

■特集記事

「黒色腫(メラノーマ)治療の新たなターゲットが同定か」

■ハイライト

- ・脳腫瘍に対するレジメンで生存期間が延長
- ・少量から中程度の飲酒による癌リスクの増大が示唆
- ・ホジキンリンパ腫の化学放射線療法による中皮腫リスクの上昇
- ・遺伝子と喫煙の関連性が確認

■特別レポート

「一人の患者の遺伝子が膵臓癌への手がかりとなる」

■クローズアップ

「大腸関連の補完代替医療は十分な検証が必要と警告」

■注目の臨床試験

「神経線維腫症 1 型の自然経過に関する試験」

特集記事

■黒色腫(メラノーマ)治療の新たなターゲットが同定か

通常、皮膚のメラノサイト(色素細胞)において発生する癌の一種である**メラノーマ(黒色腫)**は、化学療法及び放射線療法に対して極めて抵抗性が強く、転移した場合、治療の選択肢はほとんど残されていない。

NCI **癌研究センター**の細胞生物学研究所では、SOX9と呼ばれるタンパク質が黒色腫細胞の増殖を阻害し、化学療法剤であるレチノイン酸に対する感受性を回復させることを発見した。Journal of Clinical Investigation 誌 3 月 9 日号に掲載されるこれらの結果によって、黒色腫治療において期待できる新たなターゲットとして SOX9 にスポットがあてられると研究チームは確信しており、早期の臨床試験用に SOX9 をコントロールする物質を見つけるため既に研究が進行中である。

研究者らは**紫外線 B 波**への露出に対するメラノサイトの反応に SOX9 がどのように影響するのかを**すでに調査しており**、このタンパク質が皮膚の色素沈着増加の一端を担っていることを発見した。「既知の事実から正確な結論を引き出し、仮に SOX9 が色素沈着とメラノサイトの正常な成長を調節するのに役立っているとすると、恐らくわれわれは黒色腫細胞を調べて SOX9 の機能が減少したか否かを観察しなければならない。また、もしその通りであるならば、われわれが SOX9 の機能を増加させ、黒色腫細胞の成長を遅らせることができるかを観察しなければならない」と Dr. Vincent Hearing 氏は述べた。

研究では、正常なヒト皮膚細胞、母斑(ある種のほくろは、黒色腫を発症するおそれがある)、原発の黒色腫サンプルおよび転移性腫瘍のサンプルにおける

SOX9 の発現を比較した。SOX9 は正常な皮膚サンプルの全てに発見されたが、ほとんどの母斑、原発の黒色腫のうち 90%、および全ての転移性腫瘍においては、このタンパク質の発現量が少ない、または認められなかった。

培養した黒色腫細胞で SOX9 の発現を回復させるために遺伝子導入を行うと、SOX9 タンパク質によって細胞周期が阻害され、癌細胞の分割は停止した。正常なメラノサイトが癌細胞に変化した黒色腫を持つ皮膚細胞の生体外モデルでは、黒色腫細胞への SOX9 導入によって黒色腫細胞の腫瘍形成を阻害した。同じ皮膚細胞モデルで、SOX9 をもたない黒色腫細胞は浸潤性腫瘍を形成することが可能であった。黒色腫細胞をマウスの皮下に注入した場合、同様の結果が見られた。未処置の黒色腫細胞はマウスの中で大きな腫瘍を形成した一方、SOX9 が形質移入された黒色腫細胞は、成長が不十分かまたは全く成長しなかった。

次に、遺伝子導入は現在のところ癌治療として用いるには極めて困難な技術であるため、これを用いずに黒色腫細胞において SOX9 の機能を回復させる方法を探した。そして、プロスタグランジン D2 (PGD2) と呼ばれる、通常体内に存在している物質で黒色腫細胞を処置することによって、細胞内の SOX9 の発現が増加することを発見した。

PGD2 または PGD2 にレチノイン酸を併用する処置方法によって、黒色腫細胞の増殖を 50 パーセントおよび 75 パーセント阻害することができた。BW245C と呼ばれる薬剤(診断目的で臨床試験が行われた)は体内の PGD2 レベルを増加させることが知られている。BW245C およびレチノイン酸を皮下に黒色腫があるマウスに投与した場合、「これらの薬剤を投与されて

いないマウスの腫瘍と比較すると、この薬剤の組み合わせによって・・・腫瘍サイズは著しく縮小した」と、著者らは説明している。

本研究の第一著者であり、フランスのニース大学病院の皮膚科医および研究者である Passeron 氏は現在、その他の化合物の使用について調査している。これらの化合物のほとんどはすでに人に使用されているものであり、SOX9 の発現を上昇させる可能性がある。「われわれは増殖を減少させ、レチノイン酸誘導体の効果を発揮させるために最適な薬剤の組み合わせを発見したい」と Passeron 氏は述べた。また同氏はその組み合わせを選択したうえで第一相臨床試験を 2011 年に開始することを期待している。

— Sharon Reynolds

画像原文参照

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/031009/page2>

【画像 1】【画像 2】

生体外モデルとして再構成されたメラノーマの皮膚モデル。上の皮膚サンプルでは浸潤性腫瘍を形成した、SOX9 を持たない黒色腫細胞が含まれている。下の皮膚サンプルには浸潤性腫瘍を形成しなかった、SOX9 が形質移入された同じタイプの黒色腫細胞が含まれている。これらの写真は細胞移植の 10 日後に撮影された。(Dr. Thierry Passeron 氏および Dr. Vincent Hearing 氏らによる画像提供)

ハイライト

◆脳腫瘍に対するレジメンで生存期間が延長

Lancet Oncology 誌 3 月 9 日号の電子版に掲載された大規模臨床試験の最新結果によると、**テモゾロマイド**(テモダール)と放射線療法の併用治療を受けた脳腫瘍患者は放射線療法単独治療の患者よりも長く生存し、5 年経っても、患者によっては延命効果があることが示された。一方、研究者らは、併用療法による治療効果は良好であったが、患者の大半は最終的に

再発し死亡したということも警告した。

2004 年、欧州およびカナダの研究者らにより、EORTC-NCIC 試験において放射線療法単独治療の患者と比較した併用療法患者の生存期間の延長が初めて**報告された**。その期間はわずか(数ヵ月)であったが、この致命的な病に対する数十年ぶりの治療上

の進歩であった。その結果、テモゾロマイドと放射線の併用レジメンが膠芽腫の標準的治療となった。

今回更新された結果によると、3年の時点で、放射線単独群のわずか4%に対し、テモゾロマイド併用群の16%が生存していた。放射線治療単独群とテモゾロマイド併用群の4年および5年の時点での生存率は、それぞれ、3%と12%、1.9%と9.8%であった。

高齢患者および腫瘍摘出手術ができなかった患者を含め、予後を変える可能性のある因子別に解析しても、すべての患者で生存期間の延長が認められた。予後

が良好な患者では、2年時点で41%、5年時点で28%が生存していた。テモゾロマイドの効果には、MGMTと呼ばれる遺伝子の不活性化が大きく関与していた。

脳腫瘍に対する新たな治療が必要であり、複数の試験においてテモゾロマイドと放射線療法に他の治療を追加することを試験中である、と研究者らは言及している。「より良い治療が利用できるようになるまで、放射線療法と併用ないしは補助療法としての化学療法が現時点での治療標準である」と記した。

◆少量から中程度の飲酒で癌リスクが増大することが示唆

英国の研究者らによる新たな研究によると、女性では、少量から中程度の量のアルコール摂取は数多くの癌のリスクを高め、いくつかの癌のリスクを軽減しうるとみられる。今回の研究は Journal of the National Cancer Institute 誌 2月24日号電子版に掲載された。

リスクの増大を伴う癌(例えば乳がんのような他の研究でも示されているもの)に関しては、女性がどのような種類のアルコールを最も多く摂取したか、もしくはホルモン補充療法を受けていたかどうかによる違いはなかったことが判明した。しかしながら、上気道消化管(口腔、食道、喉頭、および咽頭)の癌に関しては、アルコール摂取に伴うリスクの増大は喫煙習慣もある女性にのみ認められた。直腸癌および肝臓癌の発生率も飲酒量とともに増加したが、甲状腺癌、腎細胞癌、および非ホジキンリンパ腫では減少した。

「1日に1杯追加することに伴う絶対リスクの上昇は、癌の部位によっては取るに足りないくらい小さいように思えるかもしれないが、多くの女性の間で中程度の量の飲酒者率が高いということは、アルコールに起因する癌の比率が重大な健康問題であることを意味している」と、筆頭著者であるオックスフォード大学の Dr.

Naomi Allen 氏らは結論づけた。

この研究は、1996年から2001年にかけて英国の乳癌スクリーニングクリニックで募集した女性を対象とした、Million Women Study のほぼ130万人の参加者から得たデータを解析したもので、飲酒を報告した女性は平均で1日1杯飲酒しており、参加者の約25%が非飲酒者であった。

現時点で明らかになっていないことは、特定の女性にとって、数多くの疫学的研究が示唆している心血管疾患のリスク低下など、アルコール摂取の効果においてはトレードオフが成り立つかどうかという点である、と NCI(米国国立癌研究所) 癌疫学・遺伝学部門栄養疫学主任である Dr. Arthur Schatzkin 氏は説明した。しかしながら、特定の癌、特に乳癌にとって、「度を過ぎさない程度であっても、アルコール摂取は修正可能なリスク因子である」とはあきらかだ、と述べた。

NCI では、NIH-AARP Diet and Health Study(国立衛生研究所-AARP 食生活と健康試験)のデータを用いて、少量から中程度の量のアルコール摂取の全体的な疾病リスクと効果を解析する予定であると Schatzkin 氏は言及した。

◆ホジキンリンパ腫の化学療法による中皮腫リスクの上昇

悪性中皮腫の主なリスク因子は、アスベストへの暴露である。しかしながら、Blood 誌 2月20日号電子版に掲載された新たな結果では、放射線療法、とりわけ

胸部照射もリスクを高めるというエビデンスが付け加えられている。ホジキンリンパ腫(HL)の長期生存者を対象とした今回の研究で、化学療法を受けたこともあ

る放射線療法の患者においてリスクが最大となることが明らかにされた。

1965年から1995年にかけてオランダでHLの治療を受けた2,567人の患者群に対して、中央値18.1年間の追跡調査が行われた。男性8人および女性5人のみに中皮腫が発生したが、この比率は一般母集団の25.7倍であった。女性のリスク(一般母集団の85倍)は、男性(一般母集団の18倍)よりも著しく高かった。

患者が最初に受けたHLの治療の種類毎にもリスク分析が実施された。中皮腫は、放射線単独治療の730人では1人のみに発症し(一般母集団の5.8倍増)、

化学療法単独治療の232人においては発症が認められなかった。残りの12人は両方の治療を受けており、本疾患が発生する可能性は一般母集団の44.8倍であった。1例を除く全症例において、中皮腫腫瘍はHL治療中に照射を受けた領域で発生した。

アスベスト暴露歴が確認されたのは患者の中で7人のみであった。歴史的にみると、オランダでは、アスベスト暴露歴がない悪性中皮腫患者は、約7人に1人のみである。従って、「以前照射を受けたことがある患者に新たな症状が現れた場合は常に中皮腫の診断を思い浮かべるべきである」とオランダ癌研究所のDr. Marie L. De Bruin氏は述べた。

◆ 遺伝子と喫煙の関連性が確認される

遺伝子は喫煙に影響を及ぼす可能性があるという初期のエビデンスは、何年も前に双生児の研究から生まれた。最近では、ゲノムワイド相関解析(GWAS)によって、遺伝子と、喫煙開始年齢や1日の喫煙本数などの、喫煙行動の特徴との関連性を検討してきた。

今回、この調査作業を踏まえて、喫煙の開始から依存性への進行、および健康への影響までの喫煙行動全般における7つの重要事象と遺伝子との相関を検証した。ゲノムワイドおよび候補遺伝子アプローチを用いて、喫煙者2,600人を含む4,600人のDNAが解析された。候補遺伝子に関しては、影響を及ぼしていると考えられる数百の既知遺伝子が特別に評価された。

今回の結果は、ニコチン受容体遺伝子と脳のドーパミン系に関わる遺伝子が関係しているとするこれまでの報告を裏付けるものである。特に、ドーパミンの機能低下を促進するMAOAと呼ばれる遺伝子は、1日の

喫煙本数と強い相関があった。

ゲノムワイドな統計で有意性が示された特定の染色体領域はなかったが、今回の研究では今後の調査に向けた優先遺伝子のリストが示された。NCI 癌疫学・遺伝学部門のDr. Neil Caporaso氏は、PLoS One誌2月27日号電子版に研究結果を発表し、ゲノムワイドで有意な結果が得られないということは、一般的な変異が個々に喫煙行動に及ぼす影響はわずかであることを示唆するものである、と述べた。

「様々な喫煙行動を調べるこのような研究は今回が初めてであった」とCaporaso氏は述べた。「喫煙に関わる遺伝子を同定することによって、より効果的な予防および治療法を開発したい。ブプロピオンとバレニクリンの2種類の禁煙補助薬は、喫煙行動と相関がある遺伝子に関係している標的と相互作用して効果を現す可能性が高い」と同氏は言及した。

特別レポート

■ 一人の患者の遺伝子が膵臓癌への手がかりとなる

遺伝性疾患に対する感受性遺伝子を見出す1つの方法は、多くの遺伝病患者のいる家系のDNAを解析することである。しかし、この方法は、残念ながら遺伝性

膵臓癌には使えない。というのは、遺伝性膵臓癌はきわめて致死性が高く適当な検体数を提供できる家系はほとんどないからである。

遺伝子配列は問題解決の糸口になるかもしれない。ジョンズホプキンス・キンメルがんセンターの研究者らは、1人の患者の正常細胞と癌細胞の両方における遺伝子配列を調べることで、両方の細胞で変化している遺伝子を示すことができると初めて報告した。これらの変化のいくつかが正常細胞と癌細胞の同一遺伝子で起こっている時、感受性遺伝子を同定する手助けとなる可能性がある。

同研究チームは遺伝性膵臓癌の男性患者でこの方法をテストし、一部の家系で家族性膵臓癌を引き起こすと思われる遺伝子を発見した。

上記患者遺伝子の正常細胞と癌細胞の両方のコピーにおいて、20,600の同定された遺伝子配列のうち3つに不活性化変異があった。研究者らは通称 PALB2 という遺伝子に注目した。というのは、同変異で離断タンパク質になったためと同変異遺伝子が先行研究で癌と関連していたためである。さらなる解析で明らかになったのは、PALB2 がテストを実施した家族性膵臓癌患者 96 人のうち 3 人で変異していたことである。

新たな戦略

電子版サイエンス 3 月 5 日号の知見において、同研究者らは PALB の変異は家族性膵臓癌の約 3% で重要である可能性があるとして報告した。彼らが強調したのは、同研究には家族性膵臓癌だけにとどまらない意味があるということである。

「この戦略は遺伝性感受性遺伝子を発見するための新たな方法を提供していますし、他の癌だけではなく他の遺伝性疾患にも適用できます」とジョンズホプキンスの全国家族性膵臓癌登録を主導する第一著者 Dr. Alison Klein 氏は述べた。

家族性膵臓癌の主因である主たる容疑者を見いだすためのプロセスでは、何千もの正常な遺伝子変異と明らかに無害な DNA の変化をふるいにかける。PALB2 遺伝子は、ファンコニ貧血と乳癌に関与しており乳癌感受性遺伝子である BRCA2 とも相互に作用する。BRCA2 は通常、損傷した DNA 修復を助け、癌における BRCA2 遺伝子の欠失は確かに納得のいくものであると研究者らは話した。

「BRCA2 遺伝子は癌のきわめて重要な経路の一部であり、われわれにはすぐに標的候補だと解りました」と共著者でありジョンズホプキンスの病理学、内科学、腫瘍学教授の Dr. Michael Goggins 氏は語った。さらなる状況証拠として、乳癌遺伝子の相方である BRCA2 の突然変異が一部の家族性膵臓癌を引き起こすと Goggins 氏は述べた。

しらみつぶしに解析

同報告書の結果は、遺伝子コピーの両方が欠失または損傷している場合、特にその遺伝子が通常 DNA を修復し腫瘍を抑制している場合に癌が生じる可能性があるという見解を支持している。この理論によると、患者は、1つの DNA 修復遺伝子の変異コピーを遺伝的に受け、その後、後天的にもう一つのコピーに突然変異を獲得すると考えられる。

このシナリオを考えると、本研究で用いられた「しらみつぶし」の解析方法はもしかすると「これらの遺伝子を発見するのにきわめて迅速で生産的な方法の一つです」と共著者でありジョンズホプキンスの病理学、腫瘍学準教授の Dr. James Eshleman 氏は語った。基金の結果を待って、Eshleman 氏のグループは、昨年報告した膵腫瘍のゲノム解析を用いて始めた仕事をさらに拡張して 8 人の家族性膵臓癌患者の配列を決定することを計画している。

「本研究の背後にある科学的論理は信頼できるものであり、時の試練に耐える実例に基づいています」とトロント大学の研究者 Dr. Steven Gallinger 氏はコメントした。「これは明らかに大きな進歩です。そしてすべての進歩と同様、この進歩は有効であると確認されることが必要ですが、認められればわれわれは次の仕事に取りかかり、他の遺伝子を発見できます。」

少数の家族性疾患を遺伝学的に理解することは、大腸癌や他の癌でもそうであったように、より一般的な疾患に対しても洞察をもたらすと期待していると、同研究に関与しなかった Gallinger 氏は付け加えた。

膵臓癌の予防

家族性膵臓癌は多くの遺伝子が関与している可能性があり、「この研究は従来の膵臓癌の遺伝子解析に関連した問題点を回避する方法を示しています」と同研究報告書の著者ではないワシントン大学医学部の Dr. Teresa Brentnall 氏は言った。

同氏は、将来 PALB2 が家族性膵臓癌患者の評価に用いられていた検査値の 1 つとなる可能性があるとして慎重ながら楽観的な見方をしている。最も発症の多い癌 10 位の中にはないにもかかわらず、致死的な癌の第 4 位である膵臓癌の徴候を早期発見する有効な方法はない。

易変異性のテストは膵臓癌ハイリスク患者を同定し、前癌病変についてのモニタリングを可能にするのに役立つかもしれない。「われわれがハイリスク家系を同定できたなら、その家系をスクリーニング計画に登録

してその家系の膵臓癌自体を予防できる可能性があります」と Goggins 氏は述べた。

PALB2 の変異のための臨床検査は、まだ行われていないが実施される可能性はある。この臨床検査は、広い変異スペクトルを捕らえるための配列に基づく検査とする必要がある。これらの変異の頻度をさらに評価し、これらの変異のある患者がどの位の頻度で癌に進行するのか調べるために大規模研究も必要であろう。

新たな問題

よくあるように、この知見はこれから探索可能となった興味深い問題を提起する。1 つは、臨床的特徴 (BRCA2 突然変異対 PALB2 突然変異など) を有する家族性膵臓癌と同定できるグループがあるかどうかであると家族性膵臓癌患者を研究、支援する試験実施施設の共同研究を主導するメイヨー・クリニックの

Dr. Gloria Petersen 氏は指摘した。

「この研究はきわめて刺激的です。というのは、この研究が、1 人の患者におけるタンパク質コード遺伝子の配列決定により新規の感受性遺伝子の発見をもたらすことを初めて明らかにしたからです」と Petersen 氏は話した。「われわれは、この方法が膵臓癌のゲノム解析を実施している研究者たちにとって速やかに実現可能なものとなり、続いてわれわれのグループがデータの掘り下げを開始できることを期待しています」と同氏は付け加えた。

この計画で個人の遺伝子の全配列を決定する費用は約 15 万ドルである。配列を決定する費用は近年著しく減少し、今後も低下し続けると予想されている。

— Edward R. Winstead

クローズアップ

■大腸関連の補完代替医療は十分な検証が必要と警告

より清潔で、より「自然な」ライフスタイルを求める時流に乗り、多くの米国人が大腸の健康を増進する補完代替医療 (CAM) に傾倒している。

考え方はこうだ。食物連鎖における人間の位置づけを考慮すると、大腸は大気中や水中の汚染物質から人工着色料、保存料に至るまで環境中の有毒物質にさらされている可能性がある。

大腸関連 CAM 手法の利用を支持する体験談が広まっているが、癌を予防できるという確信を証明できるだけの十分な科学的証拠があるのだろうか。答えはノー。だが、このような時流が存在するからには、なぜこの手の話がしぶとく存続するのか、当然詳しく調査すべきである。

「衛生的」アプローチか？

これらの CAM で人気上昇中なのが通称腸内洗浄と呼ばれる結腸洗浄療法だ。直腸に特別なノズルを挿入し、大腸全体に濾過した温水を優しく吹きつけて内容を廃棄物容器に排出させ、新しい溶液で同じこと

を繰り返す。この手順は約 1 時間続けられ、水の使用量は約 76 リットルに達する。腸内容物はすべて除去される。

Integrative Healing Center & Spa の医長で統合医療を実践する Dr. Kamau Kokayi 氏によると、同センターで提供されているホリスティック療法のうち、腸内洗浄がもっとも人気が高いという。ニューヨーク州マンハッタンにある同氏の事業所では、年間約 2,000 件実施されている。「体内の主要なパイプラインである大腸が汚物で詰まり、適切に動かなければ、自家中毒の状態になります。腸内洗浄は体内浄化に実際に有用なのです」と同氏は説明した。

Kokayi 氏とともに従事する正看護師の Barbara Chivvis 氏によると、腸内洗浄を受けに来た人の約半数が大腸癌のリスク低減に関心があると話すという。また腸内洗浄を受けに来た人の中にはすでに癌治療を経験した人もおり、化学療法や放射線療法により残留した有毒物質の排除を希望していると Chivvis 氏は話した。

効果は確かか？それとも 単なるプラセボか？

メリーランド州ベセスダの国立海軍医療センターの消化器科部長、Dr. Brooks Cash 氏の認識では「腸内洗浄を受けた後は、100%違いを実感します。腸内洗浄にどのような意味があるにせよ、気持ちが軽くなったりすっきりしたりするでしょう。しかし、人間の腸が古い金属パイプのように詰まるという証拠はありません。便は、壁穴の補修剤のように腸管に接着するものではありません。排出しようと絶えず押し出されているのです」という。

Cash 氏はまた、「何百年と続けられている手法にもかかわらず腸内洗浄を支持するデータがないということは、健康上の利益を引き出すという観点からすれば中止すべきだということです」と付け加えた。

学術誌に掲載された腸内洗浄に関する記事のほとんどは水以外の液体(たとえばコーヒーや過酸化水素水など)を洗浄に用いた事例で、処置後に重大な損傷を与えた症例の報告だ。その他重大な副作用としては電解質平衡異常、細菌感染、体液過剰、腸管穿孔などがある。

全体的に腸内洗浄に否定的な証拠が多く、肯定的な証拠を示す調査も不足していることから、アメリカ癌協会は 2007 年に、腸内洗浄が癌およびその他の疾病に対する治療効果があるとする主張を信じるべきではないという**声明**を発表した。

NCI の**癌の補完代替医療室**室長、Dr. Jeffrey White 氏は次のように述べた。腸内洗浄がどのようにして効果を発揮するか(腸内細菌叢に特定の効果があるなど)、および前癌状態の結腸ポリープの増大、進行にどのような効果をもたらすかを示す予備的なデータを、資金援助してくれそうな政府系基金が民間企業に提供できるならば、将来的には癌研究団体、医学団体、あるいは「代替ヘルスケア」団体からでも腸内洗浄の効果を確かめるランダム化前向き臨床試験が出てくるだろう、と。しかしそのようなデータはまだ集まっていない。

「臨床研究を実施すれば、どの患者が腸内洗浄のような CAM で利益を得られるかを判断したり、利益が得られない患者の特徴を特定する一助となるでしょう」と White 氏は述べた。

腸内細菌を強化する

主流となってきている他の CAM で、初期臨床試験の対象ともなっているものにプロバイオティクスとプレバイオティクス利用がある。プロバイオティクスは生きた

微生物(主として細菌)で、サプリメントとして商業ベースに乗っており、ヨーグルト、ケフィア(さらに発酵が進んだヨーグルト)などの食品が入手可能である。**国立補完代替医療センター**によると、米国人のプロバイオティクスサプリメントの消費量は 1994 年から 2003 年の間に 3 倍に増加したという。

プレバイオティクスはプロバイオティクスに関連するサプリメントで、腸内細菌の栄養源となるものだ。いずれも最終目標は消化を助け、周辺組織の環境を健康的なものにする「善玉」細菌を増やすことだ。プロバイオティクスの流行は腸内洗浄とも関連しており、処置後に洗浄で洗い流された細菌叢を元に戻すためにサプリメントを摂取する人が多い。

プロバイオティクスおよびプレバイオティクスがどれほど癌を予防するかという調査研究記事が増えてきている。

例として、大腸癌もしくは疑わしいポリープの治療を受けた 80 人の患者を対象に、プレバイオティクス的一种であるイヌリンというチコリの根由来の長鎖多糖類と、細菌株 *Bifidobacterium lactis* および *Lactobacillus rhamnosus* を投与する 12 週間のランダム化前向き**試験**を実施した。本レジメンにより、免疫機構が感染防御のために出すサイトカインであるインターロイキン-2 やインターフェロン γ など、細胞の生存に関する結腸のバイオマーカーに若干の変化が見られた。しかし、これらの変化は癌患者とポリープの既往歴のある患者とでは異なっていた。

これを詳細に調査するため、**異常腺窩巣**という前癌病変のリスクに対するイヌリンの効果と、コレステロール抑制薬**アトルバスタチン**(リピートル) + 非ステロイド系抗炎症薬**スリンダク**の効果を比較する第 2 相**臨床試験**を NCI が現在支援している。

NCI **癌予防学部門**で消化器・その他の癌研究グループ長の Dr. Asad Umar 氏は、これらの臨床試験は癌発生を見るように設計されていないため、よく見ても将来にわたり継続すべき研究の方向性を示すのがやっとである、と指摘した。

他の前臨床的な動物実験では、腸内細菌が発酵の過程で産生する一部の短鎖脂肪酸が周辺の粘膜組織の免疫応答を刺激するということが示されている。しかし、ヒトと動物の腸内細菌叢はかなり異なっている、と Umar 氏は指摘した。「バイオマーカーの変化をみる初期研究が肯定的結果であれば、これら知見の延長線上にあるものすべてをランダム化臨床試験で答えを出す必要があるでしょう」と Umar 氏は述べた。

大腸癌のリスクを下げるために最大限できることは、

今もなおスクリーニング検査のガイドラインに沿うことだ、と Umar 氏は強調した。スクリーニング検査により医師は癌の徴候または初期の癌を発見することができ、この時期ならば容易に治療は成功する。

Umar 氏は腸内洗浄の流行は憂慮すべきことだと述べた。消化の過程で腸内容物に含まれる「毒」成分に長期的に曝露されることを気にする人は、**ポリープ予防臨床試験 (PPT)** などの研究を知ってほしいという。同試験では果物や野菜類などを含む低脂肪で高繊維質の食事によって結腸ポリープのリスクが減少するという事実は示されなかった。

「多くの癌で環境が因子の一つであることは事実ですが、現時点で最大の予測因子の一つは家族歴であることに変わりはありません」と Umar 氏は話した。

画像原文参照

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/031009/page7>

【画像 1】下部消化器系の構造。結腸およびその他の器官

(© 2009 Terese Winslow)

—Brittany Moya del Pino

3 月は**大腸癌月間**です。NCI がん情報 (PDQ) 要約を引用:

- 年齢、肥満、運動不足、喫煙、飲酒は大腸癌のリスクを高める可能性があります。
- ホルモン置換療法およびポリープの切除は大腸癌のリスクを下げる可能性があります。
- 非ステロイド系抗炎症薬、ビタミン、食事、コレステロール低下薬が大腸癌のリスクに与える影響はまだ明らかになっていません。

大腸癌 (結腸癌および直腸癌) について、新しい診断法や治療法を調査する臨床試験や、癌の予防法など NCI の詳しい情報は**オンライン**で入手可能です。

(先端医療振興財団「がん情報サイト」**日本語訳**)

注目の臨床試験

■ 神経線維腫症 1 型の自然経過に関する試験

◇ 臨床試験名

神経線維腫症 1 型の小児および成人患者とその健康な兄弟姉妹の自然経過を観察し長期的評価をする試験 (NCI-08-C-0079)。 **プロトコル要旨** を参照のこと。

◇ 臨床試験責任医師

Brigitte Widemann 医師 (NCI 癌研究センター)

◇ この試験が重要な理由

神経線維腫症 1 型 (NF1) は NF1 遺伝子の変異により生じる遺伝子疾患である。皮膚の褐色斑、鼠径部と腋窩部のしみ、**神経線維腫** と呼ばれる良性腫瘍形成など、多様な皮膚変化を特徴とする。NF1 患者では、末

梢神経に沿って発生する良性の**叢状神経線維腫** や、**悪性末梢神経鞘腫** と呼ばれる癌性腫瘍などの腫瘍が多発しやすい。さらに、NF1 は骨、心臓、**内分泌系** を含むすべての器官で変化を引き起こす可能性がある。

NF1 は通常幼児期に明らかになるが、NF1 **症状** の発症は人により大きく異なり、患者の成長に伴いどのように進行するのかについてや、症状の身体的徴候と同時に起こる生物学的変化についてはあまり知られていない。

NF1 の理解を深めるために、本疾患の小児および成人患者とその健康な兄弟姉妹を対象にして長期試験を実施中で、研究者らは患者および兄弟姉妹を長期

にわたり調査することにより、疾患の進行の仕方およびその症状の検出法や治療法を解明できると期待している。

「この試験で患者を長期間追跡調査することにより、NF1 の自然経過についての理解を一層深め、今後の臨床試験のより適切な**エンドポイント**を明らかにできます。また、ある症状の治療が他の症状の発現に影響が及ぼすか否かを判断できるでしょう」と、Widemann 医師は述べた。

本試験で各患者の詳細な臨床評価および遺伝子型解析を行い、NF1 の原因となる遺伝子変異の同定に役立てる。NF1 患者の約半数は両親から NF1 の変異遺伝子を受け継いでいるが、残りは NF1 遺伝子の自然突然変異により発症する。

「症状の発現は、NF1 変異を有する家族内メンバーでも大きく異なる可能性があります」と同医師は付け加

え、さらに次のように述べた。「私たちが実施してきた以前の NF1 試験とは異なり、この試験では本疾患の癌性症状と非癌性症状の両方を観察することになるので、これらの症状の進行の仕方と互いの関連性についてより深い理解を得ることができるでしょう。」

◇問い合わせ先

適格基準リストおよび臨床試験に関する問い合わせを参照, または NCI の癌情報サービス 1-800-4-CANCER (1-800-422-6237)まで。この電話はフリーダイヤルで、秘密は厳守されます。

過去の「注目の臨床試験」(原文)は以下を参照。

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/ft-all-featured-trials>

『NCI 広報誌キャンサーブレティン日本語版』

★メルマガ登録

<http://merumaga.yahoo.co.jp/Detail/7846/p/1/>

すべての記事タイトル訳が読めます。

『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp>

NCIキャンサーブレティン2009年3月10日号

監修者名 大藪 友利子 (生物工学)
後藤 悌 (呼吸器 / 国立がんセンター中央病院)
林 正樹 (血液、腫瘍科)
鵜川 邦夫 (消化器内科)
千種 葉月 (薬学)

顧問 古瀬 清行 (JMT0: 日本・多国間臨床試験機構)
久保田 馨 (呼吸器内科 / 国立がんセンター東病院)

この翻訳に関して細心の注意を払っておりますが、全内容を保証するものではありません。

 がん翻訳ネットワーク
Cancer Translation Network