

長崎県医師会雑誌  
診療茶話  
: Folkman 博士の夢

松山俊文 (長崎大学医学部)

県内の 8 つの医療機関の持ち回りで行われてきた診療茶話の企画を今年の 6 月から平成 24 年 4 月まで長崎大学病院が引き受けるとの事で、まずはと 4 月から医学部長を拝命した私が執筆することになった。実際に診療にあたっていない私が診療茶話とはと考えていて思い出したのが 1998 年にこの県医師会報に寄せた「血管新生抑制薬は夢のがん治療薬か」の拙稿であった。この話をもう一度取り上げようと思った理由は話題の主演であった Judah Folkman 博士が昨年 1 月に亡くなったこと、そして当時の騒動の大きさからすると時を経ての後日談を必ず書かなければと常々思っていたことからである。ここでは、最初に当時の原稿の中で特に人物に光をあてた部分を抜粋引用し、次にその後の現在までの経緯を記してみることにした。

### 夢の癌治療薬 angiostatin と endostatin の登場

理想の癌治療として、どんどん増殖をする癌細胞の栄養血管に注目しその血管を断つことで癌細胞をいわゆる兵糧攻めにしようとする研究がある。その中心となってきた米国の J. Folkman 博士のグループの研究結果が 1998 年の 5 月 3 日付けの New York Times へ出たことから騒動が始まった。彼の研究室で単離された血管新生阻害因子である angiostatin と endostatin によって癌が完全に治せるようになるかもしれないとされたからである。その内容もさることながら記事を書いた Gina Kolata が Science 誌に解説記事を執筆していたほどの力量をもった記者であること、さらに記事の中にノーベル賞学者で DNA 二重らせんの発見者である James D. Watson 博士がこの薬でもって癌が 2 年以内に治る病気になるとお墨付を与えたと書かれてあることが記事に信頼性を与え、後を追ったメディアも加わっての狂想曲が始まった。多くの新聞、テレビ、ラジオのニュース番組、ついにはトークショーやディスクジョッキーの話題にまでとりあげられるほどになり Folkman 博士の勤務するボストン小児病院には全米各地の患者家族から薬を求める電話が殺到し回線がパンクしたという。しかし Gina はこの記事のおかげで苦境に立たされてしまう。肝心の Watson 博士が 6 週前に開かれた UCLA での学会のディナーパーティーの席で確かに彼女に会い Folkman の実験結果を賞賛はしたが 2 年以内に癌が治癒できる病気になるとは一言も言っていないと反駁してきたからである。Watson は New York Times の記事を見て激昂したと伝えられる。

Science, Nature, Cell といった科学雑誌は論文が掲載される前のメディアへの接触を固く禁じている。論文にもなっていない結果が（しかも半年前に出た Nature 論文に上乘せしただけの内容で）あたかも世紀の発見のスクープのように何故メディアに流されたのかというところから、この騒ぎで一番得をするの

は誰であろうかといろいろな憶測を呼ぶことになった。Gina の場合、Folkman についての本を書いて濡れ手に粟の 2 億円をせしめる手筈であると Los Angeles Times に暴露された。Gina は全面的に否定したものの New York Times のスポークスマンが彼女から本の執筆の提案があったことを認めたため彼女の立場はなくなってしまった。Folkman 博士の場合は彼の懐に本の執筆によってランダムハウス社から 1 億円が入ることが一度は報道されたが、これは彼の科学記事を長年にわたって書いてきた科学記者の話であることが判明した。一方、この間に Folkman 博士の研究の Patent をもっている EntreMed 社の株は 1 株 6 ドルから一時は 83 ドルにまで上昇した。その上、この騒ぎによって angiostatin, endostatin の臨床治験の実現を急ぐことが NCI から発表され 2 ヶ月前にニューオリンズで開かれた米国癌学会で記者会見を開いてまで PR につとめてきた EntreMed 社の思惑通りに事は動き始めたようにみえたのである。

### Endostatin は効かない？

Endostatin には解けにくくしかも著しく不安定という非常にやっかいな性質があった。そしてこの性質こそが当初予想もされなかった次から次へ降りかかってくる難題へとつながっていったのである。まずは、騒動から半年後に Folkman 研究室でのマウスを使った実験結果が米国国立癌研究所 (NCI) の研究室で再現できないとの話が The Wall Street Journal にスクープされた。同じ頃カリフォルニアの Genentech でも再現できない結果が出て endostatin の開発を諦めてしまったとの話も伝わった (The New York Times, November 13, 1998)。しかし Folkman は再現できないのは当事者の実験手技が未熟だからだと、自分自身が小児外科医だったこともあり外科手術の技量の良し悪しに例えて動じなかったと言われる。幸いこの問題は Folkman の研究室の研究者が NCI を行き来して know-how を伝えることで NCI でも再現実験ができるようになり決着はついた。しかし今度は 2002 年に Molecular Therapy 誌に back to back の形で掲載された 2 つの論文がきっかけになって endostatin は効かないとの声が再び大きくなってきた。最初の論文では血液幹細胞に endostatin の遺伝子を導入してマウスに入れたところ endostatin の血中レベルが通常 of 7.5 倍まで上がるようになったものの血管新生阻害や腫瘍の増殖阻害が認められなかったと報告され、次の論文では同様に遺伝子導入によって恒常的にマウス血中の endostatin のレベルを高く保つようにしたものの移植されたヒト白血病細胞の増殖は抑えられなかったと報告された。この論文が掲載された Molecular therapy の editor は巻頭で「ネガティブという結果がポジティブか」と題してその結果を皮肉ったのである (Mol Ther. 2002 Apr;5:338)。Endostatin が凝集しやすく不安定なタ

ンパク質であるなら endostatin 遺伝子を導入して体内で endostatin タンパク質を作らせて実験しようとするのは自然な流れであるがそれが叶わなかったのである。Folkman はこれを paradox といって面白かったそうであるがすでに臨床治験が始められたこの時点でのネガティブな結果は将来への暗雲を投げかけた。何故なら人々は endostatin の臨床治験において夢の抗癌薬としての結果を心待ちにしていたからである (Science. 2002 Mar 22;295:2198)。果たしてしばらくして endostatin の臨床治験が失敗したと報道されると Folkman は一転して批判の矢面に立たされることになった。彼にとって不幸だったことは癌の進行がストップしていた症例があったにもかかわらず、従来の化学療法剤の効果判定基準から効果なしと十把一絡げに判定され第三相臨床試験に進めなかったことである (J Natl Cancer Inst. 2006 Jun 7;98:731)。その臨床治験の結果に加えて難溶性の endostatin の大量生産に大きなコストがかかることから製造元の EntreMed は倒産の危機に陥り endostatin の供給は中止されてしまった。2004年2月のことである。一時期は100ドルを越えた EntreMed の株価も暴落し現在では50セントを切ったままになっている (<http://www.nasdaq.com/>)。

#### 新しい主演 endostar の登場と Folkman 博士の死

Endostatin の供給が中止されたことによって大きな問題が起こってきた。第二相試験で endostatin のお陰で癌の進行が止まって通常の化学療法で見られる副作用もなく快適な日常生活を送っていた肝転移を持つ4人の患者の治療が2005年夏にはついに endostatin がなくなったために放置されてしまったのである。ところがそこに予想もされないニュースが飛び込んできた。Endostatin の本来の構造に一部新たなペプチドをつなげて溶解性を増した組換え体が Folkman 達が知らないうちに endostar という名前で中国で製造された上、すでに500人の小細胞肺癌で化学療法剤との併用の臨床治験が行われ有効性が確認されたというのである (The Wall Street Journal, December 22, 2005)。放置された4人の患者のうち2人はやむなく別の血管新生阻害剤 Avastin に変えたが副作用に苦しみ endostar の認可を待っているというが中国での臨床治験の結果には疑問を持つものも多くまたパテントの有効性の問題から米国での認可は簡単ではないと考えられている。

なかなか願ったとおりの結果が得られなかった Folkman であったが2008年1月14日にデンバー国際空港でバンクーバーでの学会のために乗換えを待っているときに心臓発作を起こしついに帰らぬ人となってしまった。彼の死を悼む記事は多くのメディアのみならずあらゆる科学雑誌に載せられた。これほど沢山の科学雑誌に追悼記事が出された研究者は Folkman をおいて他にはない。

Gina Kolata と Jim Watson

Gina Kolata が Watson の言を曲げて New York Times に報道し騒動を起こした挙句に Folkman の伝記を書くことで一儲けを企んでいた話は前述したとおりである。私は彼女は二度と公の場所に出てくることはないだろうと予想していたが彼女はあいも変わらず New York Times に健康や医学に関する記事を書き続けている。しかもいろいろな記事についてかなりの批判を受けながらである。特に激しかったのは 1998 年の The Nation 誌に環境活動レポーターである Mark Dowie 氏によって書かれたものである (The Nation, Jul 6, 1998)。彼はこの中で Gina によって書かれた 600 にものぼる New York Times の記事のうちの 100 あまりを調べたがどれもしっかりとした検証がなされていず、彼女の記事に出てきた人たちへの再インタビューから彼女はインタビュー前から予めストーリーを作ってそれにあわせて発言の誘導や取捨選択をして記事を書きおろし、彼女が嘘つきとは言わないが嘘つきジャーナリズムを実践しているとした。彼の批判の背景には Gina が環境問題について常に企業寄りの記事を書いていたことがあるものの、それ以後もいろいろな分野の人々から記事についての批判が出てきているところからすると彼女はやはり問題の多い記者と言う事になる。ただ New York Times は彼女を評価し重用しているようである。

一方、Gina Kolata の記事に激昂したと伝えられた Watson であるが、DNA 二重らせんの発見やヒトゲノムプロジェクトの遂行を指揮した業績を台無しにするような人種差別や女性蔑視と受け取られるような発言をしては猛反発を招いてきた過去があった。その度に言葉足らずだったと謝罪を繰り返すことでどうにか凌いできたのだが、ついに 2007 年に Avoid Boring People (Oxford University Press) という彼が上梓した本のプロモーションのインタビュー中に「アフリカへの社会政策の全てはアフリカ人の知性は我々と同等であるという前提に立っているが、全てのテストはそれが間違いであることを示している」と言ったために取り返しのつかない立場に追い込まれ、長年勤めた Cold Spring Harbor 研究所を辞職することになった。Watson は昨年 10 月末に、東京と岡崎で開かれた日本学術振興会が主催するシンポジウムのために来日した。もう 80 歳をこえる彼の講演を聞くのは最後かと思い遙々岡崎まで出かけたが、演題は期待していた Genetic Studies on Schizophrenia and Autism ではなく Science in Ten Ways over 60 Years に変更され Avoid Boring People から抜粋した内容を中心とした話になっていた。ちなみに彼の話によると本のタイトルの Avoid Boring People には退屈な人々と付き合うなど人々 (聴衆) を退屈させるなどという二つの意味を含ませたそうである。当日も好き放題の発言が何回もあり、例

えば自分が執筆した分子生物学の教科書 *Molecular Biology of the Gene* の売り上げが途中からライバルの教科書 *Genes* が出てきたために落ちたが、*Genes* はつまらない教科書でしかも執筆者の Benjamin Lewin は体が小さいが同じくらい人間の器も小さいと言って笑いをとっていた (Lewin は科学雑誌 *Cell* を創刊し editor として辣腕をふるって *Cell* を超一流誌にしたことでも有名である)。驚いたのは講演の最後の部分で *Following Judah Folkman to Make Cancer a Preventable Disease* というタイトルでもって endostatin の将来性について言及したことである。彼は endostatin の効果を信奉しているようで、その理由の一つとして endostatin の血中レベルが高い Down 症候群では乳癌の頻度が 1/10-1/25 であるという報告を引用していた (*Nature*, 2004 Feb 26;427:787)。彼は翌日から北京に向かい中国で開発された endostar について関係者と協議してくるとのことであったが、この話を聞いて何だ Watson は Folkman の研究に特別な思い入れがあるではないか、そうなら Gina Kolata の記事もまんざら嘘ではなかったのかもしれないと考え出した。つまり、その記事の元になった学会のディナーパーティーの席での Gina Kolata と Watson のやりとりで正しいかったのは、思い込みで先走った記事を書く Gina Kolata の方か、放言癖を持つ Watson の方がわからなくなってしまったのである。一つ確かなことは二人とも日本人には馴染めない、そして見当たらない性格の持ち主だということである。

#### Folkman 博士の夢

志半ばで世を去った Folkman であるが、彼の究極の夢の一つは血管新生阻害剤を用いて癌を治る病気にするのであった。Newsweek 誌のインタビュー記事によると彼は腫瘍マーカーが異常を示した時点で予防的に血管新生阻害剤を投与して癌を休眠化させ進展を防ぐことを考えていた (*Newsweek*, Jun 10, 2005)。ちょうど脂質異常症患者の検査データを元に statin を投与するように癌患者の腫瘍マーカーデータを元に endostatin を投与したかったのである。すでに最初の治験例がロンドンで始められており、そこでは甲状腺髄様癌のために手術を受けた 13 歳の少年が対象になった。術直後から再発の兆候を示す腫瘍マーカーの血中カルシトニン値が上昇を始めたものの肉眼的に見えるようになるまでは放射線治療をしないと主治医から告げられた彼の父親が予防的に治療を始めたいと Folkman を頼り、今では少年は主治医の許可の下に血管新生阻害剤の投与を受け始めているという。もしこのような予防治療プロトコルの効果が認められれば将来癌は微小なうちに摘み取る、あるいは休眠化させることができるようになるかもしれない。Down 症候群では endostatin レベルが高いことを前

述したが、理由はこの症候群でトリソミーになっている 21 番染色体に endostatin があるからとされる。最近の論文で悪性腫瘍の摘出手術前に endostatin を予防的に投与して Down 症候群の血中レベルに匹敵するまで上げておくことが提唱されているがこれも Folkman の夢の実現の一つであろう (BMC Cancer. 2009; 9: 7)。すなわち手術ストレスによって肉眼的に見えない転移を起こしている腫瘍の血管新生のスイッチが入らないよう目指すのである。Endostatin 投与によって術後の創傷治癒の遅延があれば問題であるが Down 症候群の術後でそのような例は観察されていない。

Folkman は Newsweek 誌のインタビューの最後に自分はよく医者仲間から患者の期待をいたずらに煽り立てると批判される、しかし脳腫瘍にかかった Harvard 大学医学部卒業生総代はこう言っているとしてそのスピーチを紹介している。臨床、基礎を問わず全ての医師たちを鼓舞するすばらしい言葉だと思う。

“The worst thing about doctors is that they’ re always afraid to raise patients’ expectations. I want my expectations raised. I want to know that somebody is thinking about this, working on it, worried about me.”