

がん薬物療法の更なる進歩を期して*

柴田 浩行

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻腫瘍制御医学系 臨床腫瘍学講座

(平成 22 年 4 月 19 日掲載決定)

Search for the “Bullet”

Hiroyuki Shibata

Department of Clinical Oncology, Akita University, Graduate School of Medicine

キーワード：がん薬物療法, がん生物学, 分子標的治療, 化学発がん予防

Key words: Cancer Chemotherapy, Cancer Biology, Molecular targeted therapy, Chemoprevention

はじめに

我が国における主要死因別素死亡率の年次推移を見ると、1980 年代初頭に悪性新生物が首位に立って以来、約 30 年間にわたってトップの座に君臨している。平成 19 年には年間約 33 万人の人が“がん”によって死亡している。一方、罹患率の方も、男性の場合、国民の二人に一人が、女性の場合でも三人に一人がその生涯において“がん”に罹患すると想定されている。このような状況下に「がん対策基本法」をはじめとする政策的な介入も行われ始めた。がん研究における成果や進歩は、不治の病と恐れられた“がん”と闘うための基盤を整備し、新たな治療手段を提供した。さらに治療モダリティーの進歩は「新しい医療人」の育成を必要とし、医師としては腫瘍内科医という固形がんの薬物療法の専門医を求めるに至った。新設された秋田大学臨床腫瘍学講座の開設に臨み、がんの薬物療法の歴史と自らの過去を回顧しつつ、将来のがん薬物療法の方向性について私見を述べさせて頂く。

1. 高齢化社会の進行と“がん”

平成 19 年度の簡易生命表によると日本人の平均寿命は男性が 79.2 歳、女性が 86.0 歳である。65 歳以上の総人口に占める割合は 22% と世界に冠たる長寿国である¹⁾。そして、全悪性腫瘍死亡数における 65 歳以上の高齢者の割合は 78% を占め、がんと診断される年齢の中央値は 70 歳に近づいている。がんの総死亡率は 1980 年代半ばぐらいから横ばい、または低下傾向を示す。この原因としてはライフスタイルの変化、衛生レベルの向上、“がん”に関する知識の啓蒙、検診の受診機会の増加など様々な要因を挙げることが出来る。一方、高齢者、とくに 85 歳以上では、むしろがんの罹患率は増加している。高齢化社会では、多くの人が老いて“がん”に罹患し、“がん”で亡くなるという状況が展開している。高齢者が“がん”に罹患しやすいのは環境変異源性物質による DNA 付加体の蓄積、メチル化の亢進、点変異の蓄積など、加齢とともに増加する遺伝子異常の蓄積に起因する。長寿命の多細胞生物であるヒトが、ついには“がん”を発症するのは避けがたい運命である。

2. がんの分子病態の解明を目指して

私が医学部を卒業し、がんの薬物療法の道に入ったのは 1987 年のことである。当時の固形がんの薬物療法は、まだ開発途上にあり、その治療成績は惨憺たる

Correspondence: Hiroyuki Shibata, M.D., Ph.D.
Department of Clinical Oncology, Akita University, Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel: 81-18-884-6262
Fax: 81-18-884-6455
E-mail: hiroyuki@med.akita-u.ac.jp

*平成 22 年 1 月 13 日 新任教授就任講演

(2)

がん薬物療法の更なる進歩を期して

ものであった²⁾(図1)。また、1990年代半ばには「患者よ、がんと闘うな」という小誌が刊行され、そこには「抗がん剤は効かない」、「抗がん剤は命を縮める」といった激越な見出しが並んでいた。当時の固形がん

の薬物療法は、これを論破するほどの治療成績を提示できない状況であった。その理由を端的に言えば、がんの生物学的理解があまりにも乏しかったことに尽きる。孫子に曰く、「敵を知り、己を知らば、百戦して



図1. 東北大学化学療法科と仙台厚生病院消化器科(1978-1990)における進行がん患者統計

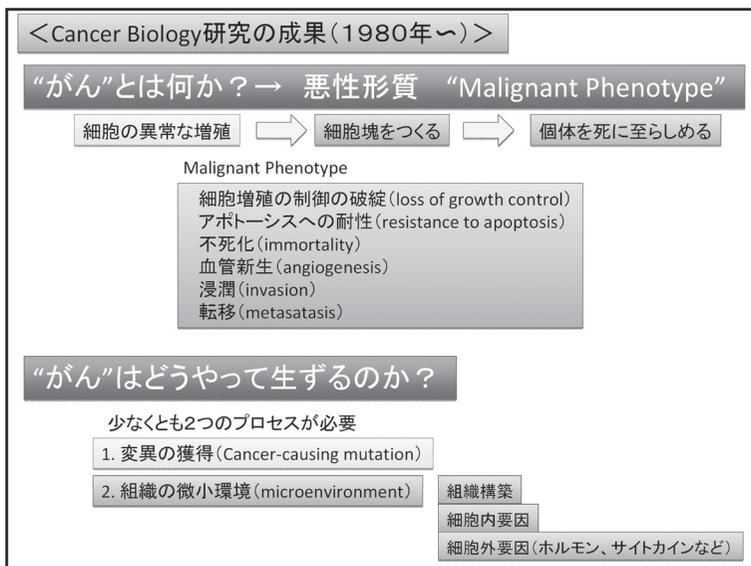


図2. がん生物学の進歩とがんという病態の理解

危うからず。」である。

今日では、“がん”という病態は細胞が悪性形質を獲得し、異常増殖を営み、細胞塊を形成して、ついには個体を死に至らしめるものと理解されている。悪性形質には細胞増殖の制御の破綻、アポトーシスへの耐

性、不死化、血管新生、そして浸潤・転移などが含まれる(図2)。がんを生じるには“がん”を引き起こす変異の獲得があり、もうひとつに“がん”の存在する微小環境の再構築がある。悪性形質の獲得には Onco-gene の変異や Tumor Suppressor の機能消失などを含

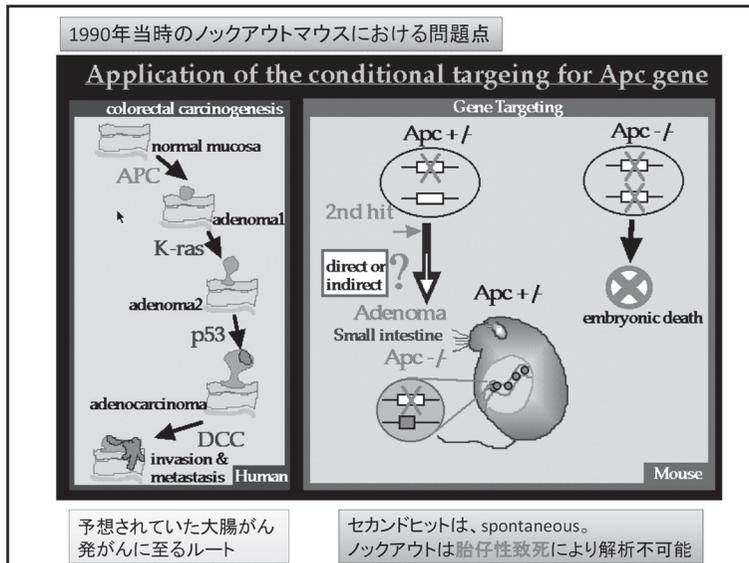


図3. ノックアウトマウスを用いた発がん研究

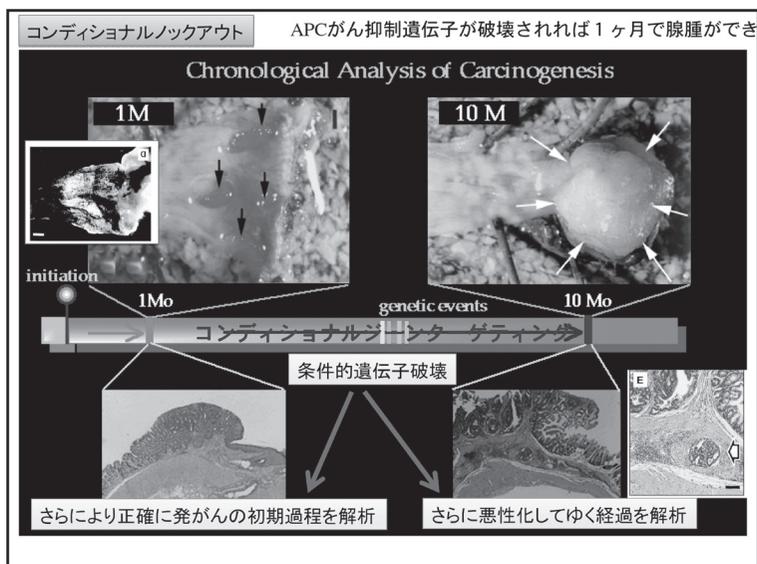


図4. コンディショナルノックアウトマウスを用いた大腸発がん研究

(4)

がん薬物療法の更なる進歩を期して

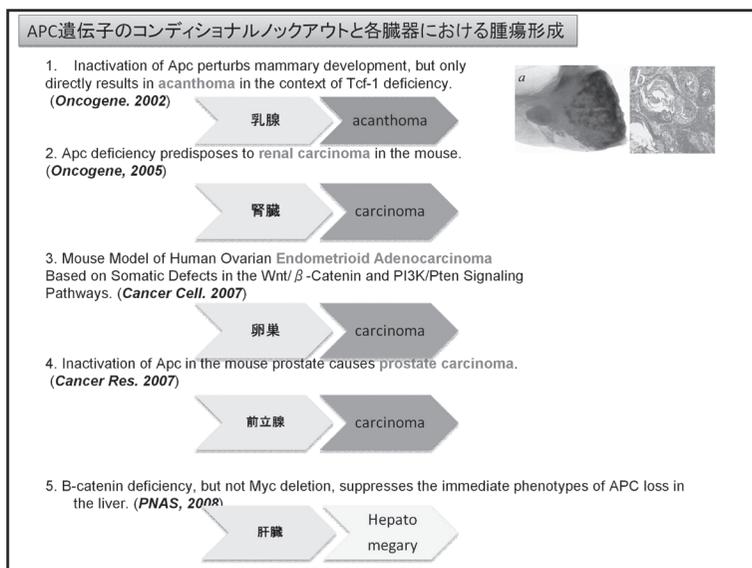


図5. コンディショナルノックアウトを用いた各種臓器における発がん研究

む多くの遺伝子変異が関与し、これらが蓄積し、悪性度が増してゆくことが判明した。そのような中、1990年代、私は診療よりも、もっぱらがんの分子生物学的研究に没頭した。当時、私はノックアウトマウスを用いて大腸がん発がんの分子機構の研究を行っていた。大腸がん発がんは腺腫、腺がん、浸潤がん、転移性がんという多段階のプロセスを経て、発生、進展し、各ステップに対応する *APC*、*KRAS*、*p53*、*DCC* などの遺伝子異常の関与が示唆されていた。しかし、ノックアウトの技術では胎仔性致死の壁に阻まれ、*in vivo* でこれらを証明することは不可能であった（図3）。そこで *Cre/loxP* 組換えシステムを利用したコンディショナルターゲットという方法確立し、これを *Apc* 遺伝子に応用した。その結果、*Apc* 遺伝子をマウスの直腸粘膜で破壊すると、早くも21日目には腺腫が形成されることが確認され、大腸がんの多段階発がんのイニシエーションにおける *Apc* 遺伝子の直接的な役割を証明した³⁾（図4）。世界に先駆けたコンディショナルターゲットのがん研究への応用であった。その後、このマウスを用いて *Apc* 遺伝子が乳腺、腎臓、卵巣、前立腺にも腫瘍をつくるポテンシャルがあることが証明された（図5）。今日、*APC* は *Wnt* シグナル伝達系に属する分子で β -Catenin の分解に関与することが判明している。*APC* 遺伝子が破壊されると細胞内に β -Catenin が蓄積し、これが核内に移行し、転写因

子として *c-Myc* や *CyclinD1* といった *Oncogene* の転写活性化を引き起こす。

3. がんの分子制御法を見いだすために

そのようなマウスを用いた分子生物学的な研究を行っていたところ、発がんを制御するヒントとなるような事象に遭遇した。Germ line で *Apc* 遺伝子に変異のあるマウスは消化管ポリポーシスを呈し、ヒトの家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis, FAP) のモデルマウスとなる。私が樹立した FAP モデルマウスの中に *Apc* 遺伝子に変異があるにもかかわらず、ポリポーシスにならない1重系 (clone 19) が存在することに気がついた（図6）。この重系には *Apc* 遺伝子変異に起因する発がんを制御する変異 (modifier 変異) があると考えた。その後、近交系マウスへの戻し交配を利用した分子遺伝学的方法により、modifier 変異の原因遺伝子を同定した。それは細胞内で E-Cadherin を裏打ちする細胞接着因子 α -Catenin であった⁴⁾（図7）。浸潤がん、転移がんでは α -Catenin の喪失が観察されており、浸潤・転移との関連が論じられてきたが、前がん病変における α -Catenin の役割については、さらなる解明が必要である。私の記憶では FAP の modifier として最もインパクトを示したのは *COX2* である。*Apc* 遺伝子変異があっても *COX2* 遺

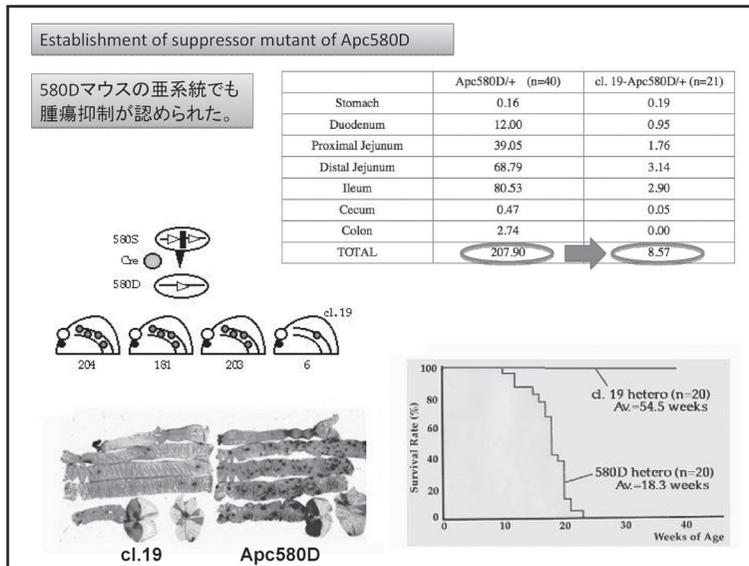
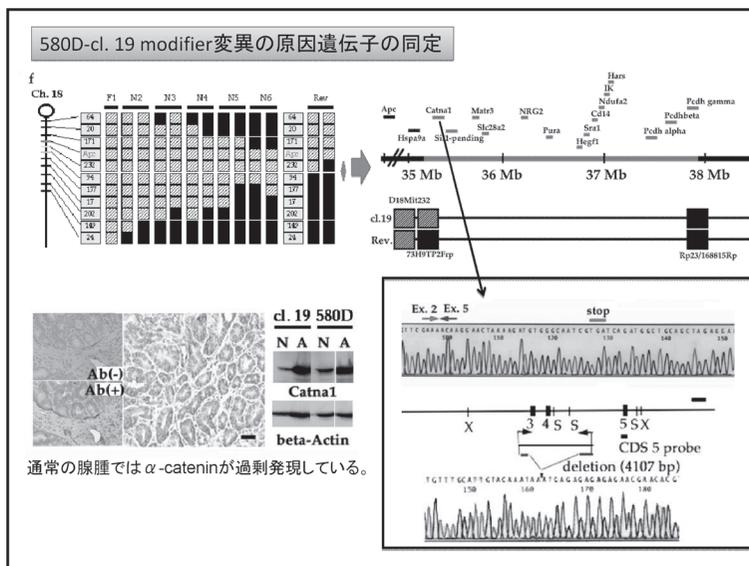


図 6. 大腸がんの modifier 遺伝子の探索

図 7. 大腸がんの modifier 遺伝子の同定 = α -Catenin いた大腸がん研究

伝子がノックアウトされているとポリープ数は激減する。これらの結果に基づいて COX2 の特異的インヒビター、セレコキシブの臨床試験が行われた。腺腫形成の抑制を認めたが、循環器系の有害事象が 27.3% に出現したため、セレコキシブは予防剤としては不適切

であると結論された⁵⁾。マウスの分子遺伝学的な実験から得られた教訓として、発がんの On/Off もクリティカルな遺伝子の制御によって達成することができるという事実である (図 8)。私も体験した「がん研究の多くの成果」は、がんの薬物療法に還元され、特に分

(6)

がん薬物療法の更なる進歩を期して

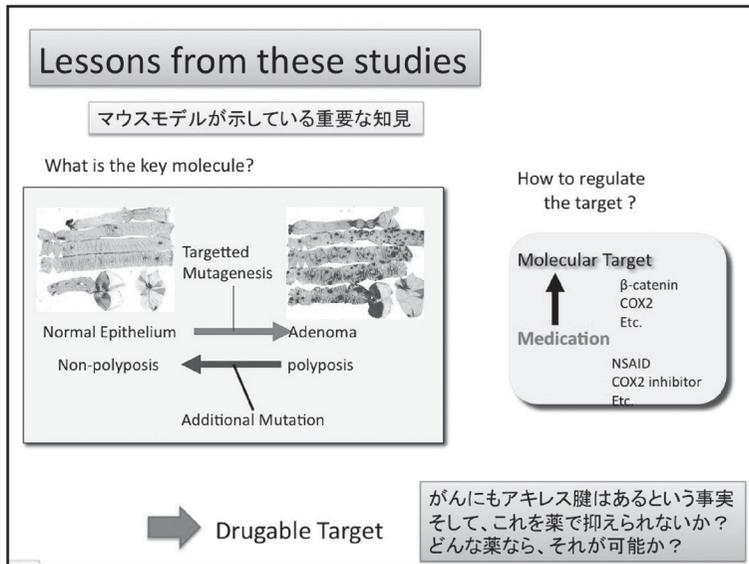


図 8. マウスモデルからの教訓 – “分子レベルでの発がんの制御”

子標的治療という新しいがん薬物療法の飛躍的な進歩の大きな礎になった。

4. がん薬物療法のパラダイムシフト

がん薬物療法の歴史は、ナイトロジェンマスタードが Hodgkin Lymphoma に有効と報告された 1942 年にさかのぼる⁶⁾。初めて固形がんに対する有効性が示されたのは 1958 年の Choliocarcinoma に対するメトトレキセートの有効性である⁷⁾。しかし、血液腫瘍とは異なり、固形がんに対する抗悪性腫瘍薬の治療成績は長らく低迷した。例えば、進行大腸がんの生存期間の中央値 (median survival time, MST) は 1990-1991 年には約 12 ヶ月であり、5 年生存率は 1990-1994 年には 10% 未満であった⁸⁾。当時の固形がんの薬物療法の主力となっていた抗悪性腫瘍薬は、いずれも細胞に対する選択性の低い cytotoxic agent である。したがって、増殖が盛んな正常細胞に対するダメージは不可避で血液毒性、消化器毒性に代表される有害事象 (副作用) が高頻度に発生した。その後、僅かずつではあるが、進行大腸がんの治療成績は、しかし確実に向上し始める。1990-1991 年に約 12 ヶ月であった MST は 2004-2006 年には 30 ヶ月に近づき、また、1990-1994 年には 10% 未満であった 5 年生存率は 2004-2006 年には 30% を超えるまでに至っている⁸⁾。このような治療成

績の進歩の背景には 2004 年に登場したベバシズマブ (BV)、そしてセツキシマブ (Cmab) といった分子標的薬の寄与するところが大きい⁸⁾。分子標的薬の嚆矢は 2001 年のイマチニブの慢性骨髄性白血病 (CML) に対する承認である⁹⁾。イマチニブは CML の原因である BCR-ABL キメラがん遺伝子産物のチロシキナーゼ活性を特異的に阻害する¹⁰⁾。その治療効果は血液学的完全寛解が 90% 以上というように絶大であった。これらの分子標的薬はがん化において鍵となる分子、例えばイマチニブの場合には BCR-ABL といった細胞増殖の制御に関する分子を、BV では Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) といった血管新生に関する分子を制御する。分子標的薬の登場は分子病態に立脚した、より理論的な薬物療法の実践を可能にした。これらの進歩の総体として、今日では表に示すように多くの固形がんが薬物療法に対して一定の効果を示すようになってきている。

大腸がんは部位別の死亡数において平成 19 年には男性は第 3 位、女性では第 1 位である。「大腸癌治療ガイドライン」に記載された進行再発大腸がんの治療方針は、切除不可能な場合、Performance Status の良いケースでは全身化学療法が適応となる。進行再発大腸がんにおいて用いられる抗悪性腫瘍薬は、cytotoxic agent としては 5-FU、塩酸イリノテカン (CPT-11)、オキサリプラチン (I-OHP) である。5-FU は核酸代

表1. 近年の化学療法による治療効果

A群 治療が期待できる	B群 延命が期待できる
<ul style="list-style-type: none"> ・急性骨髄性白血病 ・急性リンパ性白血病 ・ホジキンリンパ腫 ・非ホジキンリンパ腫 (高中悪性度) ・胚細胞腫瘍 ・絨毛がん 	<ul style="list-style-type: none"> ・乳がん ・卵巣がん ・小細胞肺がん ・大腸がん ・多発性骨髄腫 ・膀胱がん ・非ホジキンリンパ腫 (低悪性度) ・慢性骨髄性白血病 ・骨肉腫
C群 症状改善が期待できる	D群 効果は期待できない
<ul style="list-style-type: none"> ・軟部肉腫 ・頭頸部がん ・食道がん ・胃がん ・非小細胞肺がん ・膀胱がん ・腎がん ・前立腺がん 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫 ・肝がん ・甲状腺がん

アンダーラインは2003年よりランクアップ

謝拮抗薬でDNAの合成阻害とRNAの機能障害を引き起こす。CPT-11はトポイソメラーゼIの阻害剤、1-OHPは第三世代の白金誘導体である。5-FU単独の時代には進行再発大腸がんのMSTは10.5ヶ月であった。次いで、これに還元型葉酸、1-ロイコポリン(1-LV)を加えて、5-FU、チミジル酸合成酵素(Thymidylate Synthase)との間に三者共役体を形成させ、バイオケミカルモジュレーションを行うレジメンが登場した。5-FUを持続投与するDeGramont¹¹⁾やAIOレジメン¹²⁾によってMSTの更なる延長が認められた(MST=16.6ヶ月)。その後、CPT-11と5-FUの多剤併用療法であるIFL療法やFOLFIRI療法が開発され¹³⁾、MSTは17.1ヶ月に達した。特にFOLFIRI療法は現在、keyとなる治療法の一つである。さらに1-OHPと5-FUの併用療法であるFOLFOX療法が開発された。FOLFOX療法にも様々な派生型のレジメンが存在するが、当初、我が国で幅広く用いられたのはFOLFOX4であり¹⁴⁾、その後、day2の5-FUのbolus投与を省略するなどしたmodified FOLFOX6が汎用されている¹⁵⁾。FOLFIRIとFOLFOX療法は、どちらか先行させた治療が無効となった時点で、もう一方に引き継ぐことによりMSTは21.5ヶ月にまで延長できることが示された¹³⁾(図9)。現在では、5-FU、CPT-11、そして1-OHPの3剤を全て使い切ることが、進行再発大

腸がんの患者に最もベネフィットをもたらすとされている。2004年、進行再発大腸がんの薬物療法にBVがFDAの承認を受けた。BVは単剤では効果を示さないが、FOLFIRIやFOLFOX療法と併用することで上乗せ効果を発揮する。血管新生の阻害剤で、腫瘍血管を間引くことで腫瘍の間質圧を下げ、cytotoxic agentのデリバリーを向上させる作用がある。FOLFIRIやFOLFOX療法に対する上乗せ効果として無増悪生存期間を約2~3ヶ月程度延長させる^{16,17)}。進行再発大腸がんの分子標的薬としては、この他にCmab、同じく完全ヒト化モノクローナル抗体であるパニツムマブ(Pmab)がある。Cmabは2008年に我が国においても使用可能となり、単剤でも効果があることが示されている。その奏効率はセカンド、サードラインで約10%程度であるが、海外ではファーストラインから用いられており、FOLFIRIともFOLFOXとも併用される^{18,19)}。現在知られているEGFR抗体の最大の効果予測因子はKRAS遺伝子変異の有無である。KRASはEGFRの下流に位置するシグナル伝達分子であり、大腸がんでは約50%にKRAS遺伝子の活性型変異が見出される。KRASに活性型変異が存在すれば、その上流のEGFRをCmabやPmabで抑えても抗腫瘍効果を期待できない^{20,21)}。EGFRに始まるシグナル伝達系にはKRASの下流のBRAF、MAPキナーゼ、さらにPI3

(8)

がん薬物療法の更なる進歩を期して

キナーゼなど、その他のパスウェイも存在し、これらの遺伝子を診断することの臨床的重要性については現在、解析が進行している。分子標的薬は高額な医薬品であるので、投与にあたってレスポンスを正しく抽出することは医療費削減の観点からも重要である。

分子標的薬は cytotoxic agent と異なり、当初、有害事象は少ないのではないかと予想された。しかし、分子標的薬にも個々の薬剤に特有の有害事象が起きることが判明した。頻度は低いが、中には致命的な転帰をたどるような重篤なものも含まれており、注意が必要である。BV の有害事象は欧州の大規模市販後調査 (First BEAT study) の結果、高血圧が 28.5%、蛋白尿が 8.8%、重篤な消化管出血 (Grade 3 以上) が 2.6%、重篤な動脈塞栓症が 1.1%、重篤な消化管穿孔が 1.7% と報告された²²⁾。Cmab の有害事象は本邦における市販直後調査の結果 (3,046 例を対象とした) によると infusion reaction が 3.6% (そのうち重篤なものは 1.2%)、皮膚症状が 45.9% (重篤なものは 1.3%)、消化管障害が 10.2% (重篤なものは 1.5%)、低マグネシウム血症などの電解質異常が 3.9% (重篤なものは 0.2%)、間質性肺炎が 0.5% と報告された。1,079 例を対象とした Pmab の有害事象の報告 (ただし、Grade 3 以上の重篤なもの) によると、infusion reaction が 0.1%、皮膚症状が 6.7%、爪周囲炎が 0.6%、下痢が 4.4%、低マグネシウム血症が 0.8% であった²³⁾。Pmab は完全ヒト化モノクローナル抗体であるので Cmab よりも infusion reaction の発現は低い。また、Cmab も Pmab も、皮疹が強くなる方が効果のあることが判明している。BV では高血圧クリーゼや血栓症、消化管穿孔には十分な注意が必要で、これらのハイリスクの群には投与を控えるべきである。また、Cmab や Pmab では皮膚症状が高頻度に出現するので、これらに対する予防やケアが必要となる。

現在、FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法では 5-FU の持続投与のために埋込式皮下ポートの造設が必要である。今後の展開として、医療資源および患者の利便性の観点からポートを必要としない方法が模索されている。そこでは 5-FU の持続投与に代わり、経口の 5-FU プロドラッグを用いる。経口 5-FU のプロドラッグとしては、capecitabine, doxofluridine, tegafur, および tegafur と uracil の合剤である UFT と tegafur/gimeracil/oteracil の合剤である S-1 がある。なかでも、capecitabine を用いた組み合わせである XELOX, XE-LIRI^{24,25)}、CapIRI, CapOX や S-1 を用いた組み合わせ

である SOX, IRIS などの臨床試験の結果が続々と公表されている^{26,27)}。私も参加した臨床試験等を経て、これらの経口フッ化ピリミジンを用いた方法と旧来の方法との同等性が証明されつつある。

進行再発大腸がんは数年前まで表における C 群、すなわち「症状の改善が期待できる」グループに属していた。しかし、今日では B 群、「延命が期待できる」グループに格上げされた。これに分子診断による効果予測による個別化医療が開始され、進行再発大腸がんの薬物療法は今後も大きく進化してゆくものと思われる。

5. 新規の抗悪性腫瘍薬剤の開発からがん予防まで

今日、多くのがん研究の成果から、がん細胞の増殖、血管新生、そして浸潤、転移などのメカニズムが分子レベルで理解されるようになり、より詳細な解析が進んでいる。分子標的薬のターゲットも続々と明らかになり、これらを制御する小分子化合物や抗体の開発は加速している。しかし、一方で耐性化など、がん細胞が分子標的治療をエスケープする機構も見いだされている。ヒトが、がんになるのが宿命であれば、薬によってがんを予防するのが新たな命題となる。世界保健機関 (World Health Organization, WHO) によると 2030 年には世界で年間 1200 万人が、がんで死亡すると予想されるが、そのうち約 30-40% は予防可能であるという²⁸⁾。がんを撲滅する戦略としては「早期発見」、「治療」に加えて「予防」の重要性が提唱されている。前述したように、セレコキシブは発がんの予防剤としては不適切であった。化学発がん予防剤は化学療法剤とは異なり、余程のハイリスクの人を除き、健常者が対象であり、しかも長期に服用することから僅かな有害事象でもメリットを上回ってしまう。

WHO によれば発がんのリスクを下げるものとして、大腸がんの場合、身体的活動 (確実)、野菜・果物の摂取 (可能性大) を挙げている。国立がんセンターもがんを防ぐ 12 条に「緑黄色野菜をたっぷり」という一条を掲げている。緑黄色野菜のような食事性のもものは副作用の点では理想的であるが、いったい緑黄色野菜によるがん予防のメカニズムは何なのか? 科学的な説明が不十分であった。近年、その抗腫瘍効果/発がん予防の分子機構が明らかになり、緑黄色野菜に含まれるフィトケミカルと総称される化合物が、がん関

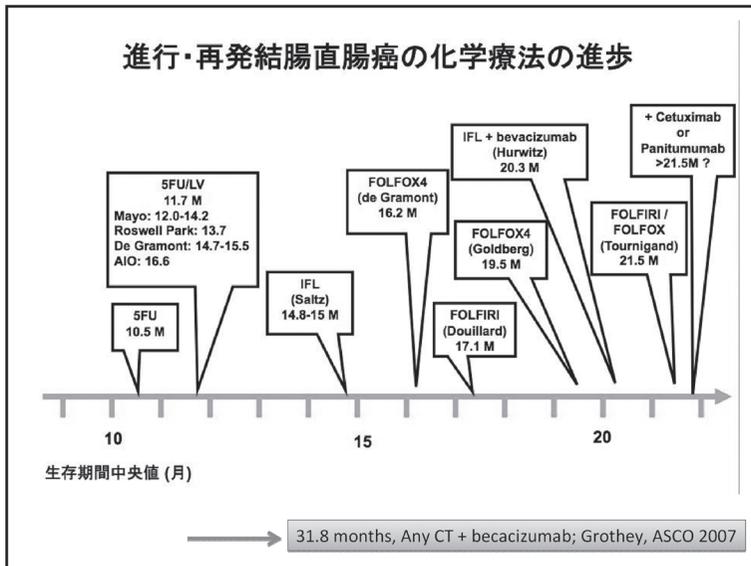


図9. 大腸がん化学療法の進歩

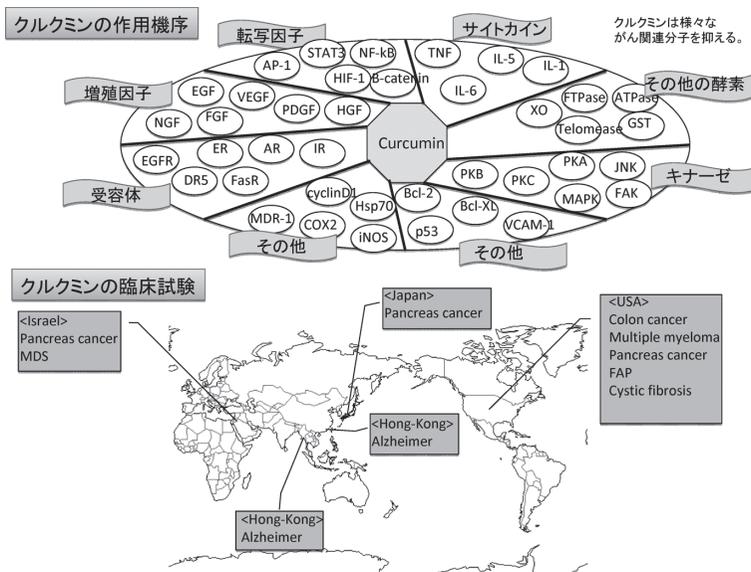


図10. 分子標的化合物—“クルクミン”

連分子を標的制御することが判明した。私も、2005年から東北大学大学院薬学研究所岩淵研が所有する新規合成化合物ライブラリーの中から抗腫瘍活性を持つフィトケミカルアナログをスクリーニングするプロジェクトを開始した。その結果、ウコンに含まれる色

素、クルクミンのアナログにクルクミンを上回る抗腫瘍活性を見いだした。このアナログをリード化合物として、新たに100種類以上のアナログを合成し、GO-Y030という新規アナログにクルクミンを50倍以上上回る抗腫瘍活性を見出した²⁹⁾。クルクミンは、自身の

(10)

がん薬物療法の更なる進歩を期して

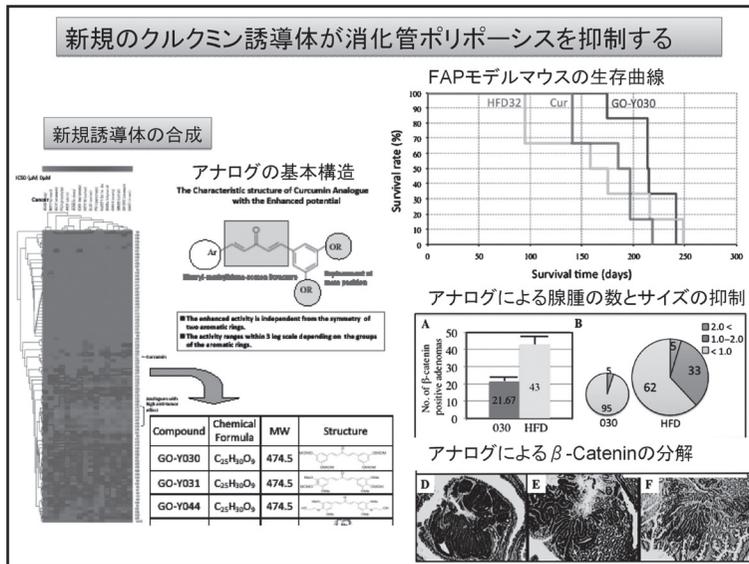


図 11. クルクミンアナログの抗腫瘍活性

α , β -不飽和ケトン基とタンパク質側の SH 基のような nucleophilic な基を介するマイケル付加反応により、多くの標的蛋白質と会合する。こうしてクルクミンはマルチターゲットインヒビターとして機能するものと推測される (図 10)。クルクミンは実際に“Targeted Cancer Therapy (R. Kurzrock ら著)”のテキストにも NF- κ B の標的阻害薬剤として登場し、実際に膝がんや多発性骨髄腫で臨床試験が行われている。クルクミンは食用で毒性がほとんど知られていないが、GO-Y030 にも今のところ、強い毒性は認められない。FAP のモデルマウスに GO-Y030 を経口摂取させるとポリープの数、大きさともに減少することが示された³⁰⁾ (図 11)。標的分子である β -Catenin の細胞内蓄積も減少した。クルクミンやそのアナログには水溶性や吸収性などの生体内有用性が低いという問題点が存在する。これらを改良し、トランスレーショナルスタディーとして展開すべく、現在、方向性を模索している。この他、クルクミンには炎症性腸疾患などの自己免疫疾患、のう胞性線維症、アルツハイマーなどの疾患に対する薬理作用も知られている。また、新規クルクミンアナログには抗トリパノソーマ活性や抗ウイルス活性なども存在し、眠り病やウイルス感染症への応用も検討中である。

おわりに

がんの薬物療法にとって闘うべき相手の正体も十分わからないまま、「最大耐用量」を投与するといった Reckless な時代は終わり、いまや挑むべき相手や標的は絞り込まれた。がんの薬物療法は確実に新しい時代を迎えている。そして、今求められるのは、この新しい治療の担い手である。世界に類を見ないスピードで高齢化が加速する我が国においては、様々な局面における「がん対策」が急務となる。そして、その中核的な施策として「標準的ながん薬物療法の均てん化」という人的、物的、制度的な医療環境の整備が必要である。私はこのような流れに沿った秋田大学臨床腫瘍学講座設立の趣旨に込めるべく努力したい。

しかし、進歩したとはいえ、現在のいかなる薬剤をもってしても進行固形がんは治療には至らない。大学人としては研究の成果による現状の打開を図りたいところである。抗がん剤の致命的な有害事象に、がん薬物療法の未来を疑い、毒性の強い治療に辟易とした頃に夢見た“毒性の無い治療薬を開発したい”という思いは今も色褪せない。がん薬物療法の魔法の Bullet を求めて彷徨したい。

そして究極のがん薬物療法は「予防」である。がんの予防薬の開発は治療薬の開発よりも越えるべきハードルが遥かに高い。抗悪性腫瘍薬では、やむなく許容

された有害事象も、化学発がん予防薬においては微塵も許されないだろう。化学発がん予防のヒントをつかむことができれば、これに勝ることはないだろう。精進したい。

文 献

- 1) 厚生統計協会 (2008) 国民衛生の動向. 厚生 の 指 標 55 (増 刊)
- 2) 佐藤春彦, 神部真理子, 渡辺紀予子, 他 (1991) 臨 床 癌 化 学 療 法 部 門 入 院 患 者 の 化 学 療 法 概 要 (1978-1990 年). 抗 酸 菌 病 研 究 所 雑 誌 **43**, 139-149.
- 3) Shibata, H., Toyama, K., Shioya, H., *et al.* (1997) Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the Apc gene. *Science*, **278**, 120-123.
- 4) Shibata, H., Takano, H., Ito, M., *et al.* (2007) Alpha-catenin is essential in intestinal adenoma formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **104**, 18199-18204.
- 5) Psaty, B.M., Potter, J.D. (2006) Risks and benefits of celecoxib to prevent recurrent adenomas. *N. Engl. J. Med.*, **355**, 950-952.
- 6) **Gilman, A. (1963) The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am. J. Surg.*, **105**, 574-578.**
- 7) Li, M.C., Hertz, R., Bergental, D.M. (1958) Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists. *N. Engl. J. Med.*, **259**, 66-74.
- 8) Kopetz, S., Chang, G.J., Overman, M.J., *et al.* (2009) Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, **27**, 3677-3683.
- 9) Kantarjian, H., Sawyers, C., Hochhaus, A., *et al.* (2002) Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **346**, 645-652.
- 10) Druker, B.J., Sawyers, C.L., Kantarjian, H., *et al.* (2001) Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med.*, **344**, 1038-1042.
- 11) de Gramont, A., Bosset, J.F., Milan, C., *et al.* (1997) Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J. Clin. Oncol.*, **15**, 808-815.
- 12) Köhne, C.H., Wils, J., Lorenz, M., *et al.* (2003) Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J. Clin. Oncol.*, **21**, 3721-3728.
- 13) Tournigand, C., André, T., Achille, E., *et al.* (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 229-237.
- 14) de Gramont, A., Figuer, A., Seymour, M., *et al.* (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **18**, 2938-2947.
- 15) Cheeseman, S.L., Joel, S.P., Chester, J.D., *et al.* (2002) A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, **87**, 393-399.
- 16) Fuchs, C.S., Marshall, J., Barrueco, J. (2008) Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J. Clin. Oncol.*, **26**, 689-690.
- 17) Saltz, L.B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., *et al.* (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, **26**, 2013-2019.
- 18) Van Cutsem, E., Köhne, C.H., Hitre, E., *et al.* (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1408-1417.
- 19) Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., *et al.* (2007) Cetuximab plus 5FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.*, **25**, 4035. ASCO Annual Meeting Pro-

(12)

がん薬物療法の更なる進歩を期して

- ceedings, Part I.
- 20) Karapetis, C.S., Khambata-Ford, S., Jonker, D.J., *et al.* (2008) K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **359**, 1757-1765.
 - 21) Amado, R.G., Wolf, M., Peeters, M., *et al.* (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **26**, 1626-1634.
 - 22) Van Cutsem, E., Rivera, F., Berry, S., *et al.* (2009) Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann. Oncol.*, **20**, 1842-1847.
 - 23) Van Cutsem, E. (2006) Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist*, **11**, 1010-1017.
 - 24) Cassidy, J., Tabernero, J., Twelves, C., *et al.* (2004) XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 2084-2091.
 - 25) Sakar, B., Gumus, M., Basaran, M., *et al.* (2007) XELOX followed by XELIRI or the reverse sequence in advanced colorectal cancer. *Oncology*, **73**, 298-304.
 - 26) Yamada, Y., Tahara, M., Miya, T., *et al.* (2008) Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, **98**, 1034-1038.
 - 27) Yoshioka, T., Kato, S., Gamoh, M., *et al.* (2009) Phase I/II study of sequential therapy with irinotecan and S-1 for metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, **101**, 1972-1977.
 - 28) Bode, A.M. and Dong, Z. (2009) Cancer prevention research – then and now. *Nat. Rev. Cancer*, **9**, 508-516.
 - 29) Ohori, H., Yamakoshi, H., Tomizawa, M., *et al.* (2006) Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential for the medicinal treatment of cancer. *Mol. Cancer Ther.*, **5**, 2563-2571.
 - 30) Shibata, H., Yamakoshi, H., Sato, A., *et al.* (2009) Newly synthesized curcumin analog has improved potential to prevent colorectal carcinogenesis in vivo. *Cancer Sci.*, **100**, 956-960.