

第 395 回東北医学会例会シンポジウム

日 時：平成 29 年 11 月 17 日（金） 午後 4 時 00 分～

場 所：長陵会館 記念ホール（仙台市青葉区広瀬町 3-34）

テーマ：『頭頸部がん治療の新しい展開』

【講演 1】

『がん薬物療法の進歩と課題 — 頭頸部がんを中心に —』

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野 教授 石岡千加史

【講演 2】

『頭頸部癌における最新の手術治療 ～低侵襲と機能温存～』

宮城県立がんセンター 頭頸部外科 医療局長 松浦 一登

【講演 3】

『ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）と中咽頭癌』

横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 折館 伸彦

【講演 4】

『頭頸部がん領域における核酸医薬治療の可能性』

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学研究室 教授 田原 栄俊

がん薬物療法の進歩と課題—頭頸部がんを中心に—

Progress and issue of the anti-cancer therapy for head and neck cancer

石 岡 千 加 史

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

東北大学病院 腫瘍内科

要 旨

頭頸部がんには種々の部位に種々の組織型の悪性腫瘍が発症するが、このうち頻度が高いのは口腔、咽頭および喉頭に発生する扁平上皮癌(頭頸部扁平上皮癌)である。その60%は初診時に進行期に発見され、予後不良である。多くの患者に対して手術、放射線治療および薬物療法を併用する集学的治療が行われるが、長年、局所制御、再発抑制、生命予後の点で十分な治療成績の向上が認められず、治療による臓器機能障害や急性および晩期毒性の課題が大きいため新しい治療法の開発が求められてきた。最近、がん分子標的治療薬セツキシマブとニボルマブが導入され、局所進行頭頸部扁平上皮癌および再発または転移頭頸部扁平上皮癌の生存期間の延長に寄与するようになった。これらの薬剤が投与された患者にはしばしば従来の化学療法薬とは異なる多様な有害事象が合併するため、臓器横断的診療科かつ多職種チームを医療機関内や地域内に構築する必要がある。

1. はじめに

1997年のリツキシマブを皮切りに2017年7月現在、80種類のがん分子標的治療薬が上市され、そのうち50数種類は日本でも日常診療に使用されるようになった。この間、がん分子標的治療薬の進行癌における生存期間の延長への寄与度は着実に高まっている。大腸癌を例に取れば、臨床第III相試験の成績は、2000年の切除不能進行・再発大腸癌の全生存期間の中央値は約14か月であったが、2013年には30か月に迫る成績が得られるようになった。また、最近の我々のインターグループ研究(TRICOLORE試験)では無増悪生存期間の中央値が14か月を越え全生存期間の中央値が34か月を越える時代を迎えるようになった¹⁾。2000年から2010年に米国FDAで承認された

18種類、30適応の新規抗がん薬を含む試験治療と標準治療の比較において、全生存期間と無増悪生存期間のハザード比を見ると、従来の化学療法薬に比し分子標的治療薬の有効性が高く、とりわけバイオマーカーで治療対象を選択した試験においては分子標的治療薬の薬効がより顕著に見られた²⁾(表1)。現在、コンパニオン診断薬と新規抗がん薬の同時開発が内外の規制当局から推奨されている。また、最近では標的分子が多様化してDNA修復(オラパリブなどのPARP1阻害薬)、細胞周期(バルボシクリブなどのCDK4/6阻害薬)や免疫チェックポイント機構を標的とするがん分子標的治療薬(ニボルマブなど抗PD-1抗体薬ほか)が成功を収めている。ここでは頭頸部癌(とくに扁平上皮癌)の薬物療法について最新の知見を中心に概説するが、日常診療でがん薬物療法を含む治療を行う際は、内外の最新の頭頸部癌診療ガイドラインを参照されたい³⁻⁵⁾。

2. 頭頸部がんのがん薬物療法 (特に扁平上皮癌 SCC)

頭頸部がんには口唇・口腔、鼻腔・副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、大唾液腺、甲状腺、上気道消化管の悪性黒色腫など、種々の部位に種々の組織型の悪性腫瘍が発症するが、このうち頻度が高い口腔、咽頭および喉頭の悪性腫瘍の90%以上は扁平上皮癌(頭頸部扁平上皮癌 SCCHN)である。全体の80%に喫煙と飲酒関連し、喫煙は全部位に関連性が高いが、飲酒は中・下咽頭、喉頭、HPVは口腔、中咽頭、EBVは上咽頭に関連が深い。SCCHNの60%は初診時に臨床病期III期またはIV期で発見される。比較的早期(IまたはII期)の治療は手術または放射線治療(RT)単独が標準的治療であるが、III期またはIV期の場合の治療は部位、局所進行度や遠隔転移の有無により手術、RTおよびがん薬物療法による集学的治療が実施

表 1. 無作為比較試験における新規抗がん剤の作用機序別臨床効果 (文献 2 をもとに作成)

試験薬の種類*	無増悪生存期間			全生存期間		
	試験数	ハザード比	95% 信頼区間	試験数	ハザード比	95% 信頼区間
クラス A	7	0.42	0.36-0.49	6	0.69	0.59-0.81
クラス B	14	0.57	0.51-0.64	14	0.78	0.73-0.83
クラス C	10	0.75	0.66-0.85	12	0.84	0.78-0.90
計	31	0.57	0.42-0.77	32	0.79	0.72-0.85

* クラス A: 分子標的治療薬 (バイオマーカーによる患者選択あり)

クラス B: 分子標的治療薬 (バイオマーカーによる患者選択なし)

クラス C: 化学療法薬

される。このように SCCHN においては治療の主体は手術療法と RT であり薬物療法の目的と意義は、(1) 局所進行例に対して RT と併用し治療や再発予防または臓器温存を目的とすること、(2) 化学療法単独では導入化学療法として喉頭温存を目的とすること、(3) 再発・転移例に対しては化学療法単独で延命・症状緩和などを目的とすること、である。なお、上咽頭癌以外では補助化学療法としての化学療法単独のエビデンスは確立していない。頭頸部がんの薬物療法に用いられる標準的抗悪性腫瘍薬は、シスプラチン (CDDP)、カルボプラチン (CBDCA)、ドセタキセル (DTX)、パクリタキセル (PTX)、フルオロウラシル (5-FU)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合薬 (S-1)、抗 EGFR 抗体セツキシマブ、抗 PD-1 抗体ニボルマブである。

3. 局所進行頭頸部扁平上皮癌 LA SCCHN

これまで長年の間、III 期または IV 期の局所進行 (LA) SCCHN の標準治療は全身化学療法 (CDDP または CBDCA +/- 5-FU 持続投与) と RT の同時併用化学放射線療法 (CRT) 療法であった。根治切除不能な LA SCCHN に対して RT を行う場合に、化学療法を同時併用することは生存率の向上に寄与することが明らかであり⁶⁾、CRT は根治切除不能な LA SCCHN の標準的治療である。一方、切除可能な LA SCCHN に対して RT を行う場合に、化学療法を併用することは喉頭温存率の向上に寄与することが示されており⁷⁾、CRT は根治切除可能な LA SCCHN (中・下咽頭と喉頭) で臓器温存の希望がある場合の標準的治療である。CRT で併用する化学療法薬は、切除不能例⁸⁾、

周術期例^{9,10)} いずれの場合も CDDP 100 mg/m² 単剤の 3 週毎投与が標準である。しかし、毒性が強く、骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢や口内炎、腎障害、聴力障害など一定頻度で認められるので注意が必要である。また、治療関連死も少なくない。IV 期を対象とした 5 つの臨床第 II 相試験の後ろ向き解析によると、治療関連死は 15% であったとの報告がある¹¹⁾。また、特に咽頭・喉頭癌の局所進行例の場合は、晩期毒性として咽頭・喉頭機能障害や唾液腺障害などが問題となる¹²⁾。このため、進行頭頸部癌に対して強度変調放射線治療を適応することにより晩期唾液腺障害は軽減することが知られている¹³⁾。

RT に対する優越性が第 III 相試験で検証されている他の CRT として CBDCA+5-FU 併用放射線治療 (GORTEC 試験) がある¹⁴⁾。この場合、CBDCA は 70 mg/m²、5-FU は 600 mg/m² 1~4 日目で 3 週 1 サイクルのレジメンである。高齢者などシスプラチンが使用しにくいハイリスク例が適応になると考えられる。

LA SCCHN に導入された唯一の分子標的治療薬は抗 EGFR 抗体薬セツキシマブである。III 期または IV 期の局所進行中・下咽頭または喉頭癌で Performance Status (PS) 良好 (Karnofsky PS 60 以上) の初回治療 424 例を対象にしたセツキシマブ併用 RT 群 (試験群) と RT 単独群 (対照群) の臨床第 III 相無作為比較試験 (通称 Bonner 試験) が実施され¹⁵⁾、主要評価項目の局所制御と全生存期間はともにセツキシマブ併用群が優れていた (表 2)。セツキシマブ + RT と、これまでの LA SCCHN の標準治療である化学療法と RT の同時併用 CRT (CDDP+または CBDCA+5-FU) を比較する臨床第 III 相試験の報告はないが、データは全生存期間のハザード比は同等、5 年生存率は同等以

上の数値である。また、有害事象は皮膚毒性とインフュージョン・リアクションが特徴的だが、CDDP 併用 RT と比べ毒性は少ない。さらに、セツキシマブ併用群は RT 単独群と比べて照射後 1 年間の経管栄養必要度に差がないこと、フォローアップデータによれば、晩期毒性として皮膚障害に有意差あるが口内炎と嚥下障害には差がないこと¹⁶⁾が確認されている。このため、腎毒性やアレルギーのため CDDP や CBDCA などの白金製剤 (CDDP や CBDCA) が禁忌の LA SCCHN 症例に有用な治療法と位置づけられる。

その後、セツキシマブ併用標準 CRT (CDDP+RT) と標準 CRT の比較試験 (RTOG 0522) が行われた。中間評価ではセツキシマブ併用標準 CRT は毒性強いが生存期間への寄与が全くなく、標準治療とはならないと予測されている¹⁷⁾。

導入化学療法 (induction chemotherapy; ICT) は LA SCCHN 症例にしばしば試みられてきた。ICT は RT あるいは CRT などの根治治療の前に行う化学療法を指し、その目的は、LA SCCHN の切除可能例に対する喉頭温存と切除不能例に対する生存率向上の 2 つに大別される。切除不能 LA SCCHN において、ICT の標準的レジメンであった CDDP+5-FU (PF) 療法と DTX+CDDP+5-FU (TPF) 療法との比較試験にて、いずれも TPF 療法は PF 療法に比較して生存で有意に優れていることが示された。しかし、これらの試験はいずれも ICT のレジメン間での比較試験で、現在の III 期または IV 期の LA SCCHN に対する標準治療である CRT との比較ではない。そこで、CRT に ICT を加える意義を検証する比較試験が実施され、これまでに 3 試験 (DeCIDE 試験, PARADIGM 試験, NCT00261703 試験) の結果が報告されているが¹⁸⁻²⁰⁾、いずれも有効性は示せていない。一方、LA SCCHN のうち喉頭全摘が適応となる切除可能咽頭癌・下咽頭癌に対する喉頭温存目的の ICT は CRT と同様有用

であり推奨されている。このように、導入化学療法はあくまでオプションであり、生存期間の改善は望めない。しかし、喉頭温存に関する有効性は確立しており、特定の患者を選択すれば有用な可能性がある。現時点では TPF 療法が標準であるが、高度な有害事象に注意 (治療関連死~5%) が必要であり、今後、新しいレジメン開発が必要である。

4. 再発または転移頭頸部扁平上皮癌 R/M SCCHN

診断時から転移を有する例 (約 10%)、局所進行例からの局所再発例 (50~60%) と遠隔転移再発例 (20~30%) がある。予後因子として、体重減少, PS, 原発巣部位, 腫瘍の分化度, RT 歴, HPV ステータスが上げられる。セツキシマブ導入以前の R/M SCCHN に対する 1 次治療は、複数の比較試験の結果 CDDP+5-FU が標準治療とされてきたが、全生存期間の中央値は 6~9 か月であった²¹⁻²⁴⁾。その後、分子標的治療薬が導入され改善している。化学療法歴のない R/M SCCHN に対する 1 次治療として、セツキシマブ+標準化学療法 (CDDP 100 mg/m²+5-FU 1,000 mg/m² 第 1~4 日持続静注または CBDCA AUC 5+5-FU) と標準化学療法を比較した臨床第 III 相試験 (EXTREAM 試験) で主要評価項目の全生存期間が併用群で有意に延長し、ようやく 10 か月を越えるようになった (表 2)²⁵⁾。また、副次評価項目の無増悪生存期間も併用群で有意に延長した。この結果、セツキシマブ併用化学療法 (CDDP+または CBDCA+5-FU) は R/M SCCHN に対する標準的 1 次治療法として位置づけられ、各種ガイドラインでも強く推奨されている³⁻⁵⁾。しかし、この試験のサブグループ解析では、65 歳以上, PS 80% 未満, CBDCA 群, 下咽頭癌や喉頭癌, 低分化型では有意ではなかったことは日常診療での使用の際に注意が

表 2. 頭頸部扁平上皮癌へのがん分子標的治療薬を導入した臨床第 III 相試験

試験名	対象	試験群	対照群	主要評価項目	期間 (月)	ハザード比 (95% 信頼区間)	p 値	文献
Bonner 試験	局所進行頭頸部扁平上皮癌 (中・下咽頭, 喉頭), 初回治療	セツキシマブ+放射線照射	放射線照射単独	全生存期間	49.0 vs. 29.3	0.74 (0.57-0.97)	0.03	14
EXTREAM 試験	再発または転移頭頸部扁平上皮癌, 初回治療	セツキシマブ+ CDDP または CBDCA+5-FU	CDDP または CBDCA+5-FU	全生存期間	10.1 vs. 7.4	0.80 (0.64-0.99)	0.04	24
CheckMate 141 試験	再発または転移頭頸部扁平上皮癌, 白金製剤投与後耐性例	ニボルマブ	MTX, DTX またはセツキシマブ (主治医選択)	全生存期間	7.5 vs. 5.1	0.70 (0.51-0.96)	0.01	25

必要である。R/M SCCHN に対するセツキシマブ併用の他のレジメンとして、臨床第 II 相試験で有用性が期待されるセツキシマブ+パクリタキセル療法があり、検証的な臨床試験で有用性は確認されていないが、白金製剤 CDDP または CBDCA+5-FU 療法が適応できない患者への投与は考慮しても良いと考えられている^{3,4)}。

初回治療に白金製剤投与後、耐性となった場合、二次治療以降に標準的な薬物療法は確立していない。抗がん薬として、MTX（本邦適応外）、PTX、DTX、S-1、セツキシマブ（本邦では単剤使用は適応外）などが RR 4~29%、PFS 1.7~3.4 か月、無増悪期間（TTP）3~7 か月を示しているが、いずれも単アームで比較試験はなく、生存に寄与するエビデンスが明確でないため、長い間、その適応はがん薬物療法の前治療歴、全身状態から慎重に検討すべきとされてきた。前述のように種々のがん腫に免疫チェックポイント阻害薬の有用性が探索または検証される中で、最近、抗 PD-1 抗体ニボルマブが白金製剤投与後、耐性となった R/M SCCHN の二次治療以降の標準治療となった。プラチナ・ベースの治療中に進行、または最終投与後 6 か月以内に再発した R/M SCCHN（口腔、咽頭および喉頭）361 例を対象にしたニボルマブ（試験群）と対照群（MTX、DTX またはセツキシマブの単剤治療を医師が選択）の 2 対 1 割り付けの臨床第 III 相無作為比較試験（CheckMate 141）では、主要評価項目の全生存期間が試験群で有意に長いことが示された²⁶⁾（表 2）。登録症例の前治療レジメン数の内訳は 1 レジメンが 45.4%、2 レジメンが 34.6%、3 レジメン以上が 19.9% であった。サブグループ解析では HPV status、前治療レジメン数やセツキシマブ前投与の有無に関わりなく有効であることが示されているが、65 歳以上の症例には全生存期間の延長が見られなかったことは日常診療では留意すべきであろう。有害事象については、試験群では免疫関連有害事象が特徴的だが、有害事象全体の頻度は試験群（全グレード 58.9%、グレード 3 以上 13.1%）は対照群（全グレード 77.5%、グレード 3 以上 35.1%）と比較して明らかに低かった。ニボルマブ群は白金製剤を含む化学療法後に病勢進行した R/M SCCHN 症例において、長期間にわたって標準治療群に対する全生存期間が優れており、さらに、QOL 評価の幾つかの指標において標準治療群では悪化が見られたが、ニボルマブ群は経時的に安定していたことから、最近、プラチナ抵抗性の R/M SCCHN に対する標準的治療として推奨されるようになった^{4,5)}。

5. 支持療法

頭頸部がん治療は集学的治療が行われるため、治療中および治療後の栄養管理や栄養補給路の確保、CRT に伴う口腔粘膜炎の管理、口腔ケア、疼痛治療、感染を併発した場合の治療、放射線皮膚炎など、多様な支持療法を行う必要がある。また、白金製剤による腎障害、フッ化ピリミジンや RT による口腔粘膜炎、DTX による骨髄抑制と発熱性好中球減少、セツキシマブによるインフュージョン・リアクション、皮膚毒性、薬剤性間質性肺炎、低マグネシウム血症など種々の注意が必要である。とりわけ皮膚毒性については患者教育をも含めた予防的治療が重要である。ニボルマブの場合は各種免疫学的有害事象の理解と適切な治療が重要である。さらに放射線治療後の嚥下障害には嚥下リハビリテーションなど、晩期障害に対する対策も必要である。このような背景から、頭頸部がんに対する臓器横断的診療科かつ多職種チームを医療機関内や地域内に構築する必要がある。

6. がん薬物療法の課題

SCCHN のキードラッグの治療効果予測バイオマーカーについて、現時点では白金製剤、セツキシマブ、ニボルマブのいずれの薬剤に関してもその感受性を予測する分子マーカーは確立していない。HPV ステータスについては中咽頭癌において予後予測マーカーとして重要であるが、現時点では治療方針決定に有用ではなく、HPV ステータスによって治療方針を変更すべきではないとされる^{4,5)}。今後、治療効果予測を可能にするバイオマーカーの開発が重要である。前述のように、SCCHN に対する薬物療法の開発は未だ発展途上であり、今後、生存期間の向上や QOL の改善には従来の治療薬に加えて新しい治療法の開発が必要である。

7. おわりに

以上、頭頸部がんの薬物療法について LA SCCHN と R/M SCCHN を中心に概説した。がん薬物療法は LA SCCHN ならびに R/M SCCHN の生存期間の延長に寄与するが、毒性による治療中断例も多く、新しい放射線治療法や従来の化学療法と毒性が重ならない新しい分子標的薬の開発が期待される。頭頸部癌の薬物療法は現時点では部位別や組織型別の検討が不十分であり、唾液腺癌、甲状腺癌、口腔癌（舌癌）、上咽頭癌、

HPV 陽性癌, 上顎癌について今後の研究開発が必要である。免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用薬物療法や集学的治療の開発, 複合免疫療法, バイオマーカーの開発が期待される。なお, この総説の内容は平成 29 年 11 月 17 日 (金) に長陵会館 記念ホールで開催された第 395 回東北医学会例会シンポジウムの講演内容である。

文 献

- 1) Yamada, Y., Denda, T., Gamoh, M., et al. (2017) S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLOR): a randomized, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Ann. Oncol.*, Dec. 27. doi: 10.1093/annonc/mdx816. [Epub ahead of print]
- 2) Amir, E., Seruga, B., Martinez-Lopez, J., et al. (2011) Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs. *J. Clin. Oncol.*, **29**, 2543-2549.
- 3) 日本臨床腫瘍学会編 (2015) 頭頸部がん薬物療法ガイドダンス, 南江堂, 東京.
- 4) 日本頭頸部癌学会編 (2018) 頭頸部癌診療ガイドライン, 金原出版, 東京.
- 5) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Head and Neck Cancer, V.2.2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 6) Pignon, J.P., le Maître, A., Maillard, E., et al. (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.*, **92**, 4-14.
- 7) Prades, J.M., Lallemand, B., Garrel, R., et al. (2010) Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. *Acta Otolaryngol.*, **130**, 150-155.
- 8) Adelstein, D.J., Li, Y., Adams, G.L., et al. (2003) An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.*, **21**, 92-98.
- 9) Cooper, J.S., Pajak, T.F., Forastiere, A.A., et al. (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.*, **350**, 1937-1944.
- 10) Bernier, J., Dornge, C., Ozsahin, M., et al. (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, **350**, 1945-1952.
- 11) Argiris, A., Brockstein, B.E., Haraf, D.J., et al. (2004) Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.*, **10**, 1956-1962.
- 12) Machtay, M., Moughan, J., Trotti, A., et al. (2008) Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J. Clin. Oncol.*, **26**, 3582-3589.
- 13) Marta, G.N., Silva, V., de Andrade Carvalho, H., et al. (2014) Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol.*, **110**, 9-15.
- 14) Denis, F., Garaud, P., Bardet, E., et al. (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 69-76.
- 15) Bonner, J.A., Harari, P.M., Giral, J., et al. (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.*, **354**, 567-578.
- 16) Bonner, J.A., Harari, P.M., Giral, J., et al. (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.*, **11**, 21-28.
- 17) Ang, K.K., Zhang, Q., Rosenthal, D.I., et al. (2014) Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J. Clin. Oncol.*, **32**, 2940-2950.
- 18) Cohen, E.E.W., Karrison, T., Kocherginsky, M., et al. (2012) DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J. Clin. Oncol.*, **30**, abstract 5500.
- 19) Haddad, R.I., Rabinowits, G., Tishler, R.B., et al. (2012) The PARADIGM trial: A phase III study comparing sequential therapy (ST) to concurrent chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *J. Clin. Oncol.*, **30**, abstract 5501.
- 20) Hitt, R., Grau, J.J., López-Pousa, A., et al. (2014) A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann. Oncol.*, **25**, 216-225.
- 21) Jacobs, C., Lyman, G., Velez-García, E., et al. (1992) A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and

- neck. *J. Clin. Oncol.*, **10**, 257-263.
- 22) Forastiere, A.A., Metch, B., Schuller, D.E., et al. (1992) Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck : a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, **10**, 1245-1251.
- 23) Clavel, M., Vermorken, J.B., Cognetti, F., et al. (1994) Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann. Oncol.*, **5**, 521-526.
- 24) Gibson, M.K., Li, Y., Murphy, B., et al. (2005) Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395) : an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, **23**, 3562-3567.
- 25) Vermorken, J.B., Mesia, R., Rivera, F., et al. (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, **359**, 1116-1127.
- 26) Ferris, R.L., Blumenschein, G. Jr., Fayette, J., et al. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.*, **375**, 1856-1867.

頭頸部癌における最新の手術治療～低侵襲と機能温存～

Latest surgical treatment in head and neck cancers ～minimally invasive surgery and function preservation surgery～

松 浦 一 登

宮城県立がんセンター 頭頸部外科

東北大学大学院医学系研究科 連携講座頭頸部腫瘍学分野

1. はじめに

癌治療においては生命予後の改善が第一の目的となる。そのため、切除においては十分な安全域をつけて腫瘍摘出することが求められる。しかし、切除が大きいくほど術後の機能低下は避けられず、患者の QOL (Quality of life) は低下する。頭頸部領域には咀嚼・嚥下、呼吸・構語、感覚、顔貌といった機能が集簇しており、非常に QOL とのかかわりが深い。同じ生命予後が得られる場合に、QOL の観点から化学放射線療法が選択されるようになったのはこの点にある。しかし、既に頭頸部領域に放射線治療を行っている患者や十分量の抗がん剤を投与しづらい高齢者への化学放射線療法は不適であり、こうした患者には機能温存手術が重要な治療戦略となる。

2. 低侵襲と機能温存

低侵襲手術とは、ただ単に傷が小さいことではない。がん治療を行う以上は生命予後の向上が基本となる。根治切除が大前提であり、術後機能障害を最小にしたうえで、創部の負担が少ないことが低侵襲手術である。機能温存については完全喉頭機能温存を目指している。喉頭がただ単に「形」として残るのではなく、意思伝達的手段として実用的な音声機能が維持できること、経管栄養に頼ることなく水分や栄養が十分に経口摂取可能であること、気管切開孔を必要とせず鼻呼吸が可能であることを「機能」として求めている。患者に説明する際には、発声機能においては「電話での会話」が可能であること、嚥下機能では「外食」が可能となること、呼吸機能では「肩まで入浴」ができることを例示している。こうした三つの具体的な機能を保つことが出来れば旅行や出張が可能となり、完全な日常生活への復帰であると考え、「完全喉頭機能温存」

と定義している。

3. 内視鏡的咽喉頭手術 (endoscopic laryngopharyngeal surgery : ELPS)

2007 年 2 月より、われわれは低侵襲手術として消化器内視鏡医と協力した内視鏡的咽喉頭手術を行っている。この手術の優れた点は、高解像度内視鏡を使用し詳細な咽頭腔観察ができることである。複雑な形態を示す咽喉頭腔を彎曲喉頭鏡によって一つの筒状の空間とし、上部消化管内視鏡による明瞭な視野の下で彎曲鉗子と高周波電気メスを用いて腫瘍切除を行うのが ELPS である¹⁾ (図 1)。しかし、狭い空間や食道入口部など彎曲鉗子を自在に操るのが困難である部位では、彎曲鉗子の代わりに経鼻的に挿入した耳鼻咽喉科処置用内視鏡から鉗子を出して病変部の把持を行い、上部消化管内視鏡からの切除デバイスを用いて手術を行うダブル・スコープ法を行っている²⁾。消化器内視鏡医は、ESD を行うための多様な切除器具を使い分けており、互いの内視鏡処置具の情報交換は様々なアイデアを生む素地となる。そのため我々は役割に固執せず、状況によっては消化器内視鏡医が得意とする内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の技術を存分に用いて、患者に対して最善の手術を提供する体制を整えている。

当科において 2007 年 2 月から 2016 年 3 月まで下咽頭癌に行った内視鏡下・咽喉頭手術は 118 症例 146 病変であり、カプラン・マイヤー法による疾患特異的 5 年生存率は 98%、粗生存率は 80% であった。手術後は全例完全喉頭機能温存を果たしており、主たる死因は他癌死であった。

佐藤式彎曲型喉頭鏡

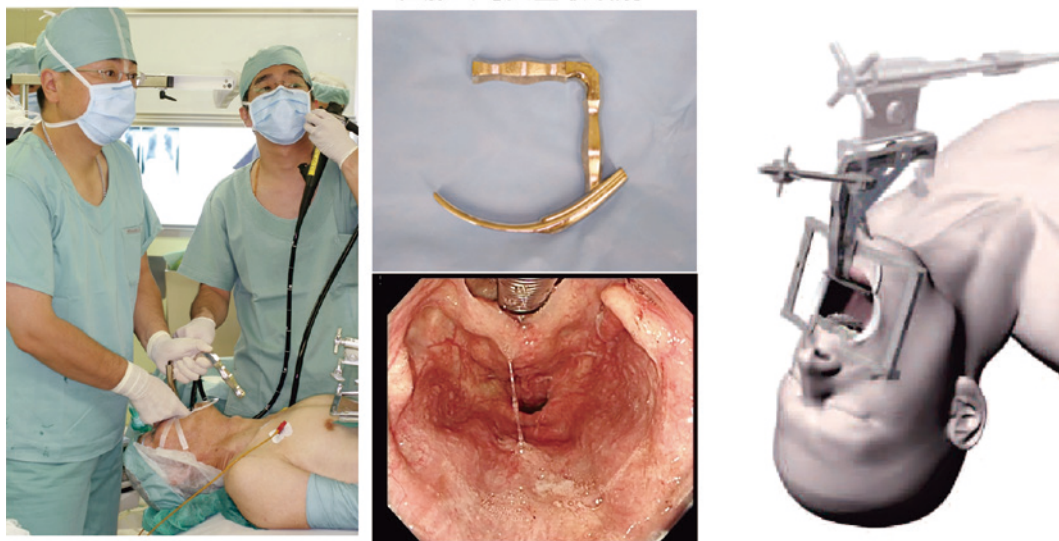


図 1. ELPS (内視鏡的咽喉頭手術) での喉頭展開

4. 外切開による喉頭温存手術

遊離組織再建を要する症例や甲状軟骨切除を要する症例では、外切開による喉頭温存手術が必要となる。

1) 適応症例

当科における喉頭温存・下咽頭喉頭部分切除術の適応を表 1 に示す³⁾。

2) 切除範囲の設定⁴⁾

2010 年より、内視鏡を用いた切除範囲の設定を行うようになった。まず、彎曲喉頭鏡によって咽頭展開後、消化器内視鏡による観察下で 1.25% ルゴール液を散布して粘膜面の不染帯を確認し (図 2a)、不染帯から 5 mm の安全域を設定する (図 2b)。次いで粘膜

切開を行い (図 2c)、外側からの進入位置を知らせるために粘膜切開線上にクリップを留置する (図 2d)。外部からクリップを触知することで咽頭腔に入る目印とし (図 2e)、設定した粘膜切開部に到達した後は、すでに切開された粘膜切除線に沿って迷うことなく腫瘍の切除が行える (図 2f)。甲状軟骨の部分切除と咽頭収縮筋切除を併施することで深部断端の十分な安全域の確保が可能である。

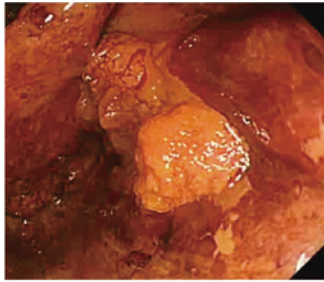
18 例に対して内視鏡下での切除範囲を設定した手術を行ったが、全例で切除断端陰性であったことより、本法は誰が行っても必要十分な切除を行える有用な術式であると考えている。

3) 切除範囲と再建法

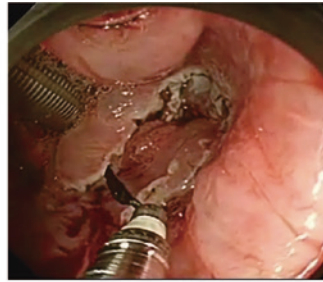
一側の披裂喉頭蓋嚢と梨状陥凹に留まる切除なら一

表 1. 喉頭温存・下咽頭喉頭部分切除術の適応

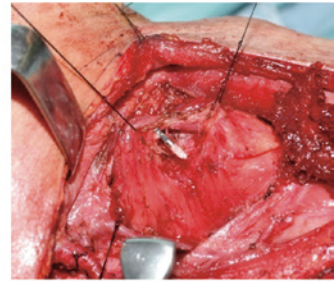
- | | |
|----|---|
| a) | 手術予後が化学放射線療法と同等以上 |
| b) | 喉頭温存に対する本人の強い意志があること |
| c) | 一側の梨状陥凹，後壁，頸部食道を切除し，喉頭の 一側の披裂・披裂喉頭蓋ヒダを切除するまでの症例 |
| d) | 喉頭蓋が半分程度は残るもの |
| e) | 75 歳以下 |
| f) | 術前の食道透視で誤嚥のないもの |
| g) | 重篤な全身疾患 (特に呼吸器疾患) のないもの |



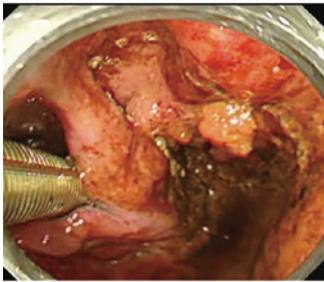
a.ルゴール染色



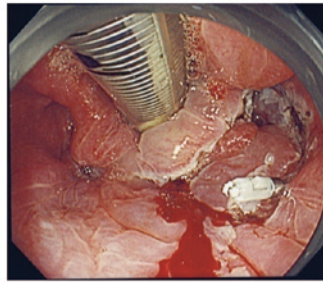
c.粘膜切開



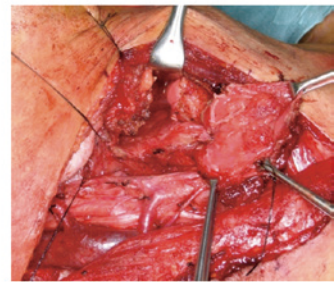
e.咽頭腔内へ



b.マーキング



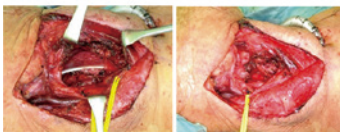
d.クリッピング



f.外切開切除

図 2. 過不足のない原発巣切除

一期縫縮



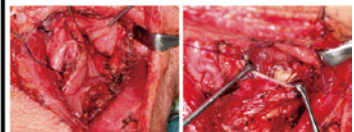
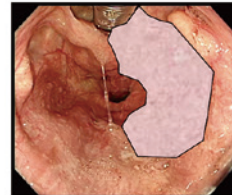
切除がPS内にとどまる。

空腸パッチ



切除が2亜部位以上にまたがるが、披裂喉頭蓋襞を越えない。

前腕皮弁



切除が2亜部位以上にまたがり、切除が披裂喉頭蓋襞を越える。

図 3. 切除後の再建方法

期縫縮を行う。一方、一側の梨状陥凹を越えて後壁や輪状後部に達する切除例や、一側の披裂喉頭蓋襞を越えて披裂軟骨上半分を含む切除を要する症例では、空腸パッチ再建を選択する。披裂軟骨切除+披裂喉頭蓋

襞切除+喉頭蓋部分切除といった喉頭と下咽頭を境界する構造物が切除されてしまうような症例では術後誤嚥を防ぐために何らかの「高まり」を作る必要があり、硬さを有する前腕皮弁を用いている (図3)^{5,6)}。

嚥下機能の確保のために、遊離組織移植術を行った症例では腫瘍切除後に輪状咽頭筋切開術と喉頭拳上術を併施している。

4) 治療成績

① 喉頭機能

2016年12月までに46例の喉頭温存・下咽頭喉頭部分切除術を行った。嚥下性肺炎などにより、最終的に2例に喉頭全摘が施行された。残る44例では全例に気管孔閉鎖と電話での会話が可能となった。経口摂取については、44例中41例は経口摂取のみでの栄養管理が可能となり、このうち38例で完全喉頭機能温存（電話・外食・入浴が可能）が果たせた。最終的には全46例に対して38例（83%）で完全喉頭機能温存が可能であった。

② 生存率

Kaplan-Meier法による5年・10年疾患特異的生存率はそれぞれ90%、84%であり、5年・10年粗生存率は85%、60%であった（図4）。

5. 喉頭温存手術を行う際のコンセプト

下咽頭部分切除術において最も重要かつ難しい課題は嚥下機能の維持である。通常、食べたものは披裂喉頭蓋襞の外側左右を通ることで誤嚥しない構造になっている（図5黒矢印）。逆に誤嚥する場合は、喉頭の外側を何らかの理由で通れない時であり、その際には境界が低くなった披裂喉頭蓋襞の両脇（図5灰色矢印）から喉頭侵入して誤嚥する。また、ある程度以上の食物が入った場合には、頸部食道入口部から下咽頭にかけてのスペースに一度食物が溜まってから食道に流れる構造になっている。そのため逆流が生じると、後方で一番低い後交連の部分から喉頭へ流入する（図5白矢印）。以上より、誤嚥を防ぐためには排水路を確保

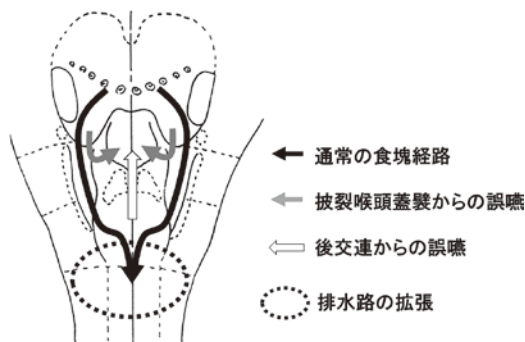


図5. 嚥下機能温存のためのポイント

したうえで喉頭蓋の両脇および後方の境界が低くならないようにすればよい⁷⁾。つまり、何らかの工夫により披裂喉頭蓋襞に代わる高まりを作ることと、喉頭拳上術や輪状咽頭筋切開術による排水路の拡張を組み合わせた再建を行うことが必要となる。

気道確保では、甲状軟骨や輪状軟骨が切除された場合には喉頭のフレームワークが維持できないため、硬性再建が必要である。ただし、甲状軟骨切除が半分を超える症例や輪状軟骨の切除を要する症例は喉頭温存・下咽頭喉頭部分切除術の適応外である。

音声については、やむを得ず患側の声帯麻痺が生じることがあるが、高度の嗄声によって会話が成立しないという症例は無かった。術中に極力、反回神経を温存することを心がけている。

6. さいごに

良い手術を行うには、切除を担当する頭頸部外科医と再建を司る再建外科医が車の両輪とならなければならず、同じ大きさの車輪が同じ方向に、同じ速さで回っていくことが求められる。本術式において、再建外科医の技量は欠かすことが出来ず、再建術の可否や是非についての理解の共有は非常に重要である。

下咽頭癌に対する喉頭温存手術には、内視鏡手術を含む経口的手術と外切開による部分切除術がある。外切開手術が行われる症例は多くないが、注意点を理解し手順を踏んで行えば機能温存治療として非常に役立つものであり、本術式の治療成績や術後機能は十分受け入れられる水準にあると考えている。

文 献

1) 佐藤靖夫, 大森 泰, 田川崇正 (2006) 下咽頭表

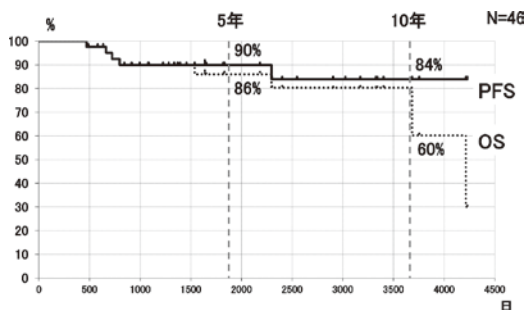


図4. 疾患特異的生存率（PFS）と粗生存率（OS）

- 在癌の手術治療—内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) の経験, 日耳鼻会報, **109**(7), 581-586.
- 2) 松浦一登, 野口哲也, 片桐克則ほか (2010) ダブル・スコープ法による内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) について. 頭頸部癌, **36**(4), 466-472.
 - 3) 松浦一登, 西條 茂, 浅田行紀 (2006) 下咽頭癌と喉頭癌の治療を今改めて考える 喉頭部分切除術および下咽頭喉頭部分切除術の適応拡大を目指して, 頭頸部癌, **32**(3), 321-327.
 - 4) 松浦一登, 浅田行紀, 野口哲也ほか (2015) 下咽頭癌に対する喉頭温存手術—内視鏡下での切除と外切開による切除—, 頭頸部癌, **41**(4), 397-400.
 - 5) 松浦一登, 浅田行紀, 加藤健吾ほか (2009) 喉頭温存・下咽頭喉頭部分切除術における切除範囲と再建法について, 頭頸部外科, **19**(2), 111-118.
 - 6) 後藤孝浩, 松浦一登, 浅田行紀ほか (2013) 下咽頭・喉頭部分切除に対する再建手術の検討—空腸パッチの適応に関する考察—, 頭頸部癌, **39**(1), 92-98.
 - 7) Asada, Y., Kurosawa, K., Matsumoto, K., et al. (2017) Laryngeal function-preserving operation for T4a laryngeal cancer with vocal cord paralysis-A case report. *Auris Nasus Larynx.*, Apr. 14. pii : S0385-8146(16) 30585-5. doi : 10.1016/j.anl.2017.03.012.

ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) と中咽頭癌

humanpapilloma virus-related oropharyngeal cancer

折 館 伸 彦

横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

1. ヒト乳頭腫ウイルスについて

ヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus: HPV) は従来パポウイルス科のパピローマウイルス属として分類されていたが、現在は独立したパピローマウイルス科に分類される。エンベロープを有さない球状のカプシド内に環状二本鎖 DNA を持つ直径 55 nm のウイルスである。ヒトに感染するパピローマウイルスは 120 種類以上が報告されており、このうち発癌に関与する粘膜ハイリスク型は 15 種類程度とされる。種特異性が強く、HPV がヒト以外の動物に感染したり、他の動物に感染するパピローマウイルスがヒトに感染することはないとされる。HPV ゲノムはおよそ 8,000 塩基対からなり、8 種類のタンパク質をコードしている。ウイルス複製の初期に発現する E1, E2, E4, E5, E6, E7 の初期遺伝子と後期に発現する L1 と L2 の後期遺伝子からなる。初期遺伝子はウイルス生活環に適した細胞内環境を整える働きをもつタンパク質を、後期遺伝子はカプシドタンパク質である L1 および L2 タンパク質をコードしている。

2. HPV による発癌

子宮頸癌は古くから性行為との関連が強いことが疑われて検証されてきたが実証には至らなかった。20 世紀後半の分子生物学の技術的進歩を背景として、1983 年に zur Hausen らのグループによって HPV16 が子宮頸癌組織から検出されたことが報告され¹⁾、HPV が原因ウイルスとして急速に注目されるようになった。HPV が子宮頸部上皮に感染しても、ほとんどが一過性でありウイルスは排除されるが、身体の免疫機構その他によって排除できない場合、形質転化を起こし癌化すると考えられている。頭頸部癌においては HPV 陽性症例では陰性症例と比較し遺伝子異常が有意に少ないとの報告がなされており²⁾、HPV による頭頸部癌の発癌メカニズムの解明が望まれている。

3. HPV と頭頸部癌

頭頸部癌は毎年世界で 50 万人以上が罹患し、全癌中 6 番目に多い疾患である³⁾。頭頸部癌の発癌因子は喫煙、飲酒が 2 大因子とされるが、第 3 の因子としてウイルス感染が挙げられる。頭頸部癌とウイルス感染については、EB ウイルスと上咽頭癌との関連が古くから指摘されてきた。HPV は子宮頸癌のほぼすべての症例で検出されることが知られている⁴⁾ が、頭頸部癌においては 1985 年に HPV16 が口腔癌組織より検出されることが報告され⁵⁾、さらに近年の分子疫学的検索から中咽頭癌への HPV の関与が近年の分子疫学的検索から頭頸部扁平上皮癌、とくに扁桃原発中咽頭癌への HPV の関与が確実視されている^{4,6)}。欧米では社会的な禁煙活動によって喫煙率が減少するに伴い、頭頸部癌全体の発症率は減少してきているにも関わらず、中咽頭癌、特に扁桃および舌根原発癌は年々増加傾向にある⁷⁾。HPV 陽性中咽頭癌は多量の喫煙歴や飲酒歴がなく口腔内衛生が良好な若年者に発生する一方、口腔性交など性行動との関連も指摘されている⁸⁾。

4. 中咽頭癌症例における HPV 検出 (北海道大学症例)⁹⁾

1998 年から 2012 年の間に北海道大学病院にて生検を施行した中咽頭癌 120 例についてホルマリン固定パラフィン包埋標本から DNA を抽出し、multiplex-PCR 法を用いて HPV 感染を検討し、タイピング解析を行った。multiplex-PCR 法は HPV 型特異的プライマーを型別に設定して同時に一括して増幅させ、PCR 産物の長さで型判定を行う手法である。検出可能な型は 16 種類に限られるが、重複感染の検出が可能で、型ごとの検出感度が同等になるようプライマー設計という特徴がある。

その結果、中咽頭癌症例 120 例中 38% にあたる 46 例が HPV 陽性であった。検出されたウイルス 46 例

中 40 例 (87%) が HPV16 であり, 粘膜ハイリスク型 HPV の中でも圧倒的に多かった。重複感染例はみられなかった。さらに全 120 症例を 2008 年までの 64 例と 2009 年以降の 56 例に分けて HPV 陽性率を比較すると, 前者が 28% であるのに対し, 後者は 48% であり, 年を追うごとに HPV 陽性例が増加していると考えられる。亜部位別の内訳は, HPV 陽性 46 例のうち側壁 33 例, 前壁 11 例, 上壁 2 例であった。側壁癌に限ると 67 例中 33 例 (49%), 前壁癌では 33 例中 11 例 (33%) が HPV 陽性であった。

6. 中咽頭癌における HPV 感染と治療成績の検討 (横浜市立大学症例)¹⁰⁾

次に 2011 年から 2016 年の間に横浜市立大学附属病院にて化学放射線治療を施行した中咽頭扁平上皮癌 91 例 (年齢 38-91 歳, 中央値 63 歳, 男性 71 例: 女 20 例) の HPV 感染と生存率を Kaplan-Meier 法を用いて検討した。HPV との関連は p16^{INKa} 免疫染色で判定した。その結果, 91 例中 40 例 (44.0%) が HPV 陽

性と判定された。粗生存率, 無増悪生存率ともに HPV 陽性群の治療成績は陰性群に比し有意に良好であった (図 1)。手術治療を施行した 29 例においても, 同様に HPV 陽性群の治療成績は陰性群に比し有意に良好であった。

HPV 陽性中咽頭癌に対しては, リスク因子の層別化を適切に行った臨床試験の結果をもって, より低侵襲な治療が標準治療となることが期待されている。

7. HPV 陽性中咽頭癌の治療成績が良好である理由についての考察

前項で述べたように HPV 陽性中咽頭癌は陰性癌に比し, 治療成績が良好であった。その理由として HPV 陽性中咽頭癌は放射線感受性が高いことがあげられる。その分子生物学的なメカニズムとして「p53 pathway が温存されていること」と「p16 高発現が DNA 修復能を低下させること」に 2 点について考察する。

Kimble ら¹¹⁾ は HPV 陽性頭頸部扁平上皮癌細胞株

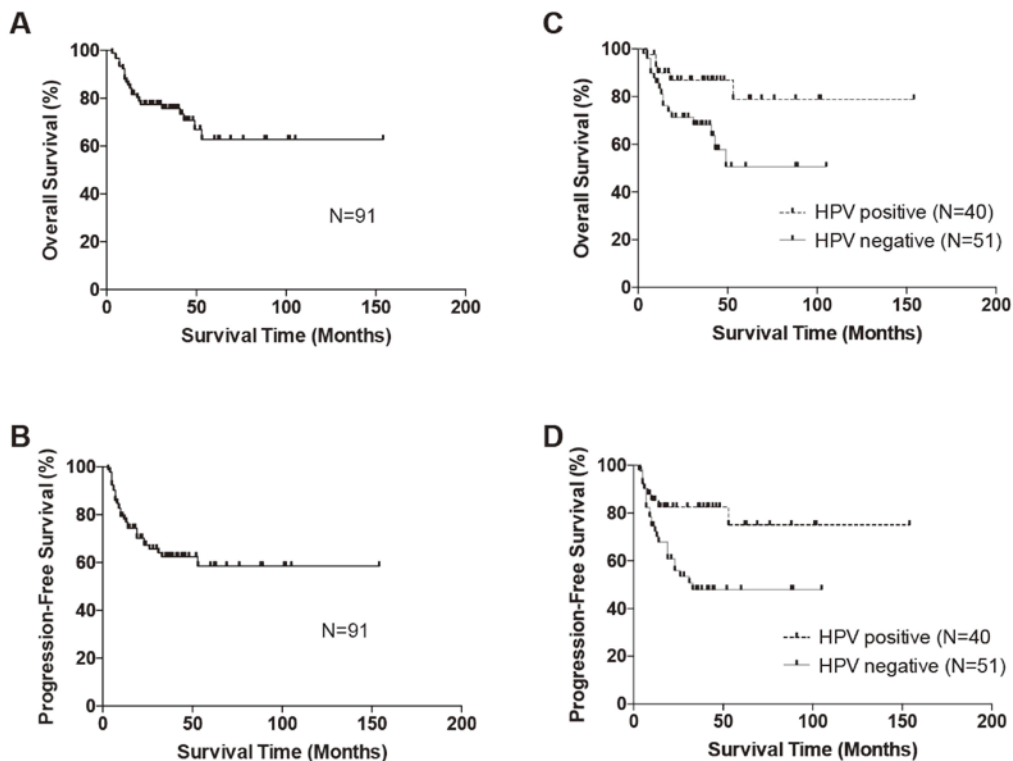


図 1.

と陰性株の放射線感受性を *in vitro*, *in vivo* で比較し、HPV 陽性株の放射線感受性が有意に高く、放射線照射により細胞周期の G2-M 期移行が延長しており、かつアポトーシスが增加していることを示した上で、ゲノムマイクロアレイにて HPV 陽性株と陰性株の放射線照射後 24 時間の遺伝子発現を検討し、HPV 陽性株において p53 遺伝子自身の 4.6 倍の発現亢進を始めとして、p53 pathway 上の多くの遺伝子発現が亢進することを明らかにした。その上で、不死化扁桃上皮細胞に HPV16 型の E6 を強制発現させると p53 タンパク量は減少するにもかかわらず（おそらくは分解促進による）、放射線感受性が高くなることを示した。確かに発現減少した p53 を siRNA でノックアウトすると放射線感受性は低下することから、E6 強制発現による低レベルの野生型 p53 の活性化が放射線感受性に影響することは示されたと考えられる。しかしながら E6 強制発現によって p53 タンパク量は減少したにも関わらず、放射線感受性が亢進するには別の説明が必要である。そのメカニズムの候補の一つが次に解説する「p16 高発現が DNA 修復能を低下させること」になる。p16 は cyclin D1 と cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 の複合体形成を阻害する CDK 抑制因子をコードする癌抑制遺伝子産物 Rb タンパク質と転写因子 E2F 複合体から Rb タンパク質のリン酸化を介して E2F を遊離させることによって細胞周期を促進する一方¹²⁾、Rb タンパク/E2F 複合体は p16 の転写を抑制する働きのためもあるため、HPV-E7 が Rb タンパク質を不活化すると、p16 の過剰発現が認められる¹³⁾。

Dok ら¹⁴⁾ は HPV 陽性頭頸部扁平上皮癌細胞株では陰性株に比し cyclin D1 の発現量が低下していることを示した。その上で HPV 陽性頭頸部扁平上皮癌細胞株に cyclin D1 を過剰発現させると放射線感受性が低下し、かつ細胞の DNA 修復能を示す RAD51 のクロマチン上の局所的集積が増強することを示した。cyclin D1 は上述の CDK 4/6 との複合体を介した E2F 遊離による細胞周期促進機能とは別に、DNA 二重鎖切断時には RAD51/BRCA2 との複合体形成を介した相同組換えによる DNA 修復に関与することが証明されている¹⁵⁾。細胞株実験では cyclin D1/RAD51/BRCA2 複合体形成は RAD51 のクロマチン上の局所集積として示される。一方 HPV 陽性頭頸部扁平上皮癌細胞株では陰性株に比し p16 発現が増加しているが、shRNA によって陽性株の p16 発現を減少させるとクロマチン分画の cyclin D1 タンパク質の増量に加えて、放射線照射時のクロマチン分画の RAD51 タンパク質の増量

が認められることから、p16 高発現が放射線照射時の cyclin D1/RAD51 複合体形成を介した DNA 修復能増強を抑制し、その結果として放射線感受性を高めている可能性を示唆した結果といえる。

8. HPV ワクチン

HPV 16, 18 型に対する感染予防 2 価ワクチンおよび HPV 6, 11, 16, 18 に対する 4 価ワクチンがすでに本邦で薬事承認されている。前述のように中咽頭癌の約 40% は HPV 陽性であり、そのうち 85-90% は HPV16 陽性なので、これまで HPV 感染予防ワクチンの頭頸部癌の予防・治療に対するエビデンスはゼロであり、予防効果の検証には臨床試験が必要ではあるものの、中咽頭癌予防効果を期待できる状況である。

多くの先進国では HPV ワクチンがすでに国のワクチン摂取プログラムに組み込まれているのに対し、本邦では 2013 年 6 月から HPV ワクチン定期接種の積極的な勧奨を一時中止しており、積極的な勧奨中止後の HPV ワクチン率は著しく低下している。そのような状況から、数十年後には多くの先進国では HPV 陽性中咽頭癌はほぼ認められない疾患となっているのに対し、日本では中咽頭癌の大多数が HPV 陽性癌であるという状況に陥っている可能性を否定し得ない。行政、医療、教育、研究関係者に加えマスメディアなど多方面の理解と協力によって安心してワクチン接種を受けられる体制を早期に確立することが求められる¹⁷⁾。

文 献

- 1) Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., et al. (1983) A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **80**, 3812-3815.
- 2) Cancer Genome Atlas Network (2015) Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*, **517**, 576-582.
- 3) Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. (2009) Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, **59**, 225-249.
- 4) Scudellari, M. (2013) HPV: Sex, cancer and a virus. *Nature*, **503**, 330-332.
- 5) Löning, T., Ikenberg, H., Becker, J., et al. (1985) Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J. Invest. Dermatol.*, **84**, 417-420.
- 6) Gillison, M.L., Koch, W.M., Capone, R.B., et al. (2000)

- Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J. Natl. Cancer Inst.*, **92**, 709-720.
- 7) Marur, S., D'Souza, G., Westra, W.H., et al. (2010) HPV-associated head and neck cancer : a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.*, **11**, 781-789.
 - 8) D'Souza, G., Kreimer, A.R., Viscidi, R., et al. (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **356**, 1944-19456.
 - 9) Mizumachi, T., Kano, S., Sakashita, T., et al. (2013) Improved survival of Japanese patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.*, **18**, 824-828.
 - 10) Sano, D., Yabuki, K., Arai, Y., et al. (2018) The applicability of new TNM classification for humanpapilloma virus-related oropharyngeal cancer in the 8th edition of the AJCC/UICC TNM staging system in Japan : A single-centre study. *Auris Nasus Larynx*. **45**, 558-565.
 - 11) Kimple, R.J., Smith, M.A., Blitzer, G.C., et al. (2013) Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. *Cancer Res.*, **73**, 4791-4800.
 - 12) Bremner, R., Cohen, B.L., Sopta, M., et al. (1995) Direct transcriptional repression by pRB and its reversal by specific cyclins. *Mol. Cell. Biol.*, **15**, 3256-3265.
 - 13) Lewis, J.S., Thorstad, W.L., Chernock, R.D., et al. (2010) p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma : an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am. J. Surg. Pathol.*, **34**, 1088-1096.
 - 14) Dok, R., Kalev, P., Van, Limbergen, E.J., et al. (2014) p16INK4a impairs homologous recombination-mediated DNA repair in human papillomavirus-positive head and neck tumors. *Cancer Res.*, **74**, 1739-1751.
 - 15) Jirawatnotai, S., Hu, Y., Michowski, W., et al. (2011) A function for cyclin D1 in DNA repair uncovered by protein interactome analyses in human cancers. *Nature*, **474**, 230-234.
 - 16) Stransky, N., Egloff, A.M., Tward, A.D., et al. (2011) The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*, **333**, 1157-1160.
 - 17) 宮城悦子 (2016) HPV ワクチン摂取の現状と見通しは？ 中咽頭癌-HPV の視点からみた大きな変化, *JOHNS*, **32**, 379-382.

頭頸部がん領域における核酸医薬治療の可能性

Development of nucleic acid biomedicine for head and neck cancer

田 原 栄 俊

広島大学大学院医歯薬保健学研究所・細胞分子生物学研究室

要 旨

核酸医薬は、アンチセンス RNA, siRNA, マイクロ RNA, アプタマー, デコイ, CpG オリゴなど核酸を基本骨格とした医薬品である。核酸医薬は、非特異的な臓器集積性、標的臓器への特異的な DDS の過大などがあり開発が進んでいなかった。近年、核酸医薬創薬も活性化して、siRNA やマイクロ RNA などの日本における核酸創薬も注目されている。本稿では、核酸医薬の概略と課題、国内外での核酸医薬の開発の現状とともに、我々が進めるがん幹細胞と抗がん剤耐性がん細胞に効果を示す補充型マイクロ RNA 核酸医薬の開発の現状などについて解説する。

1. はじめに

核酸医薬は、低分子化合物や抗体医薬につぐ次世代の医薬品として期待されているが、核酸の合成技術や核酸安定性の問題、オフターゲット効果、DDS など安全性や製剤化などの課題がある。現在までに全世界で承認されている核酸医薬は、アンチセンス核酸医薬、アプタマーなどが多いが、マイクロ RNA や siRNA 等を用いた核酸医薬の開発も活性化している。核酸医薬は、これまでの医薬品と異なり核酸を医薬品にすることから臨床試験を実施するにあたりそのガイドライン作成が重要視されている。国内では、厚生労働省（一部 AMED）における「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」による核酸医薬に対するガイドライン作成（大阪大学）が進められている。日本 RNAi 研究会、日本がん分子標的治療学会や日本癌学会などでも核酸医薬に焦点を当てた産学官でのシンポジウムやワークショップなども開催され議論されている。また、がんなどの疾患のバイオマーカー開発も活発化しており、体液を用いたがんの早期発見プロジェクトが NEDO プロジェクトで立ち上がり、AMED で実施されており、広島大学もアカデミアチー

ムの一員として参画している。核酸医薬として注目されるマイクロ RNA は、体液中のバイオマーカーとして期待されている。

2. 核酸医薬

核酸医薬とは、DNA や RNA の基本骨格であるヌクレオチドを基本骨格とするもので、化学合成によって合成されるものである。そのため医薬品として用いる場合、その合成方法や合成された核酸の純度なども重要となってくる。核酸の種類は、核酸の修飾技術も進歩し分解に対する耐性を考慮に入れた多様化が進んでいる。核酸薬品には、アンチセンス RNA, siRNA, マイクロ RNA, アプタマー, デコイ, CpG オリゴなどがある。

アンチセンスは、主にメッセンジャー RNA の転写産物を標的にして、それらと相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドにより、mRNA のタンパク質への翻訳を阻害する場合や標的の mRNA の分解を誘導するタイプもある。人工核酸の開発は、第一世代の S 化した DNA を用いたものから、2' MOE 修飾をした S 化 DNA を用いる第二世代、そして 2', 4'-LNA や 2', 4'-BNA など第 2.5 世代から第 3 世代といわれる極めて安定性に優れたものが開発されている。これにより、人工核酸による血中安定性、膜透過性の向上が進み DDS キャリア無しでの全身投与の可能性もある。siRNA は、20 塩基程度の長さの短い二本鎖 RNA で、特定の mRNA を標的とする特徴を持つ。siRNA は、RNA 干渉の機能を発揮するには、アンチセンス鎖部分が RISC とよばれる複合体と複合体を形成する必要がある。siRNA は、その配列と相補的な部分に完全一致する形でハイブリダイゼーションし、その中央部分で mRNA を切断する。

マイクロ RNA は、約 3,000 種類のマイクロ RNA が miRBase (<http://www.mirbase.org/>) に登録されている。マイクロ RNA は、約 23 塩基の二本鎖 RNA であるが、

siRNA と異なり mismatch した部分を含む構造である。ゲノム上から mRNA の生合成経路と同じように転写され pri-miRNA が合成される。これはさらにプロセッシングを受けて pre-miRNA となり最終的には成熟型の miRNA が合成され RISC に取り込まれる。マイクロ RNA の機能としては、mRNA からの翻訳および転写抑制が主な機能である。センス鎖とアンチセンス鎖の両方が標的 mRNA に作用する可能性がある。siRNA と根本的な違いは、siRNA が一つの遺伝子を標的にするのに対して、miRNA は、数百の遺伝子を標的にする点である。つまり、siRNA はピンポイントにその遺伝子を抑制するのに対して、miRNA は、複数の遺伝子を標的として遺伝子ネットワークを抑制している点である。例えば、がん組織において、がん抑制するマイクロ RNA の発現低下やがん促進マイクロ RNA の発現亢進などが多数報告されており、これらの表現型を標的にした核酸医薬の開発が進められている。発現が低下している疾患で miRNA を補充して治療する場合には、mimic miRNA を合成したものを核酸医薬として用いるマイクロ RNA 補充療法がある。一方で、マイクロ RNA の発現亢進を抑制する戦略の場合、標的マイクロ RNA に相補的なアンチセンスを用いる。前述の LNA や BNA などの一本鎖の核酸を用いる場合が多く、デリバリーが必要ない利点もあるが、オフターゲットに考慮する必要がある。デコイは、二本鎖 DNA を基本とした構造で、20 塩基程度の大きさである。デコイは、転写因子などのタンパク質に結合することによって転写因子結合部位などの標的 DNA への結合を阻害する目的で使用されている。CpG オリゴは、20 塩基程度の一本鎖 DNA を基本とした構造で、受容体などのタンパク質を標的として、その受容体への結合親和性によりその機能を活性化する。アプタマーは、一本鎖の RNA の核酸の立体構造により抗体などと同様に特異的な受容体などに結合するタイプの核酸である。標的が受容体などのタンパク質を標的にすることに特徴を持ち、抗体と類似した機能である。

3. 核酸医薬開発の問題点

核酸医薬開発の問題点は、インターフェロン応答が知られている。例えば、siRNA は、細胞内で dsRNA 応答性プロテインキナーゼを活性化して、インターフェロン応答が誘導される。インターフェロン応答は、インターフェロン誘導遺伝子を活性化させてタンパク質の合成阻害や細胞内 RNA の分解を誘導する。その

為、siRNA による遺伝子ノックダウンとは無関係に非特異的な細胞死の誘導や遺伝子発現の抑制がおこることから、siRNA の配列設計するときからこれらを考慮に入れたオフターゲット効果への対策が必須である。

オフターゲット効果とは、本来の標的となる遺伝子以外の類似配列に作用することにより、本来期待していない効果が生じ、副作用などを生じることである。これは、標的配列と類似したゲノム上の他の配列やその転写産物へのオフターゲットが考えられるため、標的の siRNA 配列などを設計する段階で十分な *in Silico* 解析が大切である。もう一つの大きな課題は、DDS である。つまり、標的細胞あるいは標的臓器へのターゲティングする運び屋である。核酸医薬は、肝臓、腎臓、脾臓や骨髄に集積しやすいことから、集積が副作用事態を起こすことも考えられ、オフターゲット効果の検証も重要となる。現状、このような課題を全てクリアした核酸医薬はなく、核酸医薬を上市させるための戦略として、これらを改善あるいは回避した薬物伝達法を考える必要がある。そのため、標的とする疾患もそれに応じて柔軟に対応することが重要である。

4. 核酸医薬の開発に向けて

これまでに開発されている核酸医薬としては、Macugen (Pegatanib) が知られている。Macugen は、Pfizer-Archemix 社が開発して米国で 2004 年、欧州で 2006 年、日本で 2008 年に承認された日本初の核酸医薬である。28 塩基の PEG 化 RNA アプタマーで、血管新生因子として知られる VEGF165 を標的とした加齢性黄斑変性症の治療薬である¹⁾。その他、ミボメルセン (Mipomersen, Kynamro) は、ISIS Pharmaceutical 社が開発した 22 塩基の Gapmer 構造を特徴とする第 2 世代のアンチセンス核酸で、米国で 2013 年に承認されている²⁾。肝臓の ApoB100 mRNA を標的にしたホモ型家族性高コレステロール血症に対する核酸医薬品である。Miravirsen は、Santaris Pharma 社が開発した LNA 修飾したアンチセンス核酸医薬の開発を行った。これは、ヒトの肝臓で高発現している miR-122 が肝炎ウイルスとして知られる HCV の複製に必須であることに着目したものである。実際、肝臓における miR-122 の発現は、Miravirsen によるノックダウンにより劇的に HCV のウイルス量が減少する^{8,9)}。Santaris Pharma は、miR-122 のアンチセンス核酸として LNA 修飾された核酸を用いた治験を実施し、既に Phase II を進めている。国内では、国立がん研究センター研究所の落谷孝広らにより開発された RPN2

siRNA が臨床試験 (Phase1) に進んでいる。これは、RibophorinII (RPN2) を標的とした siRNA の核酸医薬で、ドセタキセルという抗がん剤に耐性を示す乳がんの患者群の網羅的遺伝子発現プロファイルの解析により、乳癌の抗がん剤耐性を解除できる分子標的である³⁾。骨肉腫、肺がんそしてトリプルネガティブの乳癌などで高発現しており、既存の抗がん剤治療における抗がん剤耐性を克服できる抗がん剤として期待されている^{4,5)}。投与方法は、核酸医薬の課題をクリアするために局所投与であり、デリバリーとしては、株式会社スリー・ディー・マトリックスの界面活性化剤様ペプチド A6K を用いている。その他、名古屋大学大学院 腫瘍外科の浜口道成、國料俊男らが開発を行っている Nek2 siRNA が臨床試験に進んでいる。Nek2 siRNA は、膵がんを対象にした核酸治療薬開発である⁷⁾。乳癌や胆管がんでも抗腫瘍効果が見られている。この核酸医薬は、天然型の Nek2siRNA とアテロコラーゲンのデリバリーを用いて局所投与での腫瘍抑制効果が期待されている。このように核酸医薬は、全身投与を目指して開発を進めるのは、DDS の観点から困難であるが、難治がんなどは局所投与での腫瘍抑制の重要性も有り、今後、全身投与型の DDS の開発が進むまでは、局所投与型の核酸医薬の開発が期待されているところである。

5. 天然型 miRNAs を用いた核酸医薬の開発

がん細胞におけるマイクロ RNA の発現異常は、細胞の増殖、浸潤性、運動性、抗アポトーシス、老化の回避などそのがんの表現型と密接に関係している。がん細胞におけるマイクロ RNA の発現低下が、がんの増殖や特性に重要な機能を果たしている場合、そのマイクロ RNA をがん細胞に補充する方法が考えられる (図 1)。これは、マイクロ RNA の補充療法とよばれ、色々な腫瘍でその有効性が報告されている。我々は、2011 年に老化を誘導するマイクロ RNA に着目し、老化を誘導するマイクロ RNA が多くのがん細胞でその発現が顕著に抑制されていることを見だし、その一つとして miR-22 を報告した (図 2)。miR-22 は、多くのがん細胞を老化様の肥大化細胞化誘導することを見だし、特に、乳がんや子宮頸がんでの顕著な腫瘍抑制効果を示すことを明らかにした¹⁰⁾。現在、miR-22 のようながん細胞に老化誘導できるマイクロ RNA の網羅的な解析を行い、miR-22 よりも強力なものを見だししている。このマイクロ RNA は、がん幹細胞や抗がん剤耐性のがん細胞にも顕著な増殖抑制を示すも

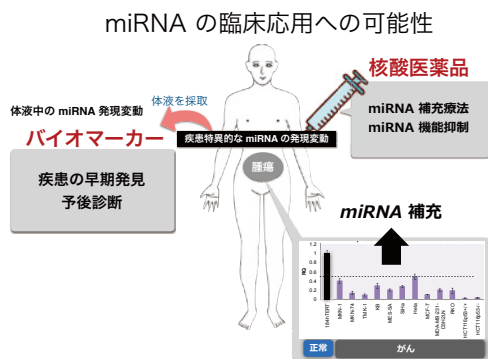


図 1. 補充型核酸医薬のコンセプトと体液バイオマーカー

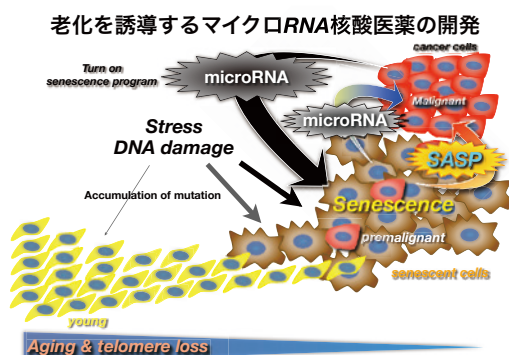


図 2. 老化誘導型マイクロ RNA を用いた核酸医薬の開発

のである。すい臓がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、頭頸部がんなど広範囲ながんに腫瘍抑制スペクトラムを示すことを明らかにしている。頭頸部がんは、舌がん細胞を用いた検証を行い、顕著な抑制が見いだせた。臨床上也アクセスしやすい腫瘍であったが、最終的には、治療ニーズ、有効な治療薬がないことと、転移がしにくい腫瘍であるという理由から、悪性胸膜中皮腫を標的とした核酸医薬の開発を AMED で進めている。天然型 miRNAs を用いた核酸医薬の開発においても、核酸医薬の課題である DDS および核酸特有の臓器集積性などの課題を考慮する必要がある、局所投与による核酸の投与を選択した。DDS は、核酸の安定性と臨床実績のある株式会社スリー・ディー・マトリックスの界面活性化剤様ペプチド A6K を用いている。現在、これを用いた非臨床試験を実施しているところであり、日本独自の核酸医薬として期待している。

6. おわりに

核酸医薬の開発は、高額な医療費として問題となっているような抗体医薬などの次を担う薬剤として期待されている。国内の核酸医薬開発は、前臨床から PhaseI のステージが多いが、そのシーズも増加傾向である。我々が進めるがん幹細胞および抗がん剤耐性のがん細胞の両方に作用するような有望なシーズがアカデミアからも出てきており、今後の核酸医薬の発展と上市に期待したい。

文 献

- 1) Katz, B., Goldbaum, M. (2006) Macugen (pegaptanib sodium), a novel ocular therapeutic that targets vascular endothelial growth factor (VEGF). *International ophthalmology clinics*, **46**, 141-154.
- 2) Crooke, S.T., Geary, R.S. (2013) Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B. *British journal of clinical pharmacology*, **76**, 269-276.
- 3) Honma, K., Iwao-Koizumi, K., Takeshita, F., et al. (2008) RPN2 gene confers docetaxel resistance in breast cancer. *Nature medicine*, **14**, 939-948.
- 4) Fujita, Y., Takeshita, F., Mizutani, T., et al. (2013) A novel platform to enable inhaled naked RNAi medicine for lung cancer. *Scientific reports*, **3**, 3325.
- 5) Fujiwara, T., Takahashi, R.U., Kosaka, N., et al. (2014) RPN2 Gene Confers Osteosarcoma Cell Malignant Phenotypes and Determines Clinical Prognosis, Molecular therapy. *Nucleic acids*, **3**, e189.
- 6) Hamasaki, T., Suzuki, H., Shirohzu, H., et al. (2012) Efficacy of a novel class of RNA interference therapeutic agents. *PloS one*, **7**, e42655.
- 7) Kokuryo, T., Senga, T., Yokoyama, Y., (2007) Nek2 as an effective target for inhibition of tumorigenic growth and peritoneal dissemination of cholangiocarcinoma. *Cancer research*, **67**, 9637-9642.
- 8) Lindow, M., Kauppinen, S. (2012) Discovering the first microRNA-targeted drug. *The Journal of cell biology*, **199**, 407-412.
- 9) Janssen, H.L., Reesink, H.W., Lawitz, E.J., et al. (2013) Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *The New England journal of medicine*, **368**, 1685-1694.
- 10) Xu, D., Takeshita, F., Hino, Y., et al. (2011) miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. *The Journal of cell biology*, **193**, 409-424.