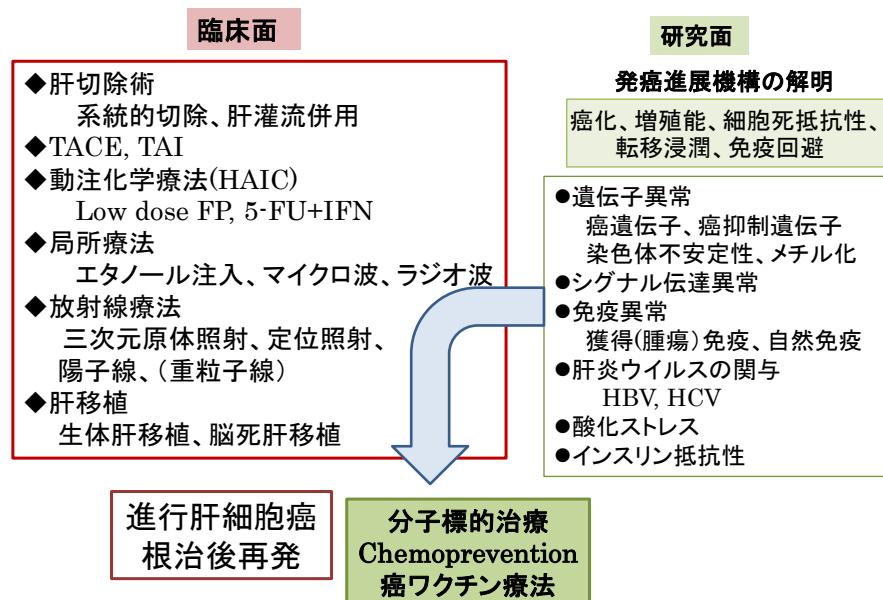


肝細胞癌治療のこれから展開

熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 佐々木 裕

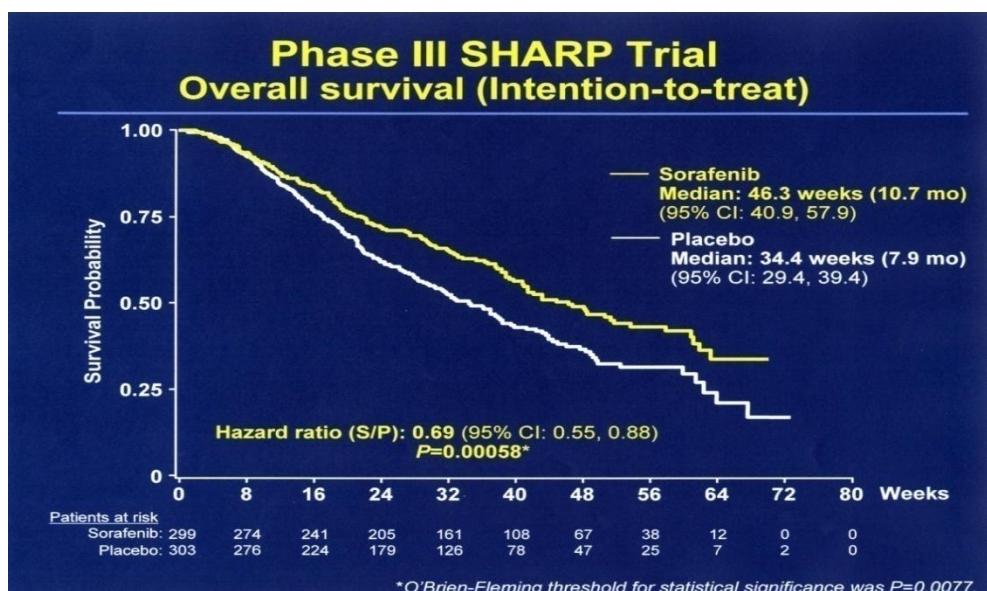
I. 肝細胞癌の臨床と研究の変遷

肝細胞癌(以下、肝癌)に対する治療法の進歩により、肝切除術、経血管的治療法(TACE, TAI)、動注化学療法、放射線療法、局所療法、さらには肝移植が選択できる時代となった。しかしながらすでに進行した肝癌で見つかる場合も多く、また仮に肝切除やラジオ波凝固法(RFA)などの根治的治療を行っても、年率 15-20%と高率に再発を認め、肝癌は依然として予後不良の癌腫の一つである。かかる状況において、肝発癌進展機構についてのさまざまな基礎的研究の成果が、分子標的治療、分化誘導療法、癌ワクチンという形で肝癌治療に反映されるようになった。

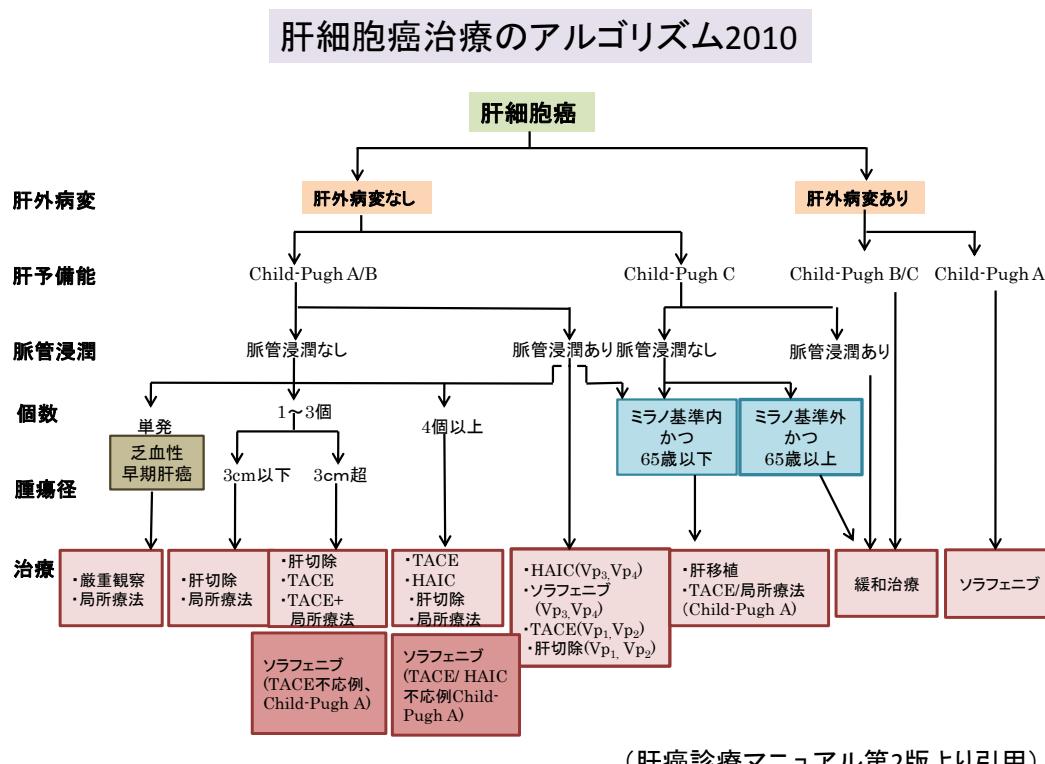


II. 分子標的治療薬の登場

従来の治療法に反応しない肝癌を対象にした大規模無作為比較試験である SHARP trial では、分子標的治療薬ソラフィニブがプラセボ群に比べ生存期間を有意に延長することが報告され(Llovet JM, et al. N Engl J Med 2008;359:378)、その結果から本邦においても保険診療にてソラフィニブの投与が可能となった。

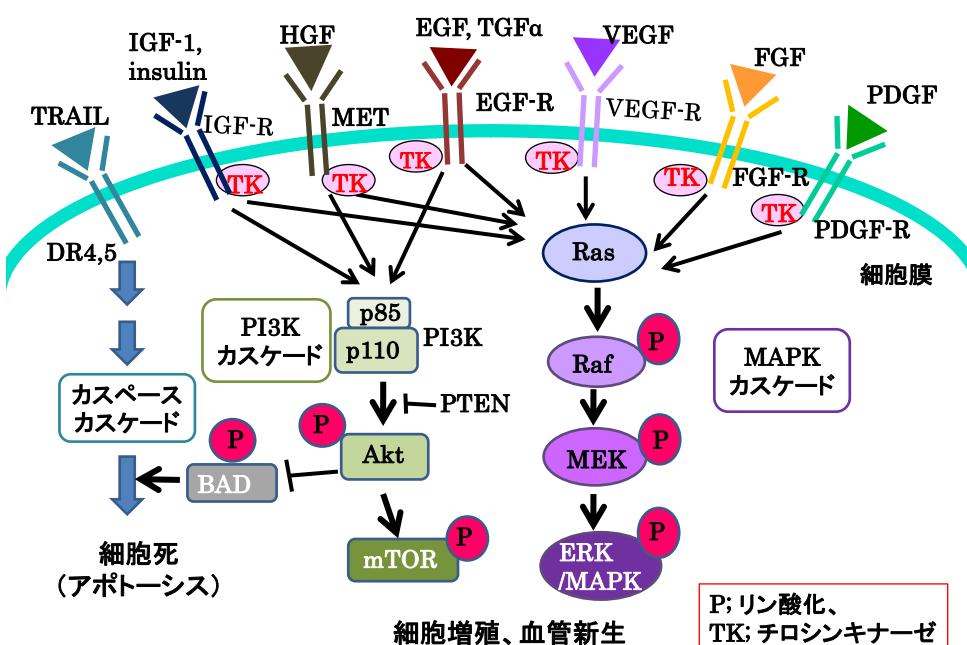


さらに 2010 年の肝細胞癌治療のアルゴリズムにおいても、TACE や肝動注化学療法不応例に対して肝機能が Child A と保たれていれば、ソラフェニブの投与が推奨されている。



III. シグナル伝達の研究から生まれた分子標的治療薬

1990 年代から始まったシグナル伝達研究の成果として、癌細胞の生物学的特性を担うシグナル伝達経路が明らかになり、その結果が分子標的治療薬の開発に結びついた。細胞増殖、血管新生あるいは細胞死抑制を担うシグナル伝達経路である MAPK カスケードや PI3K カスケードでは、その最上流に位置する増殖因子の受容体には TK で表すチロシンキナーゼ活性を有することが特徴的で、分子標的治療薬の多くはチロシンキナーゼ活性を抑制するように設計されている。



IV. 現在使用できる、あるいは臨床試験進行中の肝癌分子標的治療薬

血管新生抑制、細胞増殖抑制、細胞死誘導、転移抑制などを担う様々な標的分子に対する抗体や薬剤が開発され、世界中で臨床治験が進行している。2011年1月現在では、肝癌に投与しうる薬剤はソラフィニブ(商品名 ネクサバール)のみである。

作用機序	標的分子	薬剤 (Hepatology 2010 より改変)
血管新生抑制	VEGF	Bevacizumab(Avastin ®)
	VEGF-R	Sorafenib(Nexavar ®), Brivanib, Linifanib, AZD2171(Cediranib®), TSU68
	PDGF-R	Sorafenib(Nexavar ®), Linifanib, TSU68
	FGF-R	BMS-582664(Brivanib ®), Linifanib, TSU68
	Tie-2	Bay 73-4506, AMG386
細胞増殖抑制	EGF-R	Erlotinib(Tarceva ®), Cecuximab(Erbtitux ®) Lapatinib
	IGF-R	IMC-A12, Cixutumumab (単剤では保留中)
	MET	ARQ197
	Raf	Sorafenib(Nexavar ®)
	MEK	AZD6244
細胞死誘導	mTOR	RAD001(Everolimus®), Rapamycin(Sirolimus), Temsirolimus, AZD8055
	TRAIL	Mapatumumab, CS-1008
転移抑制	Src	Dasatinib

V. 分子標的治療薬の投与方法の工夫

分子標的治療薬の効果を増強するために、さまざまな取り組みが行われている。例えば Vertical blockade とは、1つのシグナル伝達経路の異なるポイントを複数の薬剤で阻害するアプローチである。また Horizontal blockade とは異なるシグナル伝達経路を異なる薬剤で阻害する試みであり、さらに Sequential Therapies とは薬剤耐性が出現した時点に同じシグナル伝達経路を他剤で阻害するという考え方である。抗がん剤との併用療法も臨床治験が始まっている。

- ◆ Vertical Blockade
 - 一つのシグナル伝達経路の異なるポイントを、複数の薬剤で阻害する。
 - 特長; 1)より強固な阻害、2)フィードバック機構を阻害、3)薬剤耐性が重ならない
(J Clin Oncol 2008 26:3709)
 - 例; Bevacizumab (VEGF) + Sorafenib (VEGF-R)
(NCT00881751, Phase II)
- ◆ Horizontal Blockade
 - 異なるシグナル伝達経路を異なる薬剤で阻害する。
 - 特長; 1)重複した毒性を軽減、2)1種類の薬剤への耐性を克服
 - 例; Bevacizumab (VEGF) + Erlotinib (EGF-R)
(NCT 00365391 & 00881751, Phase II)
 - Sorafenib (VEGF-R) + Erlotinib (EGF-R)
(SEARCH trial, Phase III)
- ◆ Sequential Therapies
 - 耐性が出現した時点に同じシグナル伝達経路を他剤で阻害する。
 - 例; Bevacizumab (VEGF)耐性出現⇒ Sorafenib (VEGF-R), Sunitinib (VEGF-R, PDGF-R),
- ◆ Combination of targeted therapy and chemotherapy
 - Sorafenib vs Low-dose FP+ Sorafenib併用療法の第III相比較試験
(SILIUS Phase III trial)

VI. 分子標的治療の新たな標的

薬剤耐性、細胞死、細胞周期や炎症を新たな標的とし、分子標的治療薬の開発や併用療法が行われている。

薬剤耐性

- FGFはVEGF/VEGF-R阻害に対する耐性を担う (Cancer Cell 2005;58:299)
⇒ FGF-R阻害剤(Brivanib, TSU-68)の有用性
- HER3はIGF1-R阻害に対する耐性を担う (Clin Cancer Res 2009;15:5445)
⇒ IGF1-R抗体とEGF-R抗体との併用の有用性

細胞死

- TRAIL(*TNF α -related apoptosis-inducing ligand*)による細胞死の増強 (Gastroenterol 2009;136: 2365)
⇒ Mapatumumab(Agonistic Ab) + Sorafenib 併用療法 (NCT00712855, Phase I)

細胞周期

- 細胞分裂期の蛋白質磷酸化を調節するAurora kinaseの過剰発現は、染色体の不安定性を導く (Nat Rev Cancer 2005;5:42)
⇒ Aurora kinase 阻害剤による肝癌細胞株の増殖抑制と細胞死誘導 (J Hepatol 2010;52:63, ibid 2009;50:518)

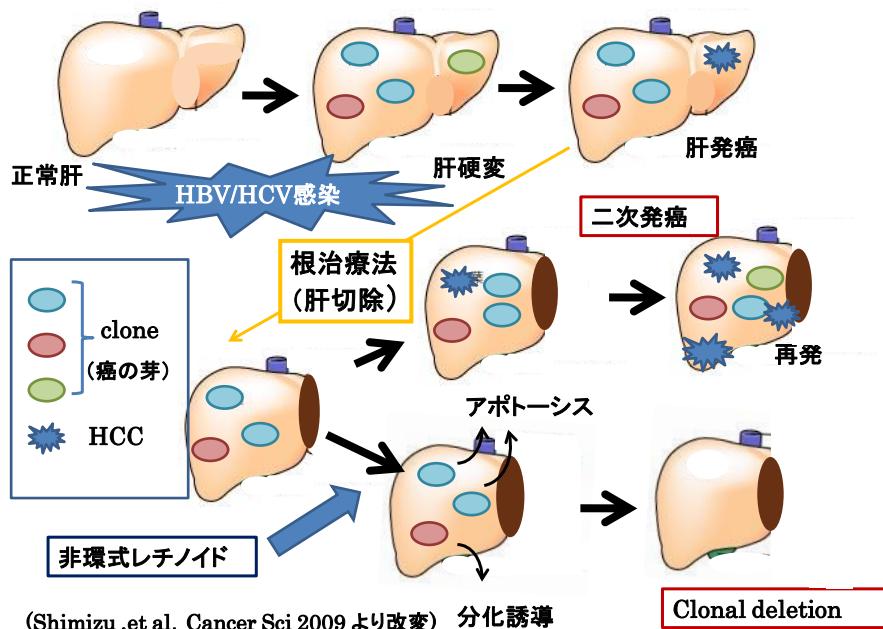
炎症

- 炎症性サイトカインlymphotoxinがNF κ Bを介して肝発癌に関与 (Cancer Cell 2009;16:295)
⇒ lymphotoxin 拮抗剤の可能性(?)

VII. 分子標的治療の課題

肝癌に対する分子標的治療は始まったばかりであり、解決するべきさまざまな課題がある。例えば治療効果の評価法が挙げられる。分子標的治療薬の多くは細胞増殖や血管新生を抑制することから、殺細胞効果を有する従来の抗がん剤とは画像上も異なる変化を呈している。RECIST基準をそのまま当てはめることが可能か、あるいは血流の変化を統合して評価するべきか、今後の検討が必要である。長期投与による安全性の確認、治療効果の予測を目指したバイオマーカーの特定も必須である。加えて肝発癌メカニズムの更なる解明と、より特異性の高い分子標的治療薬の開発も待ち望まれるところである。

VIII. 非環式レチノイドによる分化誘導による Clonal deletion(癌の芽の排除)

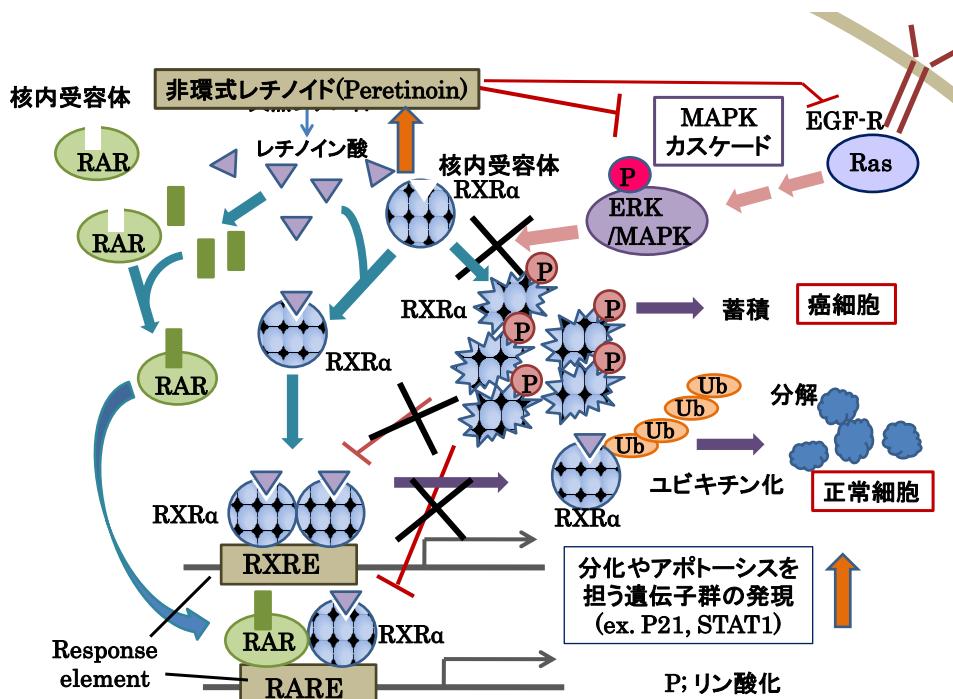


根治治療後も、残存肝には clone(癌の芽) が存在するために 2 次発癌がもたらされる。非環式レチノイドはこのよ

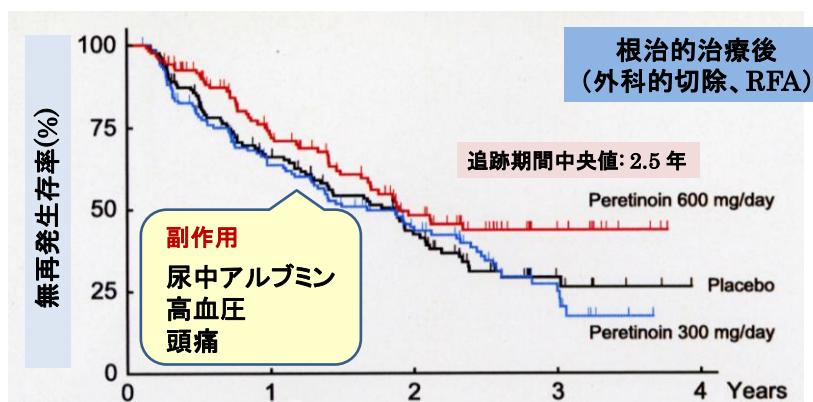
うな癌の芽を細胞死(アポトーシス)に導くか、あるいは“より悪性度の低い”ものに分化誘導する(Clonal deletion)。武藤らは非環式レチノイドによって根治治療後の2次肝発癌が抑制されること報告している(N Engl J Med 1996;334:1561, ibid. 1999;340:1046)。

IX. 磷酸化により機能を失ったRXR α (核内受容体)を非環式レチノイドは回復させる

食物内の天然レチノイドはレチノイン酸に変化し、核内受容体(RXR α , RXR)に結合し、分化や細胞死に関連する遺伝子の発現を誘導する。正常細胞ではRXR α はユビキチン化されて分解されるが、癌細胞では前述のMAPKにより磷酸化を受けて分解されない上に、遺伝子発現を抑制する。非環式レチノイドは細胞内のレチノイン酸濃度を上昇させMAPKの活性も抑えるために、RXR α は機能を回復して分化や細胞死に関連する遺伝子を発現させる。



X. 非環式レチノイド NIK-333 (Peretinoin)による肝癌の再発抑制効果



Hazard Ratio	< 1 year	1-2 years	> 2 years	Overall study period
Peretinoin 600 mg/day vs Placebo	0.72(0.45-1.17)	0.93(0.52-1.66)	0.27(0.07-0.96)	0.73(0.51-1.03)
Peretinoin 300 mg/day vs Placebo	1.11(0.73-1.70)	0.89(0.50-1.60)	1.19(0.55-2.60)	1.06(0.78-1.45)

(Okita K, et al. ASCO 2010)

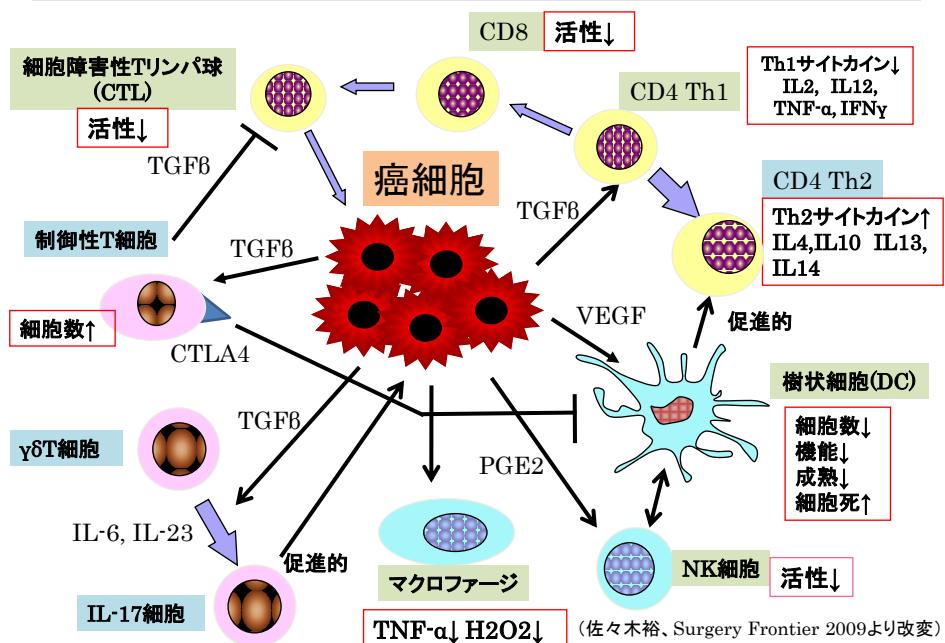
NIK333(Peretinoin)はプラセボに比べ根治的治療後の無再発生存率を有意に上昇させることができた。

本成績を元に現在、厚生労働省へ保険承認の申請がなされており、認可が待ち望まれるところである。

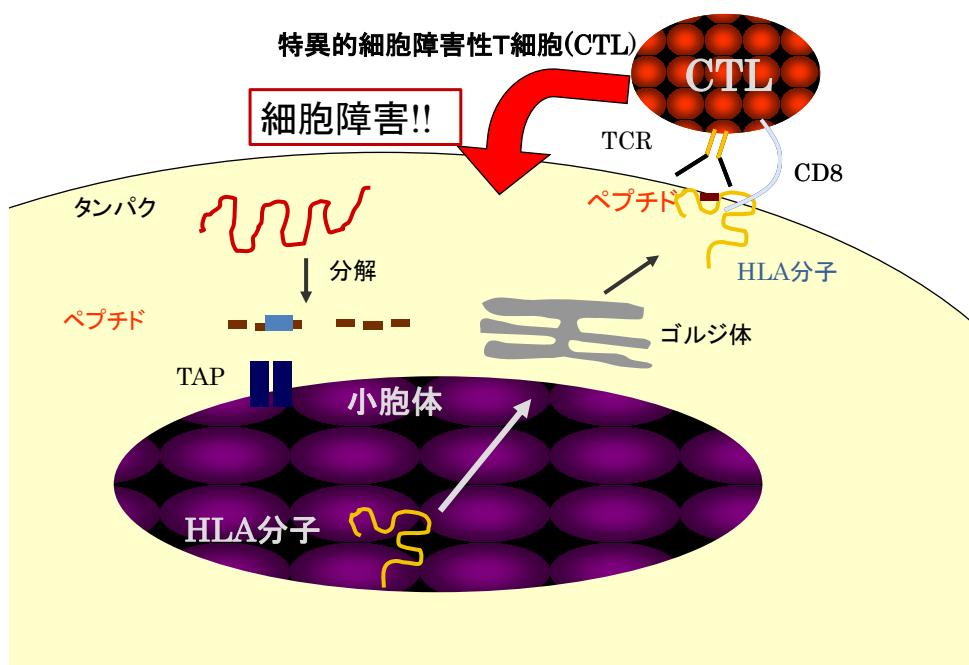
XI. 肝癌治療における癌ワクチン療法の可能性

癌細胞は免疫機構からの攻撃を回避できるような環境を自ら作り出している。即ち、癌細胞から分泌される TGF β 、VEGF(血管新生因子)やPGE2などは、1) 免疫系にブレーキをかける制御性T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、IL-17細胞などを活性化する、2) 免疫系の司令塔である樹状細胞(DC)を不活性化することで、癌細胞を攻撃する自然免疫系(NK細胞)や獲得免疫系(CTL)を抑制するなどのメカニズムで、免疫機構が癌細胞を攻撃しにくくしている。このような癌細胞にとって快適な環境を打破し、癌細胞のみを攻撃する細胞障害性T細胞(CTL)を増やすことで癌細胞を抑制しようとする治療戦略が、癌ワクチン療法である。

癌細胞は免疫からの攻撃を回避しうるような環境を自ら作り出す



XII. 細胞障害性T細胞(CTL)は標的細胞のみを攻撃する機能を持っている

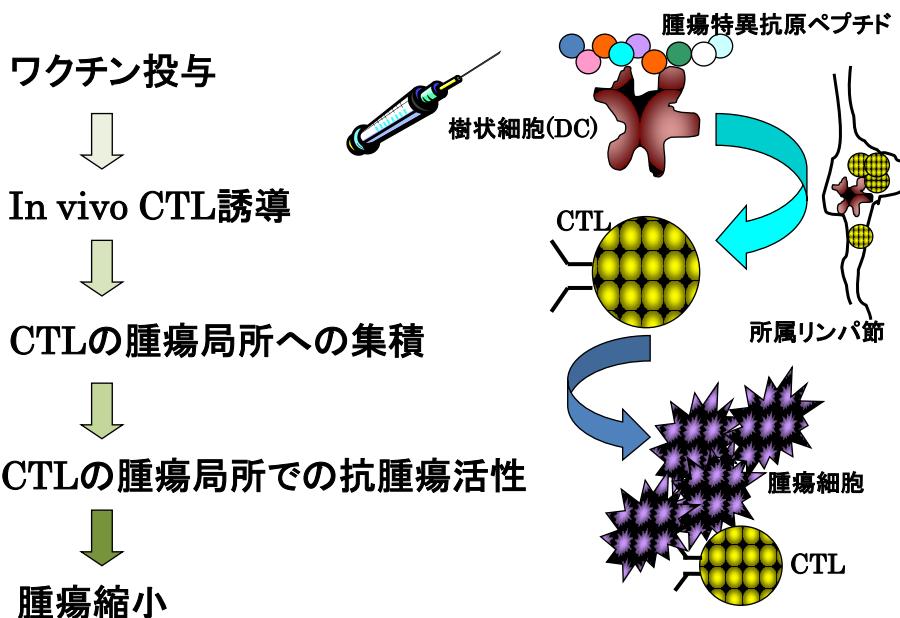


ウイルス感染細胞や癌細胞では、ウイルス蛋白質、癌細胞に特異的に発現している蛋白質の一部(ペプチド)が

MHC class I(HLA 分子)に乗っかり細胞表面に表出されると、それを認識した細胞障害性 T 細胞が攻撃する。

XIII. 癌ワクチン療法の作用機序

癌ワクチン療法では、癌細胞に特異的に発現している蛋白質(腫瘍抗原)の一部である腫瘍抗原ペプチドを担癌患者さんに接種する。その結果、皮下に存在する樹状細胞(DC)がそれを取り込み、所属リンパ節に遊走して癌細胞を攻撃する細胞障害性 T 細胞(CTL)を誘導する。最終的には、癌細胞特異的な CTL が癌組織を攻撃する。



XIV. 癌ワクチン療法の理想的な標的とは？

癌ワクチン療法では、正常細胞には発現せず腫瘍特異的な蛋白質(腫瘍抗原)を標的とすることが重要である。その意味では、肝細胞癌に特異的に発現する遺伝子として同定された GPC3(グリビカ 3)は、癌ワクチン療法に適した標的分子である(Nakatsura T, et al. Biochem Biophys Res Commun 2003; 306:16)。

	HLAの発現低下	癌の多様性	癌の特異性
癌細胞	高い *1	高い *2	あり
腫瘍新生血管	ほとんどない	ほとんどない	ない

*1 Cormier JN et al. Int J Cancer 1998;75:517
Algarra I, et al. Hum Immunol 2000;61: 65

*2 Sandra RR, et al. J Immunol 1998;161:6070
Fonteneau JF, et al. J Immunol 1997;159:2831

一方、腫瘍の新生血管を構成する内皮細胞も癌ワクチン療法の標的として注目されている。癌細胞では HLA の発現低下がしばしば認められ、そのために CTL が癌細胞を認識できなくなる。加えて癌組織は均一な癌細胞の集

合ではなく(多様性がある)、すべての癌細胞に腫瘍抗原が発現しているとは限らない。一方、腫瘍血管の内皮細胞では HLA の発現低下がなく、ほぼ均一な細胞であることから、癌ワクチン療法の標的には適している。

GPC-3 や腫瘍血管を標的にした癌ワクチン療法については、一部の施設において Phase I/II の臨床試験で安全性や有効性が検討されている。将来的には癌ワクチン療法が肝癌治療の選択肢の一つとなることが予想される。

XV. 肝癌の再発抑制のための治療戦略

根治的治療後の再発(転移再発、多中心性再発)は年率 15-20%と高頻度であり、予後の向上のための取り組みが急務である。分子標的治療薬、非環式レチノイド、癌ワクチン療法などがその意味で今後ますます重要視されるであろう。加えて、基礎疾患であるウイルス性肝疾患に対して積極的な治療は再発抑制につながることが期待される。

◆肝切除、局所療法後のアジュバント療法としてのソラフィニブ 国際共同臨床試験STROM試験

◆C型肝細胞癌根治後

ウイルス排除を目指したインターフェロン治療

(Ikeda K, et al. Hepatology 2000; 32:228)

(Shiratori Y, et al. Ann Intern Med 2003; 138: 299)

少量・長期インターフェロン維持療法

(Kudo M, et al. Oncology 2007;72:S132)

◆B型肝細胞癌根治後の抗ウイルス療法

◆根治的治療後の分化誘導療法(非環式レチノイド)

◆癌ワクチン療法

XVI. 肝発癌予防のための治療戦略

◆B型慢性肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス治療による発癌予防 IFN治療で累積発癌率の有意な低下と累積生存率の有意な上昇

(Lin SM, Hepatology 1999; 29: 971)

ラミブジン投与でChild-Pugh スコアの上昇抑制と、発癌率の低下
(Liaw YH, N Engl J Med 2004;351:1521)

◆C型慢性肝炎・肝硬変に対するインターフェロン治療と発癌予防 IFN α 投与後の 有意な肝機能の改善と発癌抑制効果

(Nishiguchi S, Lancet 1995;346:1051-5)

IFN α -2a長期間維持療法後、4年間の観察では病態の進行は抑制せず (HALT-C study, N Engl J Med 2008)
HALT-C studyにおいて肝硬変症例では平均6.1年の観察で肝発癌が抑制された。
(Anna SL, AASLD meeting 2010)

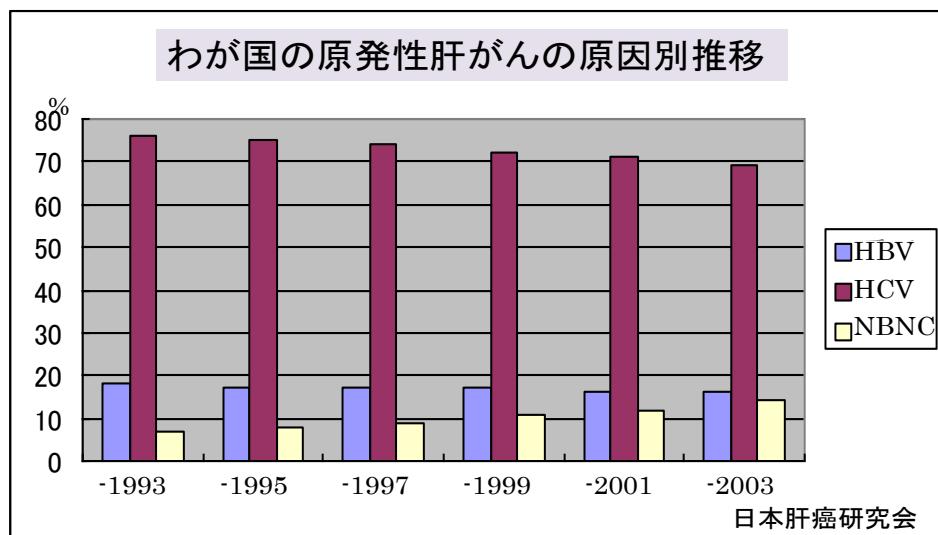
◆ BCAA製剤による非代償性肝硬変の機能悪化防止、発癌抑制 (Lotus 試験)

慢性肝疾患が肝癌の前癌状態であるが故に、原因の排除と炎症の鎮静化も不可欠である。例えば、B 型慢性肝炎・肝硬変には、インターフェロン(IFN)や核酸アナログ投与による肝機能の改善や肝発癌の抑制効果が報告さ

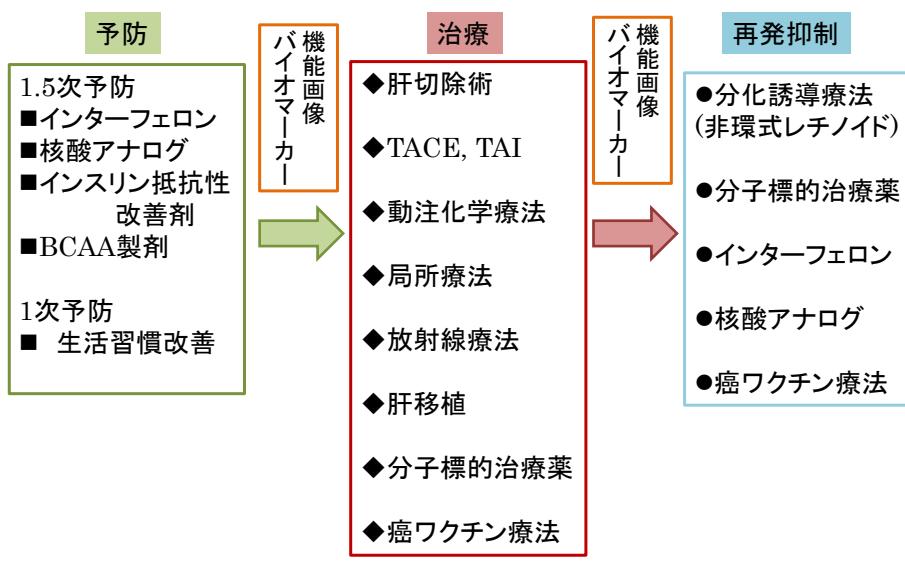
れている。一方、C型慢性肝疾患に対するIFN治療でも、肝機能の改善や肝発癌の抑制が認められている。とりわけ発癌率が年率5-8%にものぼる肝硬変を対象に、IFN α 2aの少量長期投与を行うことで(HALT-C study)、肝発癌が有意に抑えられることが2010年のアメリカ肝臓病学会で報告されたことは記憶に新しい。さらに肝硬変患者に対するBCAA酸製剤により、肝発癌が抑制されることもLotus試験として報告されている。

XVII. 日本の肝癌の原因是時代とともに変わってきた

日本肝癌研究会の統計では、過去10年間にB型肝癌はほぼ横ばいではあるが、C型肝癌は減少傾向にある。1993年よりC型肝炎に対するインターフェロン治療が始まり、ペグインターフェロンやリバビリンの登場で治療効果が飛躍的に向上していることが理由と考えられる。一方、非B非C(NBNC)肝癌の占める割合が増加しているが、肥満、糖尿病、高脂血症など生活習慣病を基礎にしたNASHからの発癌が主因と推定される。



XVIII. 肝癌治療のこれからの展開



肝癌の治療法は近年、飛躍的に進歩しており、個数、大きさ、広がり(病期)や背景肝の機能、合併症の有無など

を総合的に判断して治療が行われるようになった。また治療後の再発抑制を目指したさまざまなアプローチが行われるようになり、今後の肝癌治療の基本戦略の一つとなるであろう。一方、肝癌の前癌状態である慢性肝疾患に対する積極的な治療介入は、1.5 次予防の観点から必要である。さらに生活習慣の改善は 1 次予防として非 B 非 C 肝癌の発癌予防に結びつくと考えられる。加えて肝発癌や再発を”より早期に”診断する、あるいは治療効果を客観的に評価する目的で、新たな機能画像診断法やバイオマーカーの確立は急務である。結論として、系統的な診断・治療体系の確立と個別化医療の具現化が、肝癌診療のこれから進むべき方向であろう。

XIX. おわりに

本稿は、JDDW2010 日本肝臓学会大会(横浜)シンポジウム 1 「肝細胞癌治療のこれから展開」の基調講演を元に作成した。上述の分化誘導療法や癌ワクチン療法が近い将来、臨床に導入されることを期待しつつ、「今後の肝癌治療の方向性」を私なりにまとめた内容である。先生方のご理解の一助になれば幸いである。