

■癌研究ハイライト

- ・血液型が膵臓癌リスクに影響する
- ・二次癌患者のゲノム配列を解析
- ・前立腺全摘除術を受けた多くの患者では前立腺癌による死亡リスクが減少
- ・腫瘍周辺の低いブドウ糖濃度は癌を増殖させる突然変異を引き起こす可能性
- ・緑茶が癌を予防するという確固たる証拠は確認されず

■スポットライト

「サプリメントと癌治療:危険な組み合わせ」

■FDA 最新情報

「ベバシズマブを転移性腎臓癌治療に承認」

「TNF 阻害剤の発癌性について警告表示が必要」

癌研究ハイライト

◆血液型が膵臓癌リスクに影響する

致死性の高い膵臓癌に関する初めての全ゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS) の結果によると、ABO 式血液型を決定する遺伝子の変異が膵臓癌リスクに影響することがわかった。8月2日発行の Nature Genetics 誌電子版の報告によると、遺伝的変異である一塩基多型 (SNP) が、血液型を決定する遺伝子が存在する9番染色体の領域に認められた。ABO 遺伝子は、ある糖鎖を赤血球細胞の表面に導くタンパク質を産生し、その結果血液型が決定される。血液型がO型の人々と比較して、A、BまたはAB型を産生するSNPは膵臓癌リスクの上昇と関連する。

共著者である米国国立癌研究所 (NCI) 癌疫学・遺伝学部門 (DCEG) の Dr. Patricia Hartge 氏は、「膨大な作業ではあるが、本解析結果は、極めて必要性が高いとされる診断および治療の改善につながるであろう」と述べている。

本研究は2つの段階からなる。第1段階として、膵臓癌患者1,896人と対照患者1,939人のゲノムを解析

した。これらの患者は、膵臓癌リスクの上昇と関連するSNPの特定を目的としたナース・ヘルス研究 (Nurses' Health Study)、前立腺癌・肺癌・大腸癌・卵巣癌検診試験 (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening trial) および医療機関ベースの症例対照研究など、12件の前向きコホート研究に登録されていた。第2段階として、8件の膵臓癌の症例対照試験から5,000以上の膵臓癌症例および対照症例を採用した「迅速な再現性 (fast-track replication)」研究によって、リスクと関連するSNPの実証を試みた。ABO 遺伝子におけるSNPは、この過程で発見された。

膵臓癌リスクと関連するもう1つのSNPは第1段階で特定された。それは、他の研究で膵臓癌発症との関連性が示唆されたSHH 遺伝子におけるSNPであった。しかし、実証段階でこの結果を再現できなかった。SHHが膵臓癌で担うと考えられる役割についてさらに研究が必要であると、研究チームは結論づけた。

膵臓癌リスクと関連するSNPを特定するためのもう1

つの GWAS 研究はすでに進行中であり、Nature Genetics 誌掲載の本研究の再現段階に含まれる 8 件の研究の膵臓癌症例および対照症例を対象としている。

DCEG のトランスレーショナル・ゲノミクス研究にて主任を務める共著者の Dr. Stephen Chanock 氏は、「膵臓癌は、ハイスループット遺伝子型解析の恩恵を

受ける最も新しい疾患です。この遺伝子解析では、過去 2 年間にわたって、癌やその他の疾患のリスクに結びついた遺伝子の部位がいくつも見つかった。多くの変異が検出されて、その変異の生物学的影響を検討するためのフォローアップ研究が実施されるにつれて、遺伝的危険因子と膵臓癌発症の原因となる機序が解明されていくであろう」と述べている。

◆二次癌患者のゲノム配列を解析

セントルイスにあるワシントン大学医学部の研究者らは、急性骨髄性白血病(AML)の 38 歳男性から採取した癌細胞と正常皮膚細胞のゲノム配列を解析した。New England Journal of Medicine 誌 8 月 5 日号記事によると、他の AML 患者と結果を比較したところ、本疾患にてある役割を担うと考えられる反復性変異が特定された。昨年、同研究者らは、AML で死亡した女性のゲノム配列を解析していた。

本研究では、タンパク質や小さな機能性 RNA をコードするゲノムの一部に、10 個の非遺伝性(体細胞)変異(受精後に起こる変異)および 2 個の DNA 挿入や欠損がみられた。さらに、既知の遺伝子ではないが調節機能を有すると考えられる部分にて、52 個の体細胞変異も発見した。その後、研究者らは他の AML 患者 187 人から検体を採取し、これら 64 個の変異について調べたところ、これらのうち 4 個が他の患者の少なくとも 1 人で認められた。これらには、悪性神経膠腫で変異が認められる遺伝子 IDH1 の変異、AML との関連性がこれまでに認められている 2 個の変異(遺伝子 NPM1 と NRAS)が含まれる。4 個目は調節セグメントに認められた。

著者によれば、これら 4 個の変異が AML 患者 1 人以

上のゲノムで認められたという事実から、「これらの変異はランダムではなく、おそらくこの腫瘍の病因として重要なもの」と示唆される。しかし、癌の原因となりうる全変異を解明するには、さらに膨大な数の癌ゲノム配列を解明する必要があると、著者らは述べている。

この研究者等は 10 カ月前に初めて AML ゲノムを公表した後も、配列解析技術が急速に発展したおかげで、技術に要する作業量や時間を軽減させながらより多くのゲノム配列を解析できるようになったと記している。

聖ジュード小児研究病院の Dr. James Downing 氏は付随する論評で、「本研究では急速に進歩している癌-ゲノム配列解析技術をはっきりとみることができる。この分野での技術が改良され続けていくにつれて、癌細胞の完全な DNA 配列を得るためのコストは急速に下がり、その結果、さらに多くの癌からデータを得ることが可能となるであろう」と述べている。

◆前立腺全摘除術を受けた多くの患者では前立腺癌による死亡リスクが減少

前立腺特異抗原(PSA)検診が広く用いられるようになって以来初めてとなる前立腺癌死亡率に関する大規模多施設研究の結果、前立腺全摘除術を受けた男性は少なくとも 15 年以上生存する確率が極めて高いことがわかった。Journal of Clinical Oncology 誌 7 月 27 日号の報告によると、年齢の中央値が 61 歳である約 13,000 人の患者らにおいて、全ての原因によ

る死亡率が 38%であることに比べ、前立腺癌による死亡率は 12%であった。

研究者らは、さまざまな臨床的要因(例えば PSA 値)および生検時の腫瘍の特徴の分析(グリーソンスコア)に基づいて前立腺癌による各患者の死亡リスクを判定するリスク評価ツールを開発した。予測されたり

スクによって患者らを4つの集団に層別化した場合、73%の患者らは、死亡リスクがわずか5%の最も低い層に分類され、死亡リスク38%という最も高い層に分類されたのはわずか2%の患者らであった。

代表著者であるクリーブランドクリニックの Dr. Andrew J. Stephenson 氏は「大多数の男性において死亡リスクは低く、これらの患者の多くが仮に治療を一切受けなかった場合でも、前立腺癌による死亡率は同様に低かった可能性がある」と記している。また、「米国において65歳未満の患者のうちわずか2%しか積極的な観察(Active surveillance)を選択せず、ほとんどの患者は放射線治療または手術を選択する」と研究者らは述べた。この研究では前立腺全摘術

とその他の治療方法との比較は行なわれなかった。

さらに近年になって診断されたケースでは、おそらくより効果的になった前立腺癌検査法と治療法を反映して、予後がさらに良好であった、と著者らは言及した。PSA 上昇速度(PSA velocity)および体格指数(BMI)のようなその他の因子にはリスクとの統計学的に有意な関係がなかった。

最も侵襲的な癌に関して、著者らは「顕しくリスクの高い患者を臨床的因子のみに基づいて識別する困難さ」を認め、「致命的な前立腺癌の生物学に特異的に関連する新たなマーカー」の開発が必要であるとした。

◆腫瘍周辺の低ブドウ糖濃度は癌を増殖させる突然変異を引き起こす可能性

腫瘍周辺のブドウ糖濃度が低いと、大腸癌細胞の成長を促進する突然変異を引き起こすおそれがあるとのジョンズ・ホプキンス大学の研究者らによる報告が8月6日号の Science Express 誌電子版に掲載された。しかし、これらの遺伝子変異を有する細胞からなる大腸腫瘍に対しては、ブドウ糖をエネルギーに変換する癌細胞の能力を標的とした治療法が有効である可能性がある。

KRAS 遺伝子または BRAF 遺伝子に突然変異が起きた大腸癌細胞株では、これらの遺伝子が正常、つまり「野生型」である細胞と比較して、細胞がブドウ糖を吸収する作用を助けるタンパク質を生産する GLUT1 遺伝子の発現量が常に高いことを研究者らは示した。これらの遺伝子変異を有する癌細胞では、ブドウ糖の吸収および癌細胞がブドウ糖を代謝する選択的経路である解糖系が活性化されていることが示された。

KRAS 遺伝子または BRAF 遺伝子に突然変異をもつ大腸癌細胞株(KRAS 遺伝子の突然変異は大腸癌腫瘍のほぼ半数に存在している)およびこれらの遺伝子が野生型である大腸癌細胞株は、正常なブドウ糖濃度の培養容器ではどちらも同様に成長した。しかし、これらの細胞株を腫瘍の内部およびその周辺に存在するようなタイプの環境である低ブドウ糖下に置くと、野生型遺伝子の大腸癌細胞株は成長しなかったのに対し、KRAS または BRAF 遺伝子に突然変異をもつ結腸直腸癌細胞株は成長した。突然変異をもつ細胞株の GLUT1 遺伝子を取り除くと、この増殖に関する優位性はなくなった。

さらに、野生型の KRAS あるいは BRAF 遺伝子をもち、低ブドウ糖下で生き延びた癌細胞では、GLUT1 遺伝子の発現が恒常的に増加していた。そして、これらの細胞の少数では KRAS 遺伝子に突然変異が生じた。

ジョンズ・ホプキンス大学キンメルがんセンター内のルートヴィヒ癌遺伝学・治療センター所長である Dr. Bert Vogelstein 氏はプレスリリースにて、「われわれは、GLUT1 遺伝子の増加は癌細胞がその領域に存在するどれほど少量の糖分でも効率良く集められるようにする生存順応であると考えている」と述べた。

本研究の主任研究者である Dr. Nickolas Papadopoulos 氏は、「研究結果により、低ブドウ糖環境は、KRAS 遺伝子の突然変異あるいはおそらく同じ経路中に存在する未確認の突然変異を起こしやすくしているだろう」と述べた。

最後に、KRAS あるいは BRAF 遺伝子に突然変異をもつ大腸癌の動物モデルでは、3-ブロモピルビン酸(3-bromopyruvate(3-BrPA))と呼ばれる解糖を阻害する実験段階の合成物を低用量投与することによって著しく腫瘍成長が妨げられたことを研究者らは示している。さらに、これらの遺伝子変異をもたない細胞株と比較すると、3-BrPA は遺伝子変異をもつ細胞株に対してはるかに強い毒性を有していた。この化合物は抗癌剤として現在研究されている解糖阻害剤の一つである。研究者らは、これらの研究結果によって、「生体内の正常組織へは毒性のない用量の解糖阻害剤によって、腫瘍成長を妨害することができるという原理の裏づけが得られた」と記した。

◆緑茶が癌を予防するという確固たる証拠は確認されず

コクランデータベース・システマティック・レビュー (CDSR) に先月発表された新しいレビューの著者らは、癌を予防するために緑茶を液体ないし抽出物として摂取することは、現在発表されている研究でのエビデンスからは推奨できないと示された。代表著者である Dr. Katja Boehm 氏のチームによると、現在存在する研究から得られた相反する複数のエビデンスからは、「癌予防という面では緑茶の飲用は依然として立証されないが、適度な量を定期的・習慣的に飲用することは安全であると考えられる」と結論づけている。

約 160 万人を対象とした 51 件の研究が上記レビューに含まれ、それらの研究のうち 45 件は日本と中国で実施されたものであった。研究の約半数は消化器癌、主に上部消化管 (例えば膵臓、食道、肝臓) の癌に着目したものであった。1 件の症例対照研究では肝臓癌のリスクが減少するという緑茶を消費することの利益が示されたが、その他の消化器癌領域の研究からは「極めて矛盾した」結果が得られたと著者らは説明した。

本レビューが対象としたその他の癌には、肺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌そして口腔癌が含まれていた。

対象となった研究は方法論が質的に多岐に渡っており、大部分がアジア人に限定されていたことも含め、この調査自体に限界があることを著者らは認識していた。

本レビューに利用できたランダム化臨床試験はたった 1 件であった (これは、前立腺癌予防のための試験で、高リスクの男性においてプラセボを投与された群より緑茶抽出物を投与された群の方が前立腺癌のリスクが減少したことがこの臨床試験によってわかった)。

「われわれのレビューでは、その他の交絡因子が介入するので、個々の症例対照研究またはコホート研究に基づいて緑茶の治療効果を測定することはほとんどできない」と著者らは述べている。緑茶の潜在的な予防効果を確立するためには、大規模で適切にデザインされたランダム化臨床試験が必要であると著者らは続けた。

この結果にもかかわらず、緑茶はさらに研究する価値のある食品アイテムである、と NCI 癌予防部門の栄養科学研究グループ長 Dr. John Milner 氏は述べた。さらに同氏は「多くの環境的、遺伝的要因への暴露相互作用は、個人の緑茶への反応に影響を及ぼす可能性がある」と言及した。

※Cancer Incidence in U.S. Hispanics Varies by Country of Origin の訳は省略

SATURN 試験において肺癌の生存期間にわずかな改善

進行した非小細胞肺癌の患者に対してエルロチニブ (タルセバ) を投与した維持療法で、わずかではあるが**全生存期間**において統計学的に有意な改善がみられたことが、先週、報告された。多国籍 SATURN 試験から得られたこの最新の生存期間の結果は、サンフランシスコで開かれた World Conference on Lung Cancer で発表された。標準的な一次化学療法を行った後に、エルロチニブの投薬を無作為に割付けた患者群での平均全生存期間は 12 カ月であり、対してプラセボの投与を受けた患者群では 11 カ月であった。SATURN 試験は進行した非小細胞肺癌の患者における**維持療法のアプローチ**を検証するために最近行われている複数の試験の一つである。

■サプリメントと癌治療: 危険な組み合わせ



読者リクエスト記事

癌治療中の患者は、病気による疼痛や不快感にしばしば悩まされるだけでなく、治療による衰弱という副作用の可能性もある。

このような副作用を軽減する緩和ケアを適切に受けていない患者や、闘病中に少しでも楽になれることがあれば何でもしたいと考える患者は、抗癌作用や健康を補助する作用が広告されているサプリメント(健康補助食品)に頼ることがあるが、医療者に相談せずにそうする人が多い。

このようなサプリメントはハーブ(薬草)やその他の天然物であることが多い。「『天然のものであれば安全だ』という考えは、一般的に陥る間違いです」と、スローンケタリング記念がんセンターで統合医療科部長を務めるDr. Barrie Cassileth氏は述べている。「ハーブやその他のサプリメントは生物活性化合物で、処方薬と相互作用して悪影響を及ぼすことが多いのです。」

さらに、ますます多くの研究でも示されているように、一般的に使われているハーブやサプリメントは癌の化学療法あるいは放射線療法と相互作用を引き起こし、生命に危険を及ぼす可能性がある。

広がる使用

1998年にCassileth氏と共同研究者により出版された系統的レビューによると、21件の研究中、ハーブやその他のサプリメントを含む補完代替療法(CAM)の癌患者による使用は7%~64%であり、平均でおよそ31%であった。

CAMの使用は過去11年間で最も増えたと考えられる。メイヨークリニック総合がんセンターによる2004年の研究では、初期化学療法の試験に登録した患者の80%以上が、補助的にビタミン、ハーブ、あるいはミネラルを摂取していることがわかったが、これらは試験プロトコルで明確に禁止されている場合が多かった。

米国中西部の腫瘍クリニックにより2005年に発表さ

れた研究では、化学療法を受けている患者の65%がビタミン以外のサプリメントを併用していた。このうちの25%が、化学療法剤との相互作用で悪影響を及ぼすと考えられるハーブ療法を1種類以上使用していた。大部分の患者はサプリメントを使用する前に医療者に相談していなかった。



ハーブ薬とサプリメントの中には処方された癌治療薬と相互作用し、悪影響を与えるものがある

危険な相互作用

「われわれは、患者さんが化学療法あるいは放射線治療を現在受けているか、または今後受けるつもりがある場合は、ハーブ、抗酸化剤、サプリメントの一切を摂取しないように伝えています。特にハーブについては、化学療法剤あるいはその他の薬剤を投与しても相互作用を起こし体内の薬剤量レベルを下げてしまう場合があるため、注意しなければなりません」とCassileth氏は説明している。

このような影響は薬物動態学的相互作用によるもので、化学療法剤が吸収され、体内に運搬され、代謝され、あるいは排泄される過程を、ハーブの生物活性化合物が変化させる場合に起こる。この相互作用が起こるのには、通常肝臓で薬剤を分解する酵素の阻害、細胞膜を介して薬剤を運ぶ輸送体との相互作用などといった多くの原因がある。化学療法剤と薬物動態学的相互作用を起こすと考えられているハーブ製品には、セントジョーンズワート、ニンニク抽出物、およびエキナセアなどがある。

薬物動態学的相互作用には二つの悪い結果が考えられる。ひとつは血中を循環する化学療法剤の濃度が

必要量を下回り、治療が失敗することである。もうひとつはその反対の作用で、化学療法剤が予定通り分解されず、体内から排出されない場合、過剰摂取となつて重篤な副作用が起こりうることである。

天然物についての信頼できる情報源

- ・米国立補完代替医療センター: [Herbs at a Glance](#)
- ・NCI の癌補完代替医療オフィス: [CAM Therapies A-Z](#)
- ・スローンケタリング記念がんセンター: [About Herbs, Botanicals, & Other Products](#)

意に反してがん細胞を保護

ビタミンEのような抗酸化剤でさえ治療の妨げとなる可能性がある。放射線治療およびある種の化学療法は細胞のDNAに損傷を与えるフリーラジカルを発生させることで作用する。抗酸化剤はこの治療効果を妨げる可能性があるという。

「皆さんは、抗酸化剤は正常な細胞のみを守ってくれるだけだろうと考え高用量を摂取していますが、正常細胞だけでなく腫瘍細胞も保護することが前臨床データと臨床データでは示されているのです」とサンディエゴの米海軍医療センター(Naval Medical Center)で放射線腫瘍医を務めるDr. Brian Lawenda氏は説明する。

2008年、Lawenda氏と共同研究者らは、放射線治療あるいは化学療法中の抗酸化剤について調査した、これまで発表されたランダム化試験の結果のレビューを行い、「化学療法および放射線治療中に高用量の抗酸化剤を補助的に摂取することは、腫瘍を保護し、

生存率を下げる可能性があるため、避けるべきである」と結論付けている。

希望の兆し?

現在、医師は患者に市販のサプリメントを癌治療と組み合わせないよう警告しているが、化学療法の効果を高める方法を模索する一部の癌研究者らは、ハーブやその他の天然物の生物活性に注目している。多くのハーブについては化学療法を妨げることが明らかになっているものの、実際にその効果を高めると考えられるハーブもあるのだ。

「一部の補完的なアプローチと従来の治療との相互作用は、[癌補完代替医療オフィス\(OCCAM\)](#)が特に注目している分野です」とOCCAMの所長を務めるDr. Jeffrey White氏は述べている。「われわれは天然物をどう利用すれば、従来の療法における治療指数を改善できるか考えているのです。」

OCCAMは、伝統的な漢方薬数種類を化学療法剤**イリノテカン**、**カペシタビン**、および**ゲムシタビン**と併用した場合について現在行われている臨床試験を支援し、さらに天然物と伝統的治療との相乗的相互作用の調査に関心を寄せている研究者らに対して資金を提供する二つのプログラム([PA-09-167](#)と[PA-09-168](#))を最近発表した。

- Sharon Reynolds

FDA 最新情報

■ベバシズマブを転移性腎臓癌治療に承認

米国食品医薬局(FDA)は、他の部位に転移した腎臓癌に対する**ベバシズマブ**(アバステン)とインターフェロン α の併用療法を承認した。これによりベバシズマブは5種類の癌に対する治療で承認されたことになる。

今回の承認は、約650人の未治療の進行性腎細胞癌患者を対象とした多国籍第3相臨床試験

(AVOREN試験)の結果に基づいたものである。試験に参加したのは、腎臓の全摘あるいは部分切除(腎摘出術)を受けたことのある明細胞型の腎臓癌患者で、ベバシズマブとインターフェロン α の併用投与群と、プラセボとインターフェロン α の併用投与群とに無作為に割り付けられた。インターフェロン α との併用において、ベバシズマブ治療群ではプラセボ治療群と比較し

て、無増悪生存期間(PFS)が10.4カ月対5.5カ月と2倍近く改善した。また、腫瘍の縮小を基準とした奏効率においては、31%対12%と3倍近く改善した。ペバシズマブ治療群では全生存期間が延長する傾向がみられたが、統計学的に有意ではなかった。

AVOREN 試験における当初の主要エンドポイントは全生存期間であったが、FDA および欧州薬事規制当局との事前協議において PFS を承認基準とすることが受諾されたと、ペバシズマブの製造元であるロシュ社は説明した。

■TNF 阻害剤の発癌性について警告表示が必要

FDA は先週、腫瘍壊死因子(TNF)阻害剤として知られる薬剤が、リンパ腫などの癌リスクを高めるとして、添付文書に警告文の追加記載が必要であると発表した。TNF 阻害剤は、多くの免疫系疾患の治療に使用されており、若年性関節リウマチ、クローン病やその他の炎症性疾患などが適応症に含まれる。この種の薬剤には、インフリキシマブ(レミケード)、エタネルセプト(エンブレル)、アダリムマブ(ヒュミラ)、セルトリズマブペゴール(Cimzia)、およびゴリムマブ(Simponi)がある。

FDA は先ごろ、TNF 阻害剤について安全性審査を**実施した**。これは同薬剤による治療を受けた患者に悪性腫瘍が生じるという報告が当局の有害事象報告システムに寄せられたことを受けて行われたもので、今回の警告はこの再評価の結果である。報告によれば、平均 30 カ月の投薬治療を受けたあとの患者に癌の発症リスクが高まったとの分析結果が示された。再評価で確認された癌の約半数が、ホジキンおよび非ホジキンを含むリンパ腫であり、その他は、白血病、メラノーマ、固形癌であった。

『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8月11日号

監修者名 関屋 昇 (薬学)

榎本 裕 (泌尿器科)

林 正樹 (血液・腫瘍医/敬愛会中頭病院)

九鬼 貴美 (腎臓内科)

顧問 古瀬 清行 (JMT0:日本・多国間臨床試験機構 顧問)

久保田 馨 (呼吸器内科/国立がんセンター中央病院)

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。

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ