



2015年10月29日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

世界初、リプログラミング療法の臨床試験に成功 前立腺がんの進行に対する新たな治療法に

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室の大家基嗣教授と小坂威雄専任講師らの研究グループは、世界で初めて進行性の前立腺がん患者に対し、抗肝炎ウイルス薬リバビリン（注1）によるリプログラミング療法（抗がん剤の効かなくなったがんに再び抗がん剤が効くよう巻き戻す：注2）を用いた臨床試験を施行し、成功しました。抗がん剤ドセタキセルを用いた治療は、現在、日本も含め世界における進行性の前立腺がんに対する標準治療ですが、ドセタキセル療法が効かなくなった患者に対する有効な治療はなかったため、今後の新たな治療法の一つとなることが期待されます。

今後、薬事申請・実地臨床導入に向けて、2014年9月から新規に「橋渡し研究加速ネットワークプログラム橋渡し研究支援拠点（注3）」に認定された慶應義塾大学の大学病院において、医師主導型治験が2016年3月を目処に開始される予定です。

本研究成果は、2015年10月29日から京都市で開催される第53回日本癌治療学会学術集会において発表されます。

1. 研究の背景

現在、ドセタキセル療法は日本も含め世界中でホルモン療法（注4）後の進行性の前立腺がんに対する標準治療として位置付けられています。日本においては、2008年の認可以降、現在にいたるまで、前立腺がん患者に対して日常臨床で広く使用されている有効性・安全性の確立した抗がん治療です。

諸外国では、ドセタキセル療法はその治療効果に応じて、3-4週間毎に合計10サイクルまで投与されるのが標準治療となっていますが、日本では保険の制約がないこともあり、治療の効果が認められる場合、11サイクル以上にわたって長期間投与することがあります。ただし、他に有用な抗がん剤や治療方法がないこともあり、ドセタキセルの効果がない、あるいは、効果が減弱しても、やむなくドセタキセル療法に頼らざるを得ない状況が続いてきました。患者の多くは、投与初期に有効性が確認されていても、本療法を繰り返すうちに、いずれドセタキセルに対する効果が減弱し、前立腺がんが再び増殖するようになります。このように抗がん剤が効かなくなる現象は、抗がん剤の耐性化と表現されます。近年、この耐性化には、がん幹細胞性（注5）との関連が示唆されており、注目されています。有効な治療選択が限られるドセタキセル療法に対する耐性化を克服するため、がん幹細胞性に注目した研究を通して新たな治療戦略を確立していくことは、喫緊の課題です。

2. 研究の概要

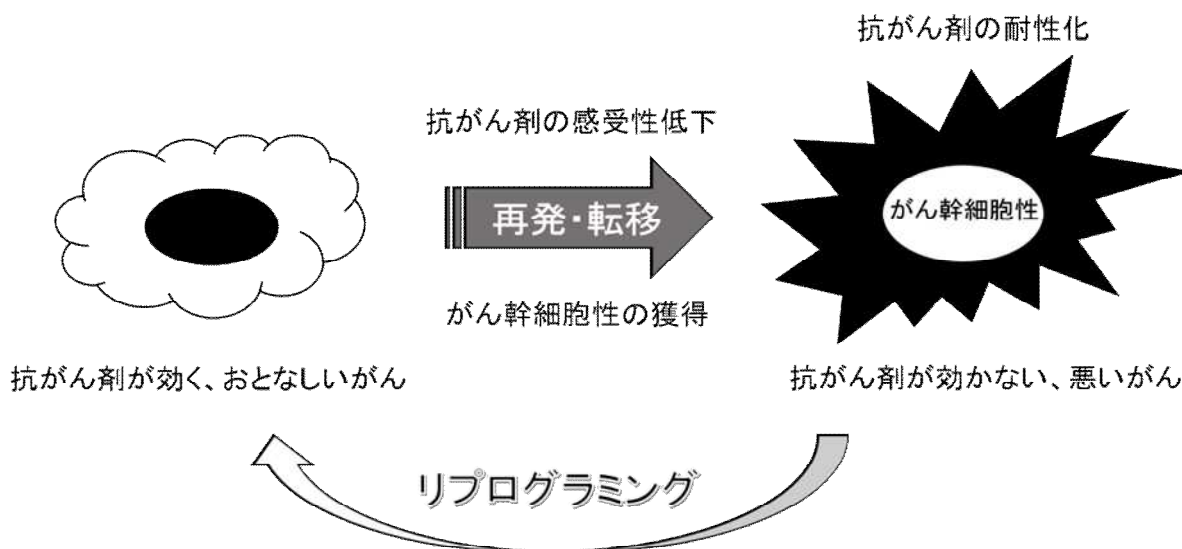
泌尿器科学教室では、ドセタキセル療法に対する耐性化の打開に向けた研究を積み重ねてきました。本研究グループは以前の研究で、ドセタキセルが効かないがんに対して有望な薬剤として、数千の既存薬候補から抗ウイルス薬リバビリンを同定しました。リバビリンは、ドセタキセルが効きにくいがん幹細胞性の高いマウス皮下腫瘍モデルにおいて、ドセタキセルと併用し、有効性が確認されました。その作用のメカニズムとして、リバビリンが、抗がん剤が効かない遺伝子発現プロファイル（注6）を、抗がん剤が効く遺伝子発現プロファイルへと変化させたものと考えられます。リバビリンはドセタキセルが効かないがんを効くがんへと巻き戻すことのできる薬剤で、このような概念から発見した薬物を用いた治療方法を総称して、本研究グループはリプログラミング療法と名づけました。そもそもリバビリンは、C型肝炎の患者に対し既に临床上使用されている、安全性の確立された薬剤であるため、ドセタキセルが効かず他に治療法のない進行性の前立腺がん患者に対し、比較的円滑に導入が可能であると考えられます。リバビリンを併用することで、ドセタキセルが効かないがんを効くがんへと巻き戻すことを、マウスだけではなく、ヒト臨床試験においても裏付けることができれば、大変有用な新規治療戦略となり得ると考えられます。また、新薬開発におけるドラッグリポジショニング（注7）としての位置づけを検証する意義もあると考えられました。

3. 臨床試験の概要と成果

リバビリンをドセタキセル療法に併用する方法は世界でも前例がなく、保険外適用のため、安全性と有効性の評価のために、慶應義塾大学医学部倫理委員会承認の下（承認番号20130269）で、非盲検非無作為化前向きドセタキセル療法抵抗性前立腺癌に対するリバビリン併用ドセタキセル療法の有効性と安全性に関するパイロット臨床試験（UMIN000012521）が施行されました。

合計5例が本臨床試験に登録され、5例とも、長期にわたりドセタキセル療法を繰り返すうちに効果が減弱しドセタキセルが効かない、極めて経過の良くない進行性の前立腺がん患者でした。本臨床試験参加の同意を患者より取得後、1サイクル目は1-2週間リバビリンを連日内服し、有害な事象が発生しないかを確認した後に、ドセタキセルを投与するスケジュールで行われました。2サイクル目以降も、リバビリンは連日内服の上、ドセタキセルの投与を受け、このサイクルを繰り返しました。有効性は、前立腺がんの腫瘍マーカーPSAの減少率や画像診断による転移病変の縮小率を効果の指標として、また安全性は、副作用について評価されました。リバビリン投与開始後に特に有害な事象は発生せず、全例が1サイクル目のドセタキセルを併用投与できました。投与期間中の副作用は軽微であり、5例中2例（40%）において腫瘍マーカーPSAが低下しました。1例においては、骨盤骨の骨転移巣が消失しました。以上から、リバビリンを併用したドセタキセル療法は、有害事象も許容内であり、腫瘍マーカーPSAを指標とした有効性の評価として40%の症例に、また、1例において転移巣の著明な奏効を認め、非臨床POC（Proof of Concept:概念実証 動物実験で得られた有効性）を裏づけるデータでした。

抗がん剤の感受性を巻き戻す、夢のリプログラミング療法



リプログラミング: 抗がん剤が効かなくなったがん
薬剤を追加投与することで、再び抗がん剤が効くように巻き戻すこと。

今回、抗がん剤ドセタキセルが効かなくなった前立腺癌患者に、
リバビリンを加えることで、ドセタキセルが効くようになった。

【概念図】

4. 今後の展望

本臨床試験の結果から、リバビリンを併用したドセタキセル療法は、マウスだけではなくドセタキセルが効かない前立腺がん患者に対しても有効であり、新規治療戦略として有望である可能性が高いと考えられました。

本研究は、進行性の前立腺がんの治療にリプログラミングの概念を導入した、世界で初めての試みです。本研究成果は、既存薬を併用するドラッグリポジショニングの成功例を示す良い位置づけとして捉えることができます。橋渡し研究の成果の具体例を示すものでもあり、ドセタキセルが効かない進行性の前立腺がん患者に対しての新たな治療法となることが期待されます。

本研究成果と臨床試験の結果を受けて、今後、薬事申請・実地臨床導入に向けて、慶應義塾大学の大学病院において、2016年3月の開始を目処に医師主導型治験を計画しています。

5. 特記事項

本研究成果を受けて、2015年度 橋渡し研究加速ネットワークプログラム（国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED））の支援対象課題（シーズC）に採択されました。

医師主導型治験名:

ドセタキセル療法抵抗性前立腺癌に対するリバビリン併用ドセタキセル療法の有効性と安全性に関する第1/a相単施設オープンラベル試験（A phase 1/2a trial of docetaxel plus ribavirin for reprogramming efficacy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have previously received docetaxel alone (DRREEM trial)）

【用語解説】

（注1）リバピリン

日常臨床において広く使用され、ヒトに対する安全性が既に確立されている抗ウイルス薬。2013年に泌尿器科学教室において、病理学教室、発生・分化生物学教室ならびに産業総合研究所との共同研究によって、ドセタキセル療法が効きにくい患者に対し有用な可能性が高い薬剤として小坂らが世界で初めて発見し、報告した（Kosaka T et al Cancer Science 2013）。この発見には、難治性がんの治療に発生学・幹細胞医学の手法を取り入れ、生物情報工学による遺伝子発現プロファイルの解析を融合し、効果的な薬剤を抽出していくという、斬新なアイデアに基づいた研究手法の確立が貢献している。

（注2）リプログラミング療法

山中教授による iPS 細胞誘導に代表されるように、分化した細胞をリセットして受精卵のような発生初期の未分化な状態に巻き戻すことを、最近ではリプログラミング・再プログラム化・初期化と表現されることが多いが、今回、本研究グループは、抗がん剤が効きにくくなったがんを抗がん剤が効くようにするという治療法が、抗がん剤の感受性を巻き戻すという点において、リプログラミングするという概念と近似していることから、リプログラミング療法と提唱している。

（注3）橋渡し研究支援拠点

ライフサイエンス分野の基礎研究から得られた成果（シーズ）を、現実の医療に用いられる医薬品・医療機器等の開発へと繋げる橋渡し研究を支援する全国9つの拠点のこと。

（注4）ホルモン療法

前立腺がんがアンドロゲン（男性ホルモン）を栄養源としていることから、その作用を抑制する方法の総称。薬剤によるものとしては注射製剤により体内で男性ホルモンを産生しないようにする方法と、内服によるアンドロゲン拮抗剤がある。手術療法として、精巣摘出による去勢術も選択される。前立腺がんの治療において、手術で切除が不可能な進行性の前立腺がんに対してホルモン療法が選択される。ホルモン療法は当初は有効だが、いずれ多くの症例でその効果が減衰することが知られている。

（注5）がん幹細胞とがん幹細胞性

がん幹細胞とは、がん組織中に存在し、正常の幹細胞と同じように自己複製能を有するとされるがん細胞の親玉のこと。起源として、正常な組織にすでに存在する幹細胞に遺伝子変異が蓄積することでがん幹細胞化するモデルと、治療などにより正常細胞やがん細胞に様々な不死化させるような変異が生じることでがん幹細胞化するモデルが提唱されているが、最近では必ずしもその存在を証明できない種類のがんもあり、その存在や意義については意見が分かれている。泌尿器科学教室における前立腺がんの研究において、がん幹細胞の性質に近似したがん細胞が抗がん剤の耐性化と関連していることを発見し報告したが、がん幹細胞性として、がん幹細胞とは区別して考えている。

（注6）遺伝子発現プロファイル

遺伝子の発現の変化や違いなどを情報工学的に特徴づけること。

（注7）ドラッグリポジショニング

特定の疾患に有効な治療薬から、別の疾患に有効な新たな薬効を見つけ出すという新薬開発の方法。

【発表学会】

本臨床試験の結果を、2015年10月29日から京都市で開催される第53回日本癌治療学会学術集会において、慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室の小坂専任講師が発表いたします。

学会名：第53回日本癌治療学会学術集会

会場：国立京都国際会館（〒606-8505 京都府京都市左京区宝ヶ池）

発表日時：

・ 2015年10月29日 10:50～11:40

分野：前立腺癌：前立腺癌がん化学療法の将来展望

発表タイトル：「WS21-5 ドセタキセル療法体制前立腺癌患者に対する世界で初めてのリプログラミング療法」

筆頭発表者：小坂威雄

・ 2015年10月30日 9:25～11:40

分野：前立腺癌：前立腺癌がん治療個別化の最前線：臓器別シンポジウム

発表タイトル：「OS8-2 難治性前立腺癌に対する遺伝子発現プロファイルを標的とした新規治療戦略」

筆頭発表者：小坂威雄

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室
小坂 威雄（こさか たけお）専任講師
TEL 03-5363-3825 FAX 03-3225-1985
E-mail:takemduro@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：吉岡、三船
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>