

第16回岐阜大学臨床セミナー 教育講演

期日：2009年7月26日(日) 15:00~18:00

場所：岐阜大学応用生物科学部1階・応用生物科学部多目的ホール(旧101講義室)

<http://www1.gifu-u.ac.jp/vethspt/>

伴侶動物がん臨床の新たな展開

— 比較腫瘍学 —

丸尾 幸嗣

岐阜大学応用生物科学部獣医臨床腫瘍学

※岐阜大学臨床セミナー(参加無料)は、前回から開催日程が木曜日夜から日曜日午後に変更されました。

はじめに

現在、岐阜大学では応用生物科学部附属比較がんセンター(Comparative Cancer Center; CCC)の設置を検討している。このセンターは、「比較腫瘍学」を実現し、推進することを目的に掲げている。今回は、比較腫瘍学とはどのような学問であるのか、誕生の背景と臨床試験との関係、国内外の比較腫瘍学の状況、比較がんセンター設置の構想について説明するとともに、伴侶動物がん臨床の新たな展開について考えてみたい。

比較腫瘍学の誕生の背景

犬や猫をはじめとする伴侶動物では、長命化に伴い、がんの症例が増加している。しかしながら、受診時には病状が進行していることが多い。進行がんは難治性であり、集学的治療により対処する必要がある。たとえば、結果を求められる腫瘍摘出手術や、副作用が現れない最大用量を投与する抗がん剤治療、施設設備に規制があるために一部の病院でしか実施できない放射線治療などを組み合わせて治療する。しかし、これらの治療を実施するには専門的知識および経験に加え、CTや、MRI、リニアックなどの大型機器と施設設備を要する。そのためには一次診療と二次診療の連携が不可欠であることから、チーム獣医療体制が構築されつつある。

このような診療体制への移行を後押しするもう1つの要因として、医療分野で実施されている診断方法および

治療方法を伴侶動物にも適用することを強く希望する飼い主が増えていることがあげられる。そこで、われわれ獣医師は医療で実施している診療技術や診療機器を獣医療に導入して応用し、医療に準じた診療を行うようになった。このように、今日の伴侶動物がん臨床は、高度医療化と類医学的側面を内包しつつ、がんの動物とその飼い主のために最大限に貢献できるように進化している。

比較腫瘍学という発想は、以上のような背景のなかから生まれた(図1)。すなわち、伴侶動物がん臨床は動物と飼い主を対象にしているだけでなく、ヒトのがん患者にも貢献できる素地をもつのである。

比較腫瘍学とその使命

本来の比較腫瘍学の定義は、すべての動物種の腫瘍を比較することを意味するが、ここでは伴侶動物である「犬や猫」と「ヒト」のがんの比較を意図している。犬と猫のがんとヒトのがんの発生状況、病因・病態、診断方法・治療方法、治療効果と予後などについて相互比較し、その類似性および相違性を研究する。比較腫瘍学は両者の比較研究にとどまらず、ヒトのがんの克服のために犬と猫のがんに関する成果を活用するというはつきりとした目標を目指している¹⁶⁾。

がん治療薬開発の流れ

ヒトのがんの治療薬(治療法)の開発においては、ま

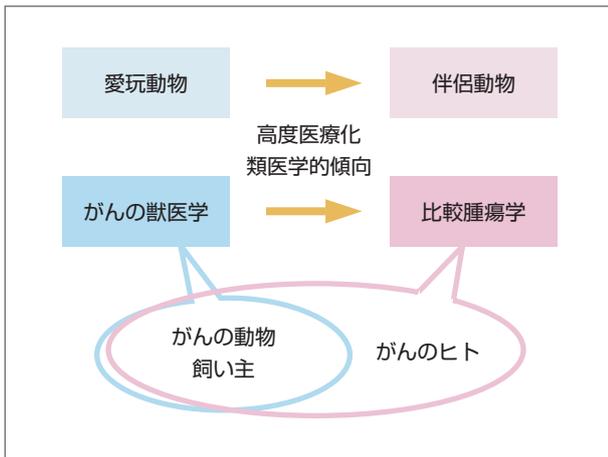


図1 比較腫瘍学の誕生と社会的背景
「愛玩動物」から「伴侶動物」に呼び名が変わるとともに、「がんの獣医学」から「比較腫瘍学」に変わり、その対象にヒトも加わる。

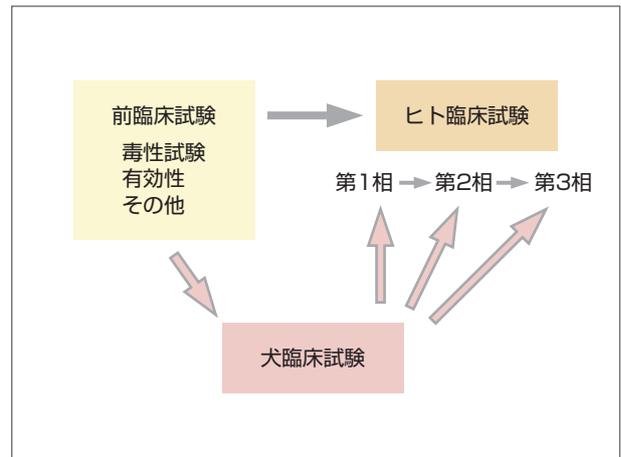


図2 がんの新薬開発の過程
新しい考え方では、ヒト臨床試験の前に犬臨床試験を加える。

ず各種実験動物で前臨床試験が実施される（図2）。その結果から *in vitro* および *in vivo* でがんに対する有効性が認められ、動物に対する毒性が今後の開発に支障がないという判断が得られてはじめて、ヒトでの臨床試験に進むことができる。ヒト臨床試験は第1相試験から第3相試験まで行い、すべての試験結果をまとめて国の所轄官庁に申請する。そこで試験結果が審議され、使用してもよいという許可が得られてようやく実際のヒト臨床で使用できるようになるため、非常に多くのステップを踏まなければならない。

がん治療薬開発システムの問題点と従来の解決法

これらの全過程を通して、2つの問題点が指摘されている。第一は有効性の判断に関する問題である。同じ候補物質を投与したとしても、実験動物のがんに対する抗がん作用は顕著に現れたがヒトでは無効であった場合が多いという事実がある。この理由として、実験動物として使用されることが多いマウスやラットのがんと、ヒトのがんは候補物質に対する感受性が結果的に異なることが指摘されている。ヒト臨床試験に進んだのちに無効であることが判明した場合、無駄に費やした時間と費用はきわめて大きい。

第二はヒト臨床試験の費用と時間の問題である。新薬開発に要する費用は加速度的に莫大な額へと増えており、その大部分はヒト臨床試験に要する費用が占める。しかも、臨床試験に参加してくれる患者を集めること自

体が容易ではなく、臨床試験を終えるまでにはかなりの時間が経過する。これは新薬を待望している患者にとって堪え難き事実である。

1点目の有効性の相違に対する改善策として、ヒトのがんを免疫不全マウスに移植する異種移植系が新薬評価系として導入された^{7,8}。つまり、マウスの体を借りてヒトのがんを治療する実験系である。対象となるがんはヒトそのもののがんであるため、候補物質に対する感受性はヒトのがんそのものの感受性である。また、さまざまな種類のがんを対象とすることができ、ヒトに近い実験系であるため結果も解釈しやすい。しかも、ヒトがん異種移植系はヒトのがんの臨床効果を反映することが証明されており、がん新薬の評価系として新たに組み込まれ、現在では新薬の評価に必須の実験系となっている。

しかし、この実験系にも限界がある。候補物質のがんに対する直接作用は端的に評価できるが、宿主を介した間接作用については評価できないか、複雑な分析が必要となる。また、従来、がんの評価に自然発生腫瘍のモデルを用いることの妥当性はコンセンサスとされているが、この実験系は移植腫瘍である。しかも、多くの種類のがんの実験的治療成績を出すには、マウスの数と手間と時間がかかる。

そこで登場したのが、ヒトのがん細胞株による新薬評価である。*in vitro* 系は、多種類の細胞株の感受性試験を実施するうえで短時間で集中的に成績を出すことができ、しかもヒトのがん細胞を用いて結果を出しているため、信頼性が高いと考えられる。そこで、評価系の初