科学と臨床

2009 年度ワルデンストローム賞

ブライアン G.M.デューリー博士、骨髄腫研究に於けるその生涯を通しての功績に対し、栄誉を与えられる

ブライアン G.M.デューリー医学博士
Aptium がん研究所
シーダーズ・サイナイ総合がんセンター
カリフォルニア州、ロサンゼルス

デューリー博士、生涯を通しての貢献に対し、誉れ高きワルデンストローム賞の 2009 年度受賞者となられた事、おめでとうございます。この賞は、ヤン・ワルデンストローム教授(血液がん治療の開拓者)に由来するものですが、ワシントン D.C.での、第 12 回国際骨髄腫研究会の冒頭で、博士に贈られました。受賞者として、あなたは伝統に則った、ワルデンストローム賞の受賞記念講演を行いましたが、私たちはあなたが講演の中で、何についてお話しなさったか、お伺いしたいと思います。

私はこのワルデンストローム賞を受賞した事を本当に光栄に思い、そして、それを可能にして下さったすべての人々の事を大変有り難く思いました。ワルデンストローム賞の受賞記念講演の中で、私は、その受賞の理由となったかもしれない、いくつかのことについて触れました。そして、私がこの病気に取り組み始めた時から、今日までの骨髄腫研究の分野に於ける主要な成果について要点を手短に申し上げました。さらに私は、今後それらがどのように前進するか、予想してみました。私は 40 年間ずっと骨髄腫に取り組んでいますが、私は講演の中で、この 40 年の間に学んだいくつかの教訓をお伝えしようとしました。

いくつかの教訓とは何だったのですか?

私がエディンバラ大学で勉強していた時、解剖学は講義課目の大部分を占めていました。私は実際は臨床研究者ですから、解剖学の理解は、個々の患者さんのどこが悪いのかを突き止めようとする時、長年に亘って私には大変役立ちました。

私がミネソタのメイヨークリニックで働いていた時、そこで行なわれているすべての研究にとって、全く明らかに、患者さんのことが常に最優先課題でありました。私はその後に

於いても、この視点を見失ったことがありません。その理念はメイヨークリニックの成功の秘訣であり、そしてそれは、ボブ・カイルや彼の同僚達にも反映されているし、勿論、今まで長年に亘ってメイヨークリニックで働いた事のある医師達や、今日そこで働いている人達にも反映されているのです。

アリゾナ大学にいる時、私は骨髄腫の病期分類基準の研究をする様に、シドニー・サーモンに勧誘されました。その時、シドは、体内の骨髄腫細胞の数を測定する方法に取り組んでいました。骨髄腫は、体内で生産された単クローン性タンパク質の量に基づいてがん細胞の数を数える事が出来る、という事と、又、その骨髄腫細胞の合計数を、患者さんに現れる身体的特徴と関連付けする事が出来る、という点でユニークなものでした。1977 年には、私たちはそこに最初の骨髄腫の診療所を設立しました。また、その後数年に亘って、私は自分の骨髄腫研究室で様々なプロジェクトに従事しました。

アリゾナ大学での長い年月を経て、私は英国に戻り、ロンドン大学の血液学部長になりました。それから 3～4 年後、私は米国に戻り、ロサンゼルスに落ち着きました。そこで、国際骨髄腫財団（IMF）(私がまだロンドンにいる時に、活動が開始された)が、私の主な仕事になりました。予防と治療を目指して取り組みながら、骨髄腫の患者さん達の QOL 改善に捧げられた IMF の使命は、この 20 年間ずっと私の活動の中心でした。

数十年間に亘る、骨髄腫の分野でのあなたの研究の多くは、今日もまだ重要なものです。骨髄腫病期分類基準についてのあなたの研究は、なんと 30 年以上も前に遡るものです！

骨髄腫病期分類基準は、その開発に 2 年かかり、1975 年に CANCER 誌に発表しました。それは私の最初の主要な発表論文でした。私は統計学を骨髄腫の症状分析に応用しました。その研究で得られた教訓は、新しい手法を古い問題に適用することで、進歩に結びつける事が出来る、ということでした。そのころ私たちが作った相関関係は、比較的小さなデータの集合に適用したものですが、今日でもまだ正確です。

今も重要である、その他の概念の実例は、骨髄腫が安定期に入ることがある、ということです。そのことについてどうか御教示下さい。

1980 年には、THE LANCET 誌に、骨髄腫に於ける安定期についての私の論文を発表しました。元来、骨髄腫は常に活発に増殖するものとは限りません。安定期は新たな骨髄腫細胞の増殖が起こらない、不活性な時期なのです。病気が 2～3 年、あるいはそれ以上の期間に亘って安定しているので、この安定期の間は治療を中止することが出来ます。それは維

持治療の観点から重要な考え方であり、そして、そう、その重大な点は今も何ら変わっていません。安定期の患者さんにとって、所謂“標準治療”とは、維持の為の治療を何もやらない事であり、それは維持治療がなんら明確な効果を与えないからです。

それから数年の間、あなたはアミロイド、血清β2ミクログロブリン、そして破骨細胞活性化因子や骨疾患の研究に取り組みました。

1970年代に、グレゴリー・マンディと私は破骨細胞活性化因子に取り組みました。その仕事は骨疾患を引き起こす、骨髄腫由来の因子の最初の発見でした。その時、私たちは、それらの要因が何なのか、正確には知りませんでした。しかし、私たちは、骨髄腫からの液体が、骨に加わるとそれが骨破壊をもたらすということ、そして骨疾患の程度は定量的に計れるものであるということを実証することができました。私たちの論文は１９８１年に英国血液学ジャーナル誌に発表しましたが、それは骨髄腫による骨疾患を調べる、その後の研究の出発点となるものでした。グレッグ・マンディは、いくつかの骨吸収因子を突き止める為に研究をその後も続けました。

1982年に、私は「ニューイングランド医学ジャーナル」に、ヒトの骨髄腫幹細胞培養液中のアミロイド生成についての論文を発表しました。研究室内の骨髄腫幹細胞培養液を観察することによって、私たちは、電子顕微鏡を用いて、骨髄腫細胞中のマクロファージ（大食細胞）の活動結果として、アミロイド合成(生成)が起こることを示すことが出来たのでした。

血清β2ミクログロブリン（Sβ2M）とアルブミンに関する私の研究は、それはレジス・バタイユとの共同研究の結果なのですが、Sβ2Mが骨髄腫の生物学を反映している事を示していました。私たちの論文は1986年にBlood誌に発表され、20年後に骨髄腫の国際病期分類基準(ISS)の根拠としての役割を果たすこととなりました。

1988年に私は、ベラパミルを用いて骨髄腫に於ける多剤耐性(MDR)を克服することについての論文を、New England Journal of Medicine誌に発表しました。これは、私が携わっていた臨床試験計画の成果ではなく、むしろ、骨髄腫の為にVAD化学療法を受けている時に、高血圧のためにベラパミルの治療を受けなければならなかった、ある骨髄腫の患者さんについての私の経験の結果でした。私はその後、シクロスポリンを取り扱ったのですが、それはベラパミルよりMDRの克服の点でさらに良い薬でした。そして私は、ピーター・ゾンネベルデと一緒にこれについてのいくつかの論文を発表しました。

1989年に私は、ハワード・ウルノヴィッツと、SV40ポリオーマウイルス(小児麻痺ワクチ

ンを作るために使用したアカゲザルの腎臓細胞中から発見された)と、骨髄腫細胞中の微少泡中の循環 RNA に関する共同研究を開始しました。私たちの仕事は、骨髄腫を持つ人々の血液中にある RNA シーケンス（訳者注：RNA や DNA の塩基配列）についての、より詳細な評価につながりました。このプロジェクトは、血液中にあるシーケンスすべてを検知することを可能にする新技術によって前進しています。ところで、新しい技術を用いて、すべてのシーケンスを調べてみると、1990 年代の終わりに、この位だろうと、計算ずくの当てずっぽうで我々が見い出したシーケンスは、事実上、骨髄腫の適切なシーケンスである事が確認できたのです。骨髄腫のオンオフ・スイッチは患者さんによって異なります。そして、この仕事は私たちを個々の患者さん毎に骨髄腫の分子署名を識別するということに、より近づけているのです。

1980 年代から 1990 年代にかけて、私は、軟寒天培地で全ての種類の事柄を研究しました。つまり、薬物敏感度、標識率などです。私たちは骨髄腫と関連疾病に特化した、最初の細胞遺伝学研究室をつくり、そして、私達の骨髄腫の患者さん各々に関する細胞遺伝学を研究しました。多くの論文が私たちの研究の成果として公表され、また、多くが暗い井戸の中に投げ込まれた石のように沈んで行きました。

それはどのようにして可能になるのですか？

有効な考えが数十年の間、放置されるというのは、珍しいことではありません。その名の通り、新しい概念というのは、骨髄腫の分野の他の人が研究しているものと直接的には適合しないかもしれません。したがって、もしあなたがその概念に自ら取り組み続けなければ、その考えは長年他の人によって取り上げられないかもしれません。

1984 年に、「英国血液学ジャーナル」に、骨髄腫の異質性に関する私の研究を発表しましたが、それは、骨髄腫が単クローン性の疾病か、そうでないかを調べたものでした。その論文で私は、骨髄腫細胞は同じ単クローン性のタンパク質を生産し続ける傾向があるが、その病気は異質性のもので、やがて徐々に変化するものである事を指摘しました。このことは、病気の過程の中で非分泌型になる患者さんや、髄外性骨髄腫に罹る患者さんの存在によって確認することが出来ます。治療耐性を発現する病気の中にも異質性があることが判ります。ある患者さんが、以前に有効だった治療に耐性を示す様になった時、私たちは単クローン性タンパク質の存在が人を誤解させるものであると考えます。なぜなら、その事はその病気が同じものである、と思わせますが、しかし実際はその遺伝的特徴は変わってしまったのです。私は分子レベルでこれを明らかにすることが出来ました。1984 年に私は、一連のクローンの段階的な変化を明らかにして、遺伝的観点から骨髄腫が多クローン性のものである事を立証しました。細胞はやがて同じに見えることもなくなってきます。今日、

骨髄腫の研究者達が染色体欠損や転座を調べている時、私たちは一連のクローンの変化や、実際、異質性の病気に取り組んでいるのだ、ということは明白です。この事が起こる傾向があるのだ、という事を私達が認識する事が非常に大事なのです。何故なら、骨髄腫を扱いにくいものとし、その悪い予後の特徴を説明するものが、骨髄腫の強い異質性だからなのです。

同じ方向で 1980 年台の、ベンジャミン・ヴァン・キャンプと私との共同作業を見ることができます。当時、彼はアリゾナの私の研究室で働いていました。私たちは骨髄腫の表現型を調べ、骨髄腫では CD56 が陽性であることを報告しました。これは 2 カ所の別々の研究室によって立証されましたが、そのひとつは南西部腫瘍学グループ(SWOG)で、国立癌研究所が後援する、がん臨床試験協力団体の中で米国最大のものの 1 つです。私たちが自分達の論文を発表のために「Blood」に投稿した時、最初断られたのですが、それは骨髄腫が神経細胞上に存在する抗原を共有する事は“不可能だ”と考えられた為でした。したがって、私たちは、世界の 2 カ所の最高峰の研究室が、免疫金マーカーを使用する方法で自分達の発見を確認した、追加のデータを提出しました。その結果、原稿は最終的に 1990 年に、没原稿からとった写真が表紙の写真として採用されて、公表されました。その発表内容が根拠のあるもので、私たちの最初の論文中の主張が実のところ正しいものだ、という事を他の人々に納得させるのに数年かかりました。

これらの経験は特に珍しいものではないので、他にもたくさんの例があります。新しい考え方というものは、もしそれらが予期しない結果を示す場合、しばしば最初は拒絶されるものです。私が何年も前に行ったのと同じ研究を行った人から話を持ちかけられることがよくありますが、その人は彼等自身の研究を終え、文献探索を行って、私の公表された論文を見つける迄、私の研究に気付きませんでした。

この原動力は現代にも持続していますか？

私達は非常に積極的な協力関係を作り上げる為に一生懸命やってきましたが、現在では、骨髄腫の分野での原動力は劇的に異なっています。国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)はそれらの努力の成果です。さて、骨髄腫に於ける将来有望な新しい考え方は、他の方々によって早急に研究され、正当であると確認されるでしょう。実際、この 5～6 年にわたって、いくつかの重要なプロジェクトが IMWG と共同で始められ、そのプロジェクトでは、完全な一連の原稿を作り出しました。

あなたはまた、長年 PET スキャンの研究に取り組まれました。実際、あなたは 2002 年の最優秀核医学論文の 1 等賞を受賞されました。

私は、1997 年に FDG（フッ素-2-デオキシ-グルコース）PET（陽電子放射断層撮影）スキャンの研究を始め、2002 年に Journal of Nuclear Medicine 誌に、お話しの論文を発表しました。PET スキャンは病期分類や治療計画の質を改善したり、多くの骨髄腫患者さん達のための治療課程を著しく変えたりする可能性があります。この PET スキャンで、医師は最初の診断時に於いて、病気の全体範囲を調べるために全身を視覚化することが出来たり、治療に対する奏功具合をより正確に見守る事が出来たり、そしていつ追加の治療が必要か、また、いつ必要でなくなるか、をより正しく決定する事が出来る様になるのです。

最近、骨髄腫に於ける PET スキャンの使用が、メディケア（訳者注：米国老齢者医療保険制度）によって保険適用範囲として最終的に承認されました。この仕事を完成させるのに 10 年かかりました。御想像かも知れませんが、メディケアはこの承認の問題について、消耗戦を行いました。つまり、彼等は会議に次ぐ会議を要求し、私はそこで骨髄腫に於ける PET スキャン使用についての言い分を訴えなければなりませんでした。最初私は、メディケアの会合で、様々な病気の為に PET スキャンを承認させようとしていた、多くの他のがん関係団体の代表者達に会ったものでした。しかし最後の会合では、私は骨髄腫団体を代表する唯一の出席者で、他に唯一、疾病団体を代表して出席していたのは、卵巣癌のための提案者でした。彼女と私は自分達の言い分を提示する、そこでただ唯一の出席者でした。そして最後に、メディケアは、骨髄腫と卵巣癌に於いてのみ、PET スキャンの使用を承認したのでした。明らかに忍耐が功を奏したのでした！　PET スキャンの技術は他のガンにも同様に役立ったかもしれませんが、断念したがん関係団体にはその使用承認が与えられませんでした。

将来に目を向ける時、どのような事が予想されますか。

リュック・モンタニエは最初にエイズウイルスを同定した人ですが、彼は血液中の DNA や RNA のシーケンシング（訳者注：遺伝情報解析の為、DNA,RNA の塩基配列を決定すること）に関して、ハワード・ウルノヴィッツや私と一緒に仕事をしています。そして、リュックはこれらの循環ヌクレオチドを“航海者 DNA”および“航海者 RNA”と呼びました。病気の分子パターンを特定することが可能であり、それは個々の患者さん毎に、骨髄腫を診断し、監視する為に重要な手段になるでしょう。それが、がん治療への新しい研究方法に繋がるだろうと確信するので、私はこのプロジェクトに非常に興味を持っています。これは将来に向かって、非常に重要な方法になるだろうと思われます。

革新というものは常にやりがいのあるものです。通常の困難に加えて、現在の経済環境は私達の進路に更なる課題を設けました。しかし、私達は、自分達の重要な目標である、私

達の患者さん達の為に研究成果を一層向上させて行く、という事に集中し続けなければなりません。従って、私達は骨髄腫治療の費用だけでなく、治療の費用対効果も考慮しなければならないのです。

私は臨床研究者として、患者さん達、それも長年に亘り、数千人の患者さん達に対して、励まされ続けています。患者さん達はずっと私のひらめきのもとなのです。**MT**

出典：「Myeloma Today」2009 年 Summer Volume 7, Number 10
http://myeloma.org/pdfs/mt710_c1web.pdf

翻訳者：　村上さん
医師による監修済