニンキナーゼ (PKC) 阻害, ④細胞周期関連連分子阻害(Cdk), ⑤薬剤ポンプ阻害による薬剤耐性克服, ⑥浸潤・転移阻害(MMPs, インテグリン), ⑦血管新生阻害(血管成長因子, 及びその受容体), ⑧テロメラーゼ阻害, ⑨アンチセンス, RNAi による特定分子の発現抑制, ⑩野生型癌抑制遺伝子の遺伝子導入, ⑪野生型 p53欠失細胞のアデノウイルスによる破壊

メカニズムである薬剤排出ポンプの一種のP糖タンパクや多剤耐性タンパク(MRP), ②薬物代謝-解毒系であるグルタチオン(GSH)による抱合体形成を司るグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)やメタロチオネイン, ③シクロホスファミド, マイトマイシンなど体内で活性化される必要がある薬剤の活性化酵素, ④化学療法剤により障害を受けたDNAを修復するDNA代謝系が想定されている。薬剤排出ポンプに対しては, 古くはベラパミル, ニフェジピンなどカルシウムチャンネル阻害薬やキニン, エリスロマイシン, 近年では免疫抑制剤FK506などの使用が報告されているが, 固形腫瘍では悲観的である。現在は, 第3世代と呼ばれる薬剤が試みられている(表2)。PSC833はシクロスポリンDの, CGP41251はスタウロスポリンの, GF120918は, アクリドンカルボキサミドの誘導体である。

グルタチオン抱合体形成に対しては, 頭頸部で汎用されるCDDP及びその誘導体の耐性獲得にかかわりがあるとされており³⁷⁾スルファサラジン³⁸⁾, エ

タクリン酸³⁹⁾による阻害が報告されている。

5) 分化誘導薬

脱分化し, 制御の効かない腫瘍細胞に分化を誘導し腫瘍性を無くそうとする薬剤である。頭頸部でもレチノイン酸やその誘導体が試されたが, 現在, 臨床的には有効な薬剤は, 急性前骨髄球性白血病(APL)の治療に用いられている全transレチノイン酸(ATRA)があり, 高率で完全寛解を得ている。この時, APL細胞は顆粒球に分化する。これはAPL細胞においては, レチノイン酸レセプター(RAR)がPML遺伝子と融合したPML-RARキメラ蛋白が発現して正常なRARを阻害しているが, ATRAはPML-RARにドミナントネガティブとして働き, PML-RARと結合して分解されるからと考えられている⁴⁰⁾。

6) 抗モノクローナル抗体

標的分子に対する特異中和抗体を使用し原抗体反応により標的分子の機能阻害を計る薬剤。抗体の型によりヒト化型, キメラ化型, マウス型などがある。本邦でもHer2/neu(+)乳癌に対しヒト化抗

体: Trastuzumab(ハーセプチン[®])が, B細胞悪性リンパ腫に対し抗CD20キメラ化抗体: Rituximab(リツキサン[®])が承認された⁴¹⁾。また, 頭頸部腫瘍を含む多くの固形腫瘍で過剰発現が観察されるEGFR/ErbBに対するモノクローナル抗体Cetuximab/IMC-C225(Erbitux[®]): 抗EGFRキメラ化抗体が米国で本年, 転移性大腸癌に対し承認され, 頭頸部癌腫瘍についても現在第 Ⅲ相臨床試験が行われている⁴²⁾。米国では更に 抗VEGF抗体: Bevacizumab(Avastin[®])が直腸癌に, 抗CD20抗体: Tositumomabが非ホジキンリンパ腫に, 抗CD33抗体: gemtuzumab(Mylotarg[®])が急性骨髄性白血病に, 抗CD52抗体: Alemtuzumabが慢性リンパ性白血病, 抗Epithelial-CAM抗体: edrecolomab/17 1A(Panorex[®])が大腸癌に各々承認され臨床の場で使用が開始された。

その他にも表3に示すように多くの抗体が臨床試験に入っているが, 本邦では発生率の低い腫瘍に対する薬剤は, 臨床試験の申請も行われていないのが現状である。

7) その他の分子標的薬

シクロオキシゲナーゼ2(COX 2)は, 非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)の標的分子であり, アラキドン酸から各種プロスタグランジン/ロイコトリエン合成の始点に位置する。炎症や癌の部位では, COX 2の発現が上昇することが明らかになり分子標的の候補となっている。選択的阻害剤: rofecoxibやcelecoxibを他の化学療法薬との併用した臨床試験が行われている^{43, 44)}。COX 2は頭頸部扁平上皮癌でも上昇しており, 阻害剤が抗腫瘍効果を持つ可能性が試されている⁴⁵⁾。

また, 癌・悪性腫瘍細胞ではテロメラーゼ活性が上昇し, テロメアが短縮せず無限に細胞が分裂できる。このテロメラーゼを阻害する化合物も癌・悪性腫瘍に特異性の高い薬剤となりうるが, 現時点では, これに類する薬剤の開発は行われていない。

3. 遺伝子・核酸医薬品(genetic medicine)

遺伝子治療に用いられるベクターや核酸も標的分子を決め, その機能をコントロールする意味から広義の分子標的薬と考えられる。現在, 癌遺伝子治療はその導入手段, 導入する核酸の種類, ターゲット

とする遺伝子などにより非常に多岐に渡る臨床応用がすすめられており⁴⁶⁾, その全体像について述べる事は困難である。ここでは, 頭頸部腫瘍における現状と新規の比較的小さな合成DNA/RNAを用いた核酸医薬品について述べる。

1) 頭頸部腫瘍における遺伝子治療

再発頭頸部扁平上皮癌に対しアデノウイルスベクターへ正常p53癌抑制遺伝子を組み込んだAd5CMV-p53を用いた臨床試験が, 放射線治療やCDDPとの併用にて一定の評価を受けている⁴⁷⁾。しかし, IL 2を導入した臨床試験の結果は思わしいものではなかった⁴⁸⁾。HLA-B7 Antigenをリポフェクションにて導入する試みも行われている⁴⁹⁾。

2) 変異ウイルスによるp53欠損腫瘍の細胞死誘導

E1B欠損弱毒組み換えアデノウイルス: ONYX 015は, 異常型の癌抑制遺伝子p53を持つ腫瘍細胞のみを破壊する。このウイルスは, 正常p53を持つ細胞に感染してもp53により複製が阻止され増える事ができないが, 異常型p53を発現する腫瘍細胞では, 増殖し細胞を破壊する。頭頸部腫瘍で多くの臨床応用(17報中5報)の報告が有り現在第 Ⅲ相臨床試験を行っている⁵⁰⁾。

3) アンチセンス

アンチセンスとは, 目的遺伝子から転写されるmRNAに相補的なRNA/DNAの断片である。これが, 目的遺伝子のmRNAに相補的に結合し, リボゾームの翻訳開始部位への転位や読み取りが阻害され, 形成された二重鎖がRNaseHにより加水分解される事により目的遺伝子の発現抑制が起こると考えられている。天然型DNA(ホスホジエステル型)は, 血清や細胞内ヌクレアーゼによりすみやかに分解されるため, 通常薬剤として用いられるのは化学修飾を加えた合成核酸のアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(ODN)である。表2のように数々の遺伝子に対するアンチセンスの臨床応用が試されており, 頭頸部腫瘍に対してもEGFRに対するアンチセンスの使用が報告されている⁵¹⁾。

4) RNA interference(RNAi)

RNAiは, 1990年植物で初めて報告された現象で, 数百bpの二本鎖RNA(dsRNA)が細胞内で20mer前後の小さな二本鎖RNA(siRNA)に分解され, その配列特異的にmRNAの分解を引き起こし

遺伝子の転写後サイレンシングが起こる現象である。線虫やショウジョバエなどで小さなRNA(miRNA)が生理的な遺伝子発現を調節しており、外部からのdsRNAの導入による遺伝子発現の抑制が可能である^{52,53)}。しかし哺乳類では、インターフェロン応答により外部からのdsRNAの導入は困難であったが、2001年Tuschlのグループが21merで3'端に2塩基突出しているsiRNAでは、RNAiが効率良く起こる事を報告した⁵⁴⁾。しかも哺乳類でのRNAiの効果は、標的配列によって大きく左右される事が分かって来ており目的の遺伝子を効率良く抑制する至適な配列の選択が重要である。

RNAiは、生物学ではPCR法に比べられるような発見であり、簡易な遺伝子ノックアウトとしてわずか数年間で急速に普及してきている。siRNAによる抑制は大変特異性が高く、腫瘍に発現する変異遺伝子の変異部分に設計できれば、腫瘍細胞に大変選択性の高い抑制効果が得られる可能性がある。生体内での安定性や投与法の確立が問題となって、現時点では臨床応用は困難とされているが技術開発が盛んに行われており期待がかかる。

4. ポストゲノムシーケンス時代の癌化学療法における薬理ゲノミクスとオーダーメイド医療

多くの癌化学療法薬では生体からの薬物の消失は代謝過程によるが、薬物の代謝能には大きな個人差があり薬効や副作用の個人差となる。薬効や副作用の個人差が代謝過程に関わる酵素の遺伝子タイプの違いによるだろうということは、古くから予測されてきたが、2001年初頭にヒトゲノムの95%が解読されたことにより、このゲノム情報・遺伝子解析技術を臨床に応用し個々の患者の遺伝子情報を基に個人に最適化された医療(オーダーメイド医療)を現実化する薬理ゲノミクス(pharmacogenomics)のコンセプトが登場した⁵⁴⁾。すなわち、ヒトゲノムは0.1%が、個人間で異なる(ヒトゲノム約30億塩基対と推定されるので約300万)といわれている。この遺伝子変異のうち病気を引き起こすものは突然変異(mutation)であるが、それ以外の多型(polymorphism)と呼ばれる変異の存在が特定の疾患に対する感受性、薬物・環境因子の度に対する反応性(効

果、副作用発現、代謝)の差に関与するとされる。変異のうちで大多数を占めるのは、1塩基の置換・挿入・欠損したSNP(single nucleotide polymorphism)である。得られた個人の全ゲノムのSNPs地図を臨床情報(発現型式)と比較することにより、いわゆる「体質」と呼ばれていたものが予測可能となると考えられている。SNPsは人種等で大きく異なっており、日本人には日本人のSNPs地図が必要となる。現在、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターを中心にした『オーダーメイド医療実現化プロジェクト』『ミレニアムプロジェクト』⁵⁶⁾が、平成15年度から19年度までの5年間で約200億円を投じ、約30万人のDNAおよび血清試料のデータ収集を目指している。この膨大なデータを元に、現在は発生部位と光学顕微鏡的病理所見に基づいて決定されている化学療法の選択を、各個人のゲノム解析により薬物代謝酵素の活性を推定し、有効で副作用の軽度な至適投与量を決めたり、耐性獲得機構の解析から有効な抗癌剤を選択したりするオーダーメイド治療による癌化学療法の可能性をめざしている。

いくつかの化学療法剤に対する代謝酵素の多型性と表現形の関係が研究されており⁵⁵⁾6-メルカプトプリン(6MP)の活性型6-Thioguaninenucleotide(6TGN)を代謝して解毒するThiopurinemethyltransferase(TPMT)の活性変化とSNPの関係が調べられ、小児白血病患者への6MP投与量決定に応用されている。また、頭頸部腫瘍の化学療法にも多用される5-FUの効果/副作用とジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)の活性についての研究が見られるほか、塩酸イリノテカンの活性化型SN38の解毒代謝酵素であるUDP-グルクロノシル転換酵素(UGT)の変異と毒性の関係が調べられている⁵⁷⁾。さらに多くの抗悪性腫瘍薬を代謝するチトクロムp450のサブタイプCYP3A4や薬剤耐性に関与するABCトランスポーターの多型性についても報告がされている⁵⁸⁾。

オーダーメイド化学療法では、このような患者個人のいわゆる“体質”を明らかにすると共に、悪性腫瘍の個性をより詳細に明らかにする事が求められる。この試みには、数千の遺伝子の発現を網羅的に調べられるDNAマイクロアレイが用いられて来ている⁵⁹⁾。DNAマイクロアレイによる網羅的発現検

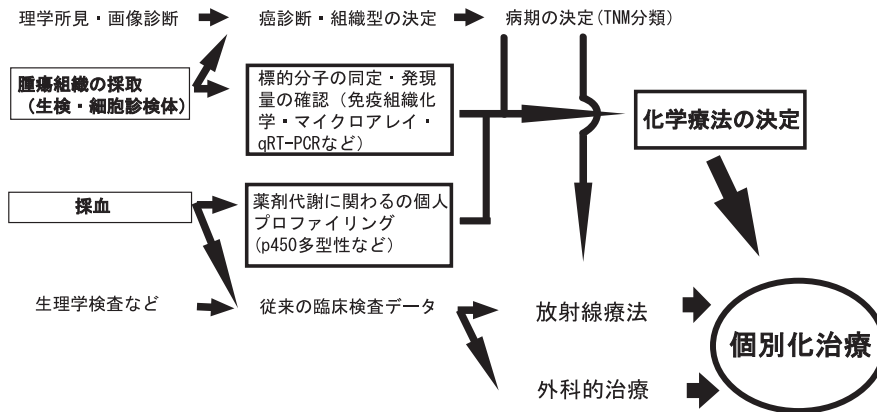


図2 個別化(オーダーメイド)癌治療の流れ

索の最初の具体的な疾病へのインパクトといわれるのが、Alizadeh らが行った慢性巨細胞性B細胞リンパ腫(DLBCL)での報告である⁶⁰⁾。様々な病理所見と予後を持つDLBCL患者を遺伝子プロファイルにて2つに亜分類し、治療に対する感受性・予後と関係づけた。また、先にあげたミレニアムプロジェクトの一部としてイマニチブ⁶¹⁾とゲフィチニブ⁶²⁾の臨床効果を予測できる遺伝子群の同定が行われている。このような試みは他の多くの腫瘍でも報告されており、頭頸部腫瘍に対してもDNAマイクロアレイの使用の報告は数多く見られるようになり、予後⁶³⁾や放射線治療の感受性⁶⁴⁾について genotype の違いも報告されている。

近い将来、癌・悪性腫瘍の薬剤感受性やその治療薬の効果/副作用の発現が臨床の場ですみやかに解析可能となり、いままでの経験による『診立て』や『さじ加減』による治療法の決定に変わり evidence based medicine(EBM)に基づく過不足のない悪性腫瘍のオーダーメイド治療(図2)が行われれば、治療成績/生存率/QOLの向上に繋がると考えられる。特に、分子標的薬の使用には、その標的分子が腫瘍で活性化されている事が前提であり、症例の選択にオーダーメイド医療のコンセプトは必須である。すでに本邦でも、イマニチブおよびゲフィチニブの有効性・副作用予測についての遺伝子診断・相談外来が開設されている⁶⁵⁾。

おわりに

現時点では、癌・悪性腫瘍化学療法を単独で用い

る事は一部の造血器系腫瘍を除き、悪性腫瘍の根治的治療に対して治療の第一選択とはなっていない。頭頸部を含む多くの固形腫瘍では、すべての治療に先行させる neo-adjuvant 化学療法(NAC)、あるいは放射線治療と同時に併用する放射線併用療法、さらに再発防止の為に一次治療後の維持化学療法または延命の為に姑息的化学療法が主体となる。新しく開発された分子標的薬であっても、現在のところ単独で腫瘍の消失を得る事は稀であり、多剤との併用、放射線治療との併用が推奨されている。近い将来 SNPs の検索や腫瘍の遺伝子プロファイルにより、個々の患者で最適な化学療法/放射線治療/手術の組み合わせが治療成績とQOLの向上に繋がるように期待したい。

参考文献

- 1) National Cancer Institute: Lip and Oral Cavity Cancer (PDQ®): Treatment, Health professional version, Aug 3 2004.
<http://www.nci.nih.gov/templates/doc.aspx?viewid=39627c53164d4caeae9dd7025f4db4ed&version=1>
- 2) 有吉 寛: 新抗癌剤; チュプリン結合薬. CURRENT THERARY, 17: 1853~1859, 1999.
- 3) 佐々木康綱: 新抗癌剤; トポイソメラーゼ阻害薬. CURRENT THERARY, 17: 1861~1865, 1999.
- 4) 相羽恵介: 新抗癌剤; 代謝拮抗物質. CURRENT THERARY, 17: 1842~1852, 1999.
- 5) 佃 守: 最新の癌化学療法: 各論 頭頸部腫瘍. 化学療法の領域, 19(S1), 216~223, 2003.
- 6) Catimel, G., Verweij, J., Mattijssen, V., Hanauske, A., Piccart, M., Wanders, J., Franklin, H., Le Bail, N., Clavel, M., and Kaye, S. B.: Docetaxel(Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol, 5: 533~537,

- 1994 .
- 7) 犬山征夫, 形浦昭克, 戸川 清, 西條 茂, 佐竹文透介, 竹生田勝次, 今野昭義, 海老原 敏, 佐々木康綱, 木田亮紀, 神崎 仁, 市川銀一郎, 甲能直幸, 森山 寛, 鎌田信悦, 三宅浩郷, 坂井 真, 堀内正敏, 久保田 彰, 佃守, 松浦秀博, 馬場駿吉, 斎藤 等, 松永 喬 村上 泰, 安田範夫, 中井義明, 吉野邦俊, 天津睦郎, 夜陣紘治, 小宮山荘太郎, 平野 実, 富田吉信, 茂木五郎, 田口鐵男: 進行・再発頭頸部癌に対する RP5697(Docetaxel)の後期第 相臨床試験: 他施設共同研究 . 癌と化学療法, 26 : 107 ~ 116 , 1999 .
- 8) Schoffski, P., Catimel, G., Planting, A. S., Droz, J. P., Verweij, J., Schrijvers, D., Gras, L., Schrijvers, A., Wanders, J., and Hanauske, A. R.: Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase study of the EORTC Early Clinical Studies Group. *Ann Oncol*, 10 : 119 ~ 122 , 1999 .
- 9) Janinis, J., Papadakou, M., Panagos, G., Panousaki, A., Georgoulas, V., Hatzidaki, D., Lefantzis, D., and Dokianakis, G.: Sequential chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with locally advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol*, 24 : 227 ~ 231 , 2001 .
- 10) Fujii, M., Tsukuda, M., Satake, B., Kubota, A., Kida, A., Kohno, N., Okami, K., and Inuyama, Y.: Phase / trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Clin Oncol*, 9 : 107 ~ 112 , 2004 .
- 11) Smith, R. E., Thornton, D. E., and Allen, J.: A phase trial of paclitaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck with correlative laboratory studies. *Semin Oncol*, 22 : 41 ~ 46 , 1995 .
- 12) Hitt, R., Hornedo, J., Colomer, R., Mendiola, C., Branderiz, A., Sevilla, E., Alvarez-Vicent, J., and Cortes-Funes, H.: A phase / study of paclitaxel plus cisplatin as first-line therapy for head and neck cancers : preliminary results. *Semin Oncol*, 22 : 50 ~ 54 , 1995 .
- 13) Hitt, R., Jimeno, A., Millan, J. M., Castellano, D., and Cortes-Funes, H.: Phase trial of dose-dense paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin with filgrastim support in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 101 : 768 ~ 775 , 2004 .
- 14) Taxol(Paclitaxel) injection prescribing information. Bristol-MyersSquibb Company. Princeton, NJ, December 1996 .
- 15) 犬山征夫, 木田亮紀, 佃 守, 甲能直幸, 佐竹文介: 進行・再発頭頸部癌に対する S 1の後期第 相臨床試験 . 癌と化学療法, 28 : 1381 ~ 1390 , 2001 .
- 16) Dan, S., Naito, M., Tsuruo, T.: Selective induction of apoptosis in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia cells by an inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, CGP 57148. *Cell Death Differ*, 5 : 710 ~ 715 , 1998 .
- 17) DeMatteo, R. P.: GIST of targeted cancer therapy: a tumor(gastrointestinal stromal tumor) a mutated gene(c-kit) and a molecular inhibitor(STI571) *Ann Surg Oncol*, 9 : 831 ~ 839 , 2002 .
- 18) O-charoenrat, P., Rhys-Evans, P. H., Modjtahedi, H., and Eccles, S. A.: The role of c-erbB receptors and ligands in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral oncology*, 38 : 627 ~ 640 , 2002 .
- 19) Shintani, S., Li, C., Mihara, M., Yano, J., Terakado, N., Nakashiro, K., and Hamakawa, H.: Gefitinib(Iressa ; ZD 1839) an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, up-regulates p 27 KIP 1 and induces G 1 arrest in oral squamous cell carcinoma cell lines. *Oral oncology*, 40 : 43 ~ 51 , 2004 .
- 20) Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F. J., Lindeman, N., Boggon, T. J., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, M. J., Sellers, W. R., Johnson, B. E., and Meyerson, M.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304 : 1497 ~ 1500 , 2004 .
- 21) Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavata, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Harris, P. L., Haserlat, S. M., Supko, J. G., Haluska, F. G., Louis, D. N., Christiani, D. C., Settleman, J., and Haber, D. A.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350 : 2129 ~ 2139 , 2004 .
- 22) 肺癌治療ネット: イレッサ(ゲフィニブ)のその後, July2004, <http://www.akiba.gr.jp/tcp/iressa2004.7.htm>
- 23) Khalil, M. Y., Grandis, J. R., and Shin, D. M.: Targeting epidermal growth factor receptor: novel therapeutics in the management of cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 3 : 367 ~ 380 , 2003 .
- 24) 小野真弓, 桑野信彦: 特集 がんの浸潤と転移; 基礎: 浸潤・転移のプロセスに関わる因子; がん組織における血管新生の意義 . 最新医学, 55 : 1902 ~ 1908 , 2000 .
- 25) 小野真弓, 桑野信彦: 癌治療の最前線に迫る! 第 2 章 癌治療の分子標的; 3 . 分子標的としての腫瘍血管新生 . 実験医学, 19(増刊): 2538 ~ 2543 , 2001 .
- 26) O Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Cao, Y., Moses, M., Lane, W. S., Sage, E. H., and Folkman, J.: Angiostatin: a circulating endothelial cell inhibitor that suppresses angiogenesis and tumor growth. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 59 : 471 ~ 482 , 1994 .
- 27) O Reilly, M. S., Holmgren, L., Chen, C., and Folkman, J.: Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med*, 2 : 689 ~ 692 , 1996 .
- 28) Cao, Y., O Reilly, M. S., Marshall, B., Flynn, E., Ji, R. W., and Folkman, J.: Expression of angiostatin cDNA in a murine fibrosarcoma suppresses primary tumor growth and produces long-term dormancy of metastases. *J Clin Invest*, 101 : 1055 ~ 1063 , 1998 .
- 29) Veitonmaki, N., Cao, R., Wu, L. H., Moser, T. L., Li, B., Pizzo, S. V., Zhivotovsky, B., and Cao, Y.: Endothelial cell surface ATP synthase-triggered caspase-apoptotic pathway is essential for k 1-5-induced antiangiogenesis. *Cancer Res*, 64 : 3679 ~ 3686 , 2004 .
- 30) O Reilly, M. S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasios, G., Lane, W. S., Flynn, E., Birkhead, J. R., Olsen, B. R., and Folkman, J.: Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88 : 277 ~ 285 , 1997 .
- 31) Thomas, J. P., Arzoomanian, R. Z., Alberti, D., Marnoch, R., Lee, F., Friedl, A., Tutsch, K., Dresen, A., Geiger, P., Pluda, J., Fogler, W., Schiller, J. H., and Wilding, G.: Phase pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 21 : 223 ~ 231 , 2003 .
- 32) Figg, W. D., Dahut, W., Duray, P., Hamilton, M., Tompkins, A., Steinberg, S. M., Jones, E., Premkumar, A., Line-

- han, W. M., Floeter, M. K., Chen, C. C., Dixon, S., Kohler, D. R., Kruger, E. A., Gubish, E., Pluda, J. M., and Reed, E.: A randomized phase trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 7 : 1888 ~ 1893, 2001 .
- 33) Singhal, S. and Mehta, J.: Novel therapies in multiple myeloma. *Int J Hematol*, 77 : 226 ~ 231, 2003 .
- 34) Ko, Y. J., Small, E. J., Kabbinnavar, F., Chachoua, A., Taneja, S., Reese, D., DePaoli, A., Hannah, A., Balk, S. P., and Bubley, G. J.: A multi-institutional phase II study of SU 101, a platelet-derived growth factor receptor inhibitor, for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 7 : 800 ~ 805, 2001 .
- 35) 伊藤和幸, 明渡 均: 抗転移薬, 抗浸潤薬の分子標的. *Molecular Medicine*, 35 : 1350 ~ 1356, 1998 .
- 36) Wall, L., Talbot, D. C., Bradbury, P., Jodrell, D. I.: A phase I and pharmacological study of the matrix metalloproteinase inhibitor BB-3644 in patients with solid tumours. *Br J Cancer*, 90 : 800 ~ 804, 2004 .
- 37) Yang, Z., Faustino, P. J., Andrews, P. A., Monastera, R., Rasmussen, A. A., Ellison, C. D., and Cullen, K. J.: Decreased cisplatin/DNA adduct formation is associated with cisplatin resistance in human head and neck cancer cell lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 46 : 255 ~ 262, 2000 .
- 38) Awasthi, S., Sharma, R., Singhal, S. S., Herzog, N. K., Chaubey, M., and Awasthi, Y. C.: Modulation of cisplatin cytotoxicity by sulphasalazine. *Br J Cancer*, 70 : 190 ~ 194, 1994 .
- 39) O'Dwyer, P. J., LaCreta, F., Nash, S., Tinsley, P. W., Schilder, R., Clapper, M. L., Tew, K. D., Panting, L., Litwin, S., Comis, R. L., and et al.: Phase I study of thiotepa in combination with the glutathione transferase inhibitor ethacrynic acid. *Cancer Res*, 51 : 6059 ~ 6065, 1991 .
- 40) 本間良夫: 特集 癌の分子標的治療 - 新しい癌化学療法の戦略; 分化誘導療法. *Molecular Medicine*, 35 : 1366 ~ 1373, 1998 .
- 41) 小椋美知則: 分子標的薬の臨床. *化学療法の領域*, 19 : 23 ~ 40, 2003 .
- 42) Raben, D., Bianco, C., Helfrich, B., Weng, E., Ciardiello, F., and Harari, P.: Interference with EGFR signaling: paradigm for improving radiation response in cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2 : 461 ~ 471, 2002 .
- 43) Fenwick, S. W., Toogood, G. J., Lodge, J. P., and Hull, M. A.: The effect of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib on human colorectal cancer liver metastases. *Gastroenterology*, 125 : 716 ~ 729, 2003 .
- 44) Natale, R. B.: Irinotecan, cisplatin/carboplatin, and COX-2 inhibition in small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)*, 17 : 22 ~ 26, 2003 .
- 45) Chan, G., Boyle, J. O., Yang, E. K., Zhang, F., Sacks, P. G., Shah, J. P., Edelstein, D., Soslow, R. A., Koki, A. T., Werner, B. M., Masferrer, J. L., and Dannenberg, A. J.: Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res*, 59 : 991 ~ 994, 1999 .
- 46) 谷 憲三郎: 特集 遺伝子治療; 難治性疾患への最新戦略; 癌遺伝子治療研究の最前線. *実験医学*, 17 : 2254 ~ 2259, 1999 .
- 47) Clayman, G. L., Frank, D. K., Bruso, P. A., and Goepfert, H.: Adenovirus-mediated Wild-Type p 53 Gene Transfer as a Surgical Adjuvant in Advanced Head and Neck Cancers. *Clinical Cancer Res*, 5 : 1715 ~ 1722, 1999 .
- 48) Wollenberg, B., Kastenbauer, M., Mundl, H., Schaumberg, J., Mayer, A., Andratschke, M., Lang, S., Pauli, C., Zeidler, R., Ihrler, S., Lohrs, Naujoks, K., and Rollston, R.: Gene therapy-phase I trial for primary untreated head and neck squamous cell cancer (HNSCC) UICC stage - with a single intratumoral injection of hIL-2 plasmids formulated in DOTMA/Chol. *Hum Gene Ther*, 10 : 141 ~ 147, 1999 .
- 49) Gleich, L. L., Gluckman, J. L., Nemunaitis, J., Suen, J. Y., Hanna, E., Wolf, G. T., Coltrera, M. D., Villaret, D. B., Wagman, L., Castro, D., Gapany, M., Carroll, W., Gillespie, D., and Selk, L. M.: Clinical experience with HLA-B7 plasmid DNA/lipid complex in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 127 : 775 ~ 779, 2001 .
- 50) Nemunaitis, J., Ganly, I., Khuri, F., Arseneau, J., Kuhn, J., McCarty, T., Landers, S., Maples, P., Romel, L., Randlev, B., Reid, T., Kaye, S., and Kirn, D.: Selective replication and oncolysis in p 53 mutant tumors with ONYX-015, an E1 B-55 kD gene-deleted adenovirus, in patients with advanced head and neck cancer: a phase trial. *Cancer Res*, 60 : 6359 ~ 6366, 2000 .
- 51) Zeng, Q., Kanter, P. M., Dhir, R., Gooding, W. E., Huang, L., and Grandis, J. R.: Lack of toxicity of EGFR antisense gene therapy. *J Exp Ther Oncol*, 2 : 174 ~ 186, 2002 .
- 52) Guo, S., Kempfues, K. J.: par-1, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr kinase that is asymmetrically distributed. *Cell*, 81 : 611 ~ 620, 1995 .
- 53) Tuschl, T., Zamore, P. D., Lehmann, R., Bartel, D. P., Sharp, P. A.: Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA in vitro. *Genes Dev*, 13 : 3191 ~ 3197, 1999 .
- 54) Elbashir, S. M., Lendeckel, W., Tuschl, T.: RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev*, 15 : 188 ~ 200, 2001 .
- 55) 向井博文, 南 博信: がん化学療法の Pharmacogenomics. *化学療法の領域*, 19 : 72 ~ 77, 2003 .
- 56) オーダーメイド医療実現化プロジェクト: <http://www.biobankjp.org/>
- 57) 千葉 寛, 細川正清: 癌治療の最前線に迫る! 第1章 ゲノム科学からのアプローチ; 2. 薬理ゲノミクスと抗癌剤. *実験医学*, 19(増刊): 2507 ~ 2512, 2001 .
- 58) 秋田英万, 鈴木洋史, 杉山雄一: トランスポーターの遺伝子多型. *遺伝子医学*, 5 : 32 ~ 40, 2001 .
- 59) 油谷浩幸: 癌治療の最前線に迫る! 第1章 ゲノム科学からのアプローチ; 4. マイクロアレイの癌治療への応用. *実験医学*, 19(増刊): 2518 ~ 2524, 2001 .
- 60) Alizadeh, A. A., Eisen, M. B., Davis, R. E., Ma, C., Losos, I. S., Rosenwald, A., Boldrick, J. C., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, J. I., Yang, L., Marti, G. E., Moore, T., Hudson, J., Jr., Lu, L., Lewis, D. B., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, W. C., Greiner, T. C., Weisenburger, D. D., Armitage, J. O., Warnke, R., Levy, R., Wilson, W., Grever, M. R., Byrd, J. C., Botstein, D., Brown, P. O., and Staudt, L. M.: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403 : 503 ~ 511, 2000 .
- 61) Kaneta, Y., Kagami, Y., Katagiri, T., Tsunoda, T., Jinai, I., Taguchi, H., Hirai, H., Ohnishi, K., Ueda, T., Emi, N.,

- Tomida, A., Tsuruo, T., Nakamura, Y., and Ohno, R.: Prediction of sensitivity to STI 571 among chronic myeloid leukemia patients by genome-wide cDNA microarray analysis. *Jpn J Cancer Res*, 93 : 849 ~ 856 , 2002 .
- 62) Zembutsu, H., Ohnishi, Y., Daigo, Y., Katagiri, T., Kikuchi, T., Kakiuchi, S., Nishime, C., Hirata, K., and Nakamura, Y.: Gene-expression profiles of human tumor xenografts in nude mice treated orally with the EGFR tyrosine kinase inhibitor ZD 1839. *Int J Oncol*, 23 : 29 ~ 39 , 2003 .
- 63) Belbin, T. J., Singh, B., Barber, I., Socci, N., Wenig, B., Smith, R., Prystowsky, M. B., and Childs, G.: Molecular Classification of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using cDNA Microarrays. *Cancer Res.*, 62 : 1184 ~ 1190 , 2001 .
- 64) Hanna, E., Shrieve, D. C., Ratanatharathorn, V., Xia, X., Breau, R., Suen, J., and Li, S.: A Novel Alternative Approach for Prediction of Radiation Response of Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck. *Cancer Res.*, 61 : 2376 ~ 2380 , 2001 .
- 65) 東京大学医科学研究所附属病院 遺伝カウンセリング外来, Sept 1 st 2004 , [http : //157.82.98.20/imswww/hospital/others/apgn/counseling.htm](http://157.82.98.20/imswww/hospital/others/apgn/counseling.htm)
- 66) 中野修治：特集 癌の分子標的治療；新しい癌化学療法の戦略 . *Molecular Medicine* , 35 : 1307 ~ 1313 , 1998 .
- 67) 珠玖 洋：特集 21世紀の先端医療；抗体療法の実際と可能性 . *実験医学* , 20 : 841 ~ 845 2002 .
-