

■特集記事

「進行性卵巣癌に変法レジメンの化学療法が有効」

■癌研究ハイライト

- ・糖尿病薬メトホルミンは乳癌治療に有望
- ・ホルモン補助療法が肺癌の死亡リスクと関連
- ・高悪性度の前立腺癌に関連する最新ウイルス
- ・脂肪細胞は白血病に対する化学療法を阻害
- ・B型肝炎ワクチンは肝臓癌のリスクを低下させる

■スポットライト

「感染から発癌までの経路」

■クローズアップ

「天然物の生物活性を利用する」

■FDA 最新情報

「外科判断のガイドとなりうる卵巣癌検査を FDA が承認」

「サーバリックスとガーダシルの承認を委員会が FDA に勧告」

特集記事

■進行性卵巣癌に変法レジメンの化学療法が有効

先週発表された日本人研究者らの報告によると、化学療法剤の標準的な併用療法を変更して治療したところ、進行性卵巣癌女性において腫瘍増殖が認められることもなく、生存期間が延長した。大規模第3相試験では、カルボプラチンおよび高用量のパクリタキセル(タキソール)を3週間に1回投与するのではなく、カルボプラチンを3週間に1回と低用量のパクリタキセルを週1回、3週間投与したところ、3年間の追跡調査後に無増悪生存率が29%、全生存率が25%改善した。この試験結果は、Lancet 電子版9月18日

号に掲載された。

「標準的な併用療法を受けた女性と比較してこのdose-dense(投与間隔を短縮する)レジメンの毒性は強いが、進行性卵巣癌の女性において本法の生存ベネフィットは非常に優れていた」と、婦人科悪性腫瘍化学療法共同研究機構(JGOG)の勝俣範之医師らは述べる。

NCI 癌治療・診断部門の Dr. Ted Trimble 氏は、「こ

の結果は、乳癌に対して dose-dense 化学療法レジメンを使用した場合の結果と一致する。その概念は、3週間に1回投与ではなく週1回の投与スケジュールを用いて有効性と毒性のバランスを保つことであると説明する。

同氏はまた、「この結果は重要であるが一晩で慣例が変わるわけではない」と述べる。依然としていくつかの重要な点が未知であるためである。例えば、低用量のパクリタキセルは有効かつ低毒性であるかどうか、手術の最適な時期はいつか、どこで**腹腔内化学療法**を治療に加えるかなどが挙げられる。しかし、JGOG 試験の結果は、dose-dense 化学療法を使用するいくつかの第3相試験の計画に影響するであろう。

日本国内 85 医療機関における女性 630 人以上を本試験に登録した。患者を2つの治療群のいずれかに無作為に割り付けた。3年間の追跡調査後、無増悪生存期間中央値は、標準治療を受けた女性で17カ月であったのに対して dose-dense 治療を受けた女性では28カ月であった。

全生存率の優位性が維持されているかどうかについて統計学的信頼度を用いて検討するには、経過時間が十分ではない。しかし、アリゾナがんセンターの血液・腫瘍科主任 Dr. Michael A. Bookman 氏が記載した Lancet の**付随論評**によると、卵巣癌においては無増悪生存率の改善で全生存率を予測できる傾向にある。

本試験で用いられた dose-dense 化学療法レジメンは dose-intense (用量強化) でもある。すなわち、患者が受けるパクリタキセルの総投与量は、標準治療を受ける患者よりも実際には多くなる。このことにより有害な副作用が発現し、治療の遅延や用量変更の原因となり、予定よりも低用量のカルボプラチンを投与することにもなる。実際、dose-dense 群の女性の半数以上が治療を早期に中止し、その中止理由の大半が毒

性によるものであった。

Bookman 氏は、「用量強度が生存率改善の原因であった可能性もあるが、高頻度かつ低用量の治療スケジュールが最も妥当な理由である。結果として、さらに低用量の使用により同等の結果が、忍容性の改善と共に達成されるであろう」と記している。

dose-dense 療法が標準的な方法よりも有効な理由について、日本人研究者らは、腫瘍に栄養を供給する血管の形成が dose-dense 療法によって阻害されることを示唆した。動物モデル研究では、dose-dense 化学療法は、**メトロニック化学療法**というやはり活発に研究されている同様の治療法と同じように、抗血管新生作用を示した。JGOG 試験では治療後の腫瘍縮小の程度において、dose-dense 化学療法と標準化学療法との間で差異が認められなかった。このことは、dose-dense 治療が腫瘍サイズの維持および成長の抑制により腫瘍の休止状態を促進する可能性を示唆する。

アラバマ大学バーミングハム校婦人科腫瘍学部門主任の Dr. Ronald Alvarez 氏によると、米国婦人科腫瘍グループ (Gynecologic Oncology Group) は、進行性卵巣癌を対象として dose-dense 法と血管新生阻害を標的とした治療薬 **ベバシズマブ (アバステン)** を併用する第3相試験を開始する予定である。これは、日本での試験結果を確認するうえで役立つであろう。

同氏はまた、現時点では、「毒性の可能性を考慮して、他の治療法とも比較した本法のリスク対ベネフィットについて医師は患者と話し合うべきである。進行性疾患を有する症例や、手術ではほとんど腫瘍を摘出できない症例では特に必要なことである」と述べる。

—Carmen Phillips

癌研究ハイライト

◆糖尿病薬メホルミンは乳癌治療に有望

一般的な糖尿病治療薬であるメホルミンの少量投与は、乳癌治療に有効である可能性があり、それはこの薬が乳癌幹細胞を標的とするからかもしれないという

報告が、ハーバード大学医学部の研究者らによって Cancer Research 誌の電子版 9 月 14 日号に**掲載された**。癌幹細胞は癌源細胞とも呼ばれており、新た

な腫瘍発現を引き起こすほか、標準的な癌治療に抵抗性を示す比較的稀な細胞であると考えられている。

今回の研究では、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) 陽性およびトリプルネガティブ乳癌をはじめとする遺伝学的に異なる 4 種類の乳癌培養細胞株の癌細胞および癌幹細胞を死滅させるという点で、メトホルミンと化学療法剤ドキシソルビシンを併用したほうが、いずれかを単独投与するよりも高い有効性が得られる結果となった。乳癌マウスモデルでは、同 2 剤を併用投与することで腫瘍を死滅させ、再増殖が防止された。これに対し、ドキシソルビシンの単剤投与では腫瘍の縮小はみられたものの、再増殖を妨げることはなかった。また、メトホルミンの単剤投与では、ほとんど効果がなかった。

今回の研究について筆頭著者の Dr. Kevin Struhl 氏は「2 剤を併用することで、腫瘍縮小がより速くなり、さらに重要なことに再発することがなかった」と記者会見で述べている。

3 サイクルの治療後にマウスから腫瘍を摘出して細胞集団を分析したところ、併用療法を受けたマウスから癌幹細胞が検出されることはほとんどなかったが、ドキシソルビシン単剤療法を受けたマウスの腫瘍では癌幹細胞が容易に検出された。Struhl 氏は、併用療法では高い薬効が得られることと、いずれかの単剤療法では治療効果が少ないことから、癌幹細胞の仮説が裏づけられるとしている。

今回の研究には関与しなかったハーバード大学の乳癌研究者 Dr. Jennifer Ligibel 氏は、今回の結果は既報の疫学研究や基礎研究で示唆されてきたメトホルミンの抗癌効果を裏づけるものである、と記者会見で述べた。この結果をうけて、早期乳癌患者に標準治療を行ったあとにメトホルミンを投与することで、転帰が改善するのかどうかを、今後大規模な第 3 相臨床試験で検証することになる。この臨床試験は、NCI (米国立癌研究所) の助成を受け、カナダの国立癌研究所の調整によって実施される。Ligibel 氏によれば、試験研究者らは来年にも患者の登録開始を希望しているという。

◆ホルモン補助療法が肺癌の死亡リスクと関連

更年期障害にホルモンの併用療法を受ける女性は、肺癌により死亡するリスクが高まる可能性がある。女性健康イニシアティブ (WHI) のデータ解析研究では、エストロゲン+プロゲステンの併用療法によって、肺癌の発症率は上昇しないものの、肺癌に起因する死亡数は増え、主に非小細胞肺癌でその傾向が強かった。**成果**は、Lancet 誌電子版の 9 月 18 日号に掲載された。

試験責任医師でハーバードUCLA メディカルセンターロサンゼルス生物医学研究所の Dr. Rowan Chlebowski 氏は、「エストロゲン+プロゲステン併用療法により、比較的短期間で新規の致命的副作用が起こり得ることを見出した」と述べている。この治療を考慮に入れている閉経後女性で、特に現在喫煙中または過去に長期喫煙経験がある女性は、そのリスクを認識する必要があると同氏は補足した。

ホルモン併用療法を受けていた女性のほうが、受けていなかった女性よりも乳癌リスクが高まることから、2002 年に WHI の研究は予定より早く終了した。これ以降の研究で、ホルモン補助療法の中止後も、乳癌リスクの上昇は持続し、ホルモン投与で乳

癌の検出が**妨げられることが示されており**、1 年間以上にわたり乳房 X 線像が異常を示す女性もいる。ホルモン補助療法は、卵巣癌のリスク上昇とも**関連している**。

同研究者らは、新たな知見を説明し得る機序として、エストロゲンが血管の成長 (血管新生) を刺激する能力を有することの可能性が考えられるとして、肺癌と乳癌治療において腫瘍血管の成長を妨げる治療戦略が用いられることに言及した。肺癌による死亡のもう 1 つの要因は、乳癌と同様、ホルモンが肺腫瘍の検出を遅延させたかもしれないと考えられる。

付随論評では、肺癌に罹るリスクのある女性はホルモン補助療法を回避すべきであるとする意見で一致しており、この治療が「今日の医学で何らかの役割を担っている」のかどうか疑問視している。さらに、ネブラスカ大学医療センターの Dr. Apar Kishor Ganti 氏は、WHI の研究は医学のゴールドスタンダードであるランダム化比較試験であったことから、複数の後ろ向き研究で示唆されてきたように、ホルモンには肺癌に対する防御効果があるという概念は、今回の結果を踏まえて払拭されるべきであるとしている。

◆高悪性度の前立腺癌に関連する最新ウイルス

未知のウイルスが、2006年に前立腺癌患者の腫瘍から発見されたが、当時そのウイルスが前立腺癌に関与しているのかどうかは明確でなかった。その疑問に依然として答えは出ないままだが、新しい報告によると、XMRV(xenotropic murine leukemia virus-related virus)と呼ばれる遺伝子が、前立腺の悪性細胞内に存在し、高悪性度の腫瘍を有する男性患者により多く認められることが示されている。

前立腺の組織検体 300 以上を調べたところ、そのウイルスは腫瘍検体の 27%に存在し、良性の対照検体の 6%に存在していたことがわかった。今回の結果は、先週の全米科学アカデミー会報誌に掲載され、このウイルスがガンマレトロウイルス属に分類されることが分かった。この病原体は動物に癌を引き起こすことができるが、人に癌をもたらすかはまだ明らかでない。

試験責任医師でユタ大学の Dr. Ila Singh 氏は、「今、最も重大な疑問点は、このウイルスが癌を引き起こすのか否かであり、いくつかの異なる観点から回答が得られる」と述べている。同氏の研究グループは、ウイルス DNA が、増殖に関与するヒト遺伝子の近傍に組み込まれているかどうかを確かめるために、前立腺癌を調べている。それが確かめられれば、ウイルス DNA

によって増殖を促進する腫瘍遺伝子が不適切に活性化され、腫瘍の要因になっている可能性があるといえる。

ウイルス DNA が、それぞれの腫瘍細胞において、同一の増殖促進遺伝子の近傍に位置しているとすれば、クローンの生成を示していることになるため、1 個の感染細胞から腫瘍が発生したことになり、因果関係の強力なエビデンスとなるであろう、と Singh 氏は述べている。

ウイルスが人から人に感染するとすればどのような方法によるかを調べるために、精液と頸管粘液を分析し、ウイルスを調べる血液検査を開発している。Singh 氏は、ウイルスが癌の一因である場合、この問題を解決する最も有効な戦略は感染を防ぐことにあるとしている。

XMRV は適切な治療を要する高悪性度の前立腺癌患者を同定するマーカーになり得ることを、同氏は指摘している。現時点では、害を及ぼすことのない低悪性度の癌と高悪性度の癌を診断時に見分けられるような信頼性の高い診断方法はない。

◆脂肪細胞は白血病に対する化学療法を阻害

肥満児は、急性リンパ球性白血病(ALL)に対する化学療法後の再発の可能性がより高いことが研究によって示された。この観察の背後にある潜在的な生物学的メカニズムを研究するため、ロサンゼルス小児病院 (Childrens Hospital Los Angeles) の研究者らは、脂肪組織、ALL 細胞、化学療法のための相互作用を試験した。試験結果は、9 月 22 日号の Cancer Research 誌の電子版に掲載され、脂肪細胞は通常の化学療法によって誘導されるアポトーシスを阻害することを示した。

ALL のマウスモデルを使用する実験で、化学療法薬 **ビンクリスチン**での治療中または治療後に、12 匹の標準体重マウスのうち 3 匹で進行性白血病が発現したのと比較して、肥満マウスでは 12 匹のうち 7 匹で発現した。全てのマウスの脂肪体で多数の白血病細胞が見つかり、「脂肪組織はビンクリスチン療法中の白血病にとって避難区域である可能性」を示している、

著者らは述べている。

脂肪細胞を含む ALL 細胞を培養したところ、ビンクリスチンを含む 4 つの異なる化学療法剤の影響から癌細胞を保護した。この結果は、脂肪細胞が癌細胞との物理的に接しているかどうかとは無関係であった。

研究者らは、また、脂肪細胞が有る状態、または無い状態で増殖させた ALL 細胞において、アポトーシスに関与するいくつかのタンパク質の発現を測定し、ビンクリスチンでの治療中であっても ALL 細胞におけるアポトーシスを阻止する 2 つの「生存遺伝子」の発現を脂肪細胞が亢進させることを発見した。

「われわれの研究結果は、初回化学療法で用いられるビンクリスチンの抗白血病効果を、肥満が直接的に妨げる可能性を示すものです。この作用は、一つには脂肪細胞が白血病細胞と相互作用することによると思

われます」と著者らは結論づけた。

◆B型肝炎ワクチンは肝臓癌のリスクを低下させる

2009年9月16日号の Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に掲載された台湾での試験によると、B型肝炎ウイルス(HBV)に対する一般的な小児期ワクチンプログラムは、6歳から19歳までの小児および若年成人の間で肝臓癌の症例数を大幅に低下させることがわかった。

慢性的なHBV感染は、肝臓癌発症の最も重要なリスクファクターであると考えられている。国立台湾大学医学院附設病院(国立台湾大学医学院附設醫院)の研究者らは、ほとんどが1984年に台湾が全国的なHBV小児期ワクチンプログラムを発足した後に誕生し、6歳から29歳の間に診断された1,958人の肝臓癌患者の追跡データをレビューした。研究者らは、それらの肝臓癌患者のうちHBVワクチンの接種を受けていたのはわずか64人であり、444人はワクチンの接種を受けていなかったことを発見した。

「これらのデータは、肝細胞癌を予防する一般的なHBV予防接種プログラムの有効性は小児期を越えて若年成人期にわたり20年に及ぶことを示唆します」と著者らは述べた。

ワクチンを接種しても肝臓癌を発症した少数例において、考えられる2つの主な原因は、十分な回数のHBVワクチン(完全な効果を得るには3回が必要)の接種をしなかったこと、あるいはHBV感染の母親から生まれたが、生後十分早い時期にウイルスの母子感染を防ぐワクチンの初回接種が行われなかったことであると研究者らは結論づけている。

「HBV関連の肝細胞癌をなくすためには、母子感染を完全に防止するさらなる努力が極めて重要です」と研究者らは述べた。彼らは、高リスクの母親から生まれた乳児においては、生後24時間以内の初回HBVワクチン接種率を改善することを推奨した。

米国では、教育およびワクチン接種を通じてHBV感染を撲滅する国家戦略が1991年に実施された。結果として、新たなHBV感染率は約82%減少し、1991年以降に生まれた小児の間で最も大きく減少した。米国の戦略の一つとして、疾病対策予防センター(CDC)の予防接種実施に関する諮問委員会は、乳児と小児のワクチン接種に関する**予防接種ガイドライン**を発行している。

スポットライト

■感染から発癌までの経路

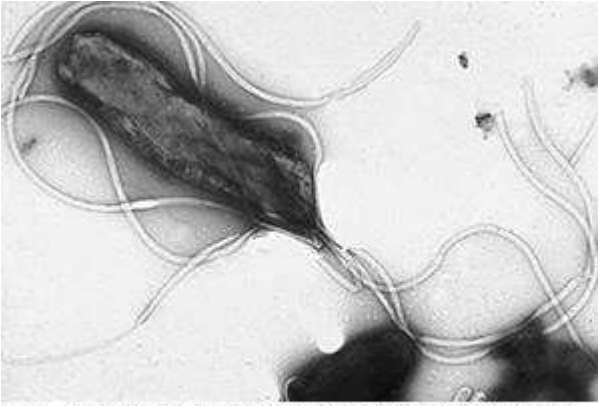
癌に感染する人はいない。しかし、世界中の癌患者のほぼ5分の1は、ウイルス、細菌、他の微生物などの感染性病原体が原因で癌になる。このような感染性病原体による発癌は、米国のような先進国では約12人に1人である一方、開発途上国では約4人に1人より多くみられる。

発癌原因となる感染性病原体は非常にありふれたもので、世界中で数百万人が感染している。しかし、感染により癌を発症することはまれであり、さらに発症までには長期間かかる。「感染から癌が発生するには、多くのことが起こっているか、または、起こっていない

可能性もあります」と、NCIの細胞腫瘍研究所(Laboratory of Cellular Oncology)の所長であり、腫瘍ウイルス分子生物学の担い手であるDr. Douglas R. Lowy氏は述べた。

世界的に癌に関与する感染とされる微生物は、胃癌の原因細菌である**ヘリコバクターピロリ**、子宮頸癌や他の癌の原因である**ヒトパピローマウイルス(HPV)**の発癌株、肝癌の原因である**B型肝炎ウイルス**と**C型肝炎ウイルス**である。これら4種類の微生物だけで、世界中の癌の15%以上を引き起こしている。

似た分子プロセス



ヘリコバクターピロリは胃潰瘍を発症させることが最も広く知られている細菌であるが、胃癌の重大なリスク要因でもある。

これ以外の癌で感染性病原体との関連が知られているのは、白血病、リンパ腫、肛門癌、陰茎癌、膣癌、外陰癌、舌癌、咽頭癌などである。先週、研究者らは悪性度が高い前立腺腫瘍とウイルスの関係に関する新しいエビデンスを**発表した**。

免疫システムの役割

微生物は、まだ完全には解明されていないさまざまな機序により癌を引き起こすことができると、NCIの感染・免疫疫学支部 (Infections and Immunoepidemiology Branch) のチーフである Dr. Allan Hildesheim 氏は説明した。HPV の発癌株は細胞周期を乱し、p53 のような腫瘍抑制タンパク質を不活性化することが知られている。つまり、遺伝子の損傷を蓄積することができ、結果として癌を発症させると Hildesheim 氏は続けた。ヘリコバクターピロリは慢性炎症を誘発すると考えられ、それが萎縮性胃炎を引き起こし、長期間のうちに胃癌の発生リスクを増加させる。

「B 型肝炎ウイルスと C 型肝炎ウイルスの場合は、感染そのものよりも免疫応答の問題かもしれません。感染と闘うために、免疫システムがサイトカインや他の炎症性タンパク質を放出し、組織の損傷を引き起こす可能性があります」と Hildesheim 氏は述べ、「これが長期にわたると、肝癌の強い病因である肝硬変を引き起こすことがあります。」

免疫システムの慢性的抑制は、感染に関連するもうひとつの発癌原因である。**ヒト免疫不全ウイルス (HIV)** に感染して免疫システムが弱体化した人や、臓器移植を受けて移植片の拒絶反応を防ぐための免疫抑制剤を服用している人は、免疫システム機能が正常な人より感染に関連する癌になりやすい。

感染誘導性の癌に導く分子的事象の連鎖は、非感染性の発癌プロセスと似ていると、ピッツバーグ大学癌研究所の分子ウイルス学プログラムを指導する Dr. Patrick Moore 氏は述べた。「非感染性癌で変異しているのと同じ腫瘍抑制シグナリング経路が、ウイルスによっても不活性化されます」と Moore 氏は述べた。「実際、発癌遺伝子と腫瘍抑制シグナリング経路について判明していることの多くは、ウイルスによる発癌の研究を通じて学んだものです。」

ヒトの癌に関連していると考えられている最近発見された 2 つのウイルスは、どちらも Moore 氏の研究所で確認された。1993 年、Moore 氏と彼の妻である Dr. Yuan Chang 氏が率いるグループが、おそらくカポジ肉腫の原因で、ヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) とも言われるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスを発見した。また同チームは 2008 年に、メルケル細胞ポリオーマウイルスと呼ばれる新たに発見されたウイルスが、まれだが致死的な皮膚癌であるメルケル細胞癌のほとんどの原因である動かぬ**証拠**を示した。

介入の機会

感染が原因で発症する癌に対しては「それぞれ独自の介入方法があります」と Lowy 氏は述べた。「現在、ウイルス感染を防止することで癌を防ぐことができる 2 つのワクチンが、B 型肝炎と HPV に対してあります。次に、少なくとも理論上は、感染性病原体によって作られた遺伝子またはタンパク質に狙いを定めることができます。この方法のこれまでで一番良い例は、HIV に対する抗ウイルス療法です。これが上手くいった理由は、抗ウイルス治療は、自分自身の遺伝子やタンパク質より、ウイルスによって作られた遺伝子やタンパク質に対してより強力な効果があったためです。」

感染関連の癌の多くの特徴は、いまだに明らかとなっていない。例えば、これらの癌のほとんどはごく一部のケースのみで感染が原因となっている。「一部の肝臓癌は肝炎ウイルス感染とは無関係です」と Lowy 氏は述べた。「口腔咽頭癌、外陰癌、陰茎癌の中には HPV 感染が原因のものもありますが、そうではない場合もあります。一方、子宮頸癌はほぼ全てで HPV が原因のようです。」

アフリカでのバーキットリンパ腫は、ほとんどの場合**エプスタイン・バーウイルス (EBV)** が原因であるが、米国では、ウイルスが原因のバーキットリンパ腫は半数以下であると、Moore 氏は付け加えた。「以前は単一の癌と思っていたものが、よく似た 2 つ以上のタイプの癌、あるものはウイルスにより発癌、あるものはウイル

スとは無関係であることが示されています。」

EBV などの一部の微生物は、世界の異なる地域で異なるタイプの癌の原因となる。「南中国では、鼻咽頭癌（喉の癌）が EBV 感染による最も多い癌です」と Hildesheim 氏は述べた。「サハラ以南のアフリカでは、鼻咽頭癌をみることはほとんどありませんが、バーキットリンパ腫は比較的多くみられます。」

遺伝性癌

癌を引き起こす可能性のある感染はきわめて多いが、それらの感染のごく少数でのみ癌を発症するという事実は、感染者の遺伝子やその他の要素が、発癌を促進したり抑制したりしていることを示唆する、と Hildesheim 氏は続けた。「感染性病原体によって引き起こされる腫瘍の解明がなされ、少し遅れてわれわれは遺伝子革命に参加しました。学ぶことはとても多いです。」

最近彼らは、感染に対する免疫反応と DNA 損傷の修復にかかわる遺伝子の一塩基多型 (SNP: ヒトの遺伝子コードの一塩基変異による多型) の子宮頸癌との関連に関する報告を行った。彼らは、ある遺伝子多型が HPV に誘発される癌の前提条件となる持続性 HPV 感染のリスク増加に関係しており、また別の遺伝子型は

HPV 感染細胞の前癌状態や子宮頸癌へ進行しやすい傾向に関係していることに注目した。HLA 遺伝子として知られる免疫制御遺伝子の特定の変化が子宮頸癌のリスクに影響を及ぼすと考えられることも、他の研究者らによる並行試験によって確認されている。

「われわれは、個々の遺伝要素が、どのように HPV 感染と相互作用して感染を持続しやすくするのか、またはそれを防御するのか、また、どのようにして持続的 HPV 感染による遺伝子損傷の修復能を変化させるのかを理解しようと努めています」と Hildesheim 氏は説明した。「われわれは、HPV 遺伝子の違いにより、感染者の中で癌を発症する人とならない人がいることを説明できるかどうか、そして、EBV 遺伝子の相違が世界の EBV 関連癌パターンの地域差を説明するのに役立つかどうかについても研究しています。」

発癌の原因となる感染をより理解し、「病気の原因となる感染を防止することで、または、癌を発症する前に感染を治療することで、より多くの癌を防げるようになるという希望を持っています」と Lowy 氏は述べた。

—Eleanor Mayfield

以下は国際癌研究機関によるヒトに対する[発癌性がある/あると考えられる]感染性病原体の分類である。

感染性病原体	関連癌
ウイルス	
エプスタイン・バーウイルス (EBV)	バーキットリンパ腫 ホジキンリンパ腫 非ホジキンリンパ腫 鼻咽頭癌 NK/T 細胞リンパ腫
B 型肝炎ウイルス (HBV)	肝細胞癌 (肝癌の 1 種)
C 型肝炎ウイルス (HCV)	肝細胞癌 非ホジキンリンパ腫
ヒトパピローマウイルス (HPV) 16 型、18 型、その他	肛門癌 子宮頸癌 口腔癌 口腔咽頭癌 (舌、扁桃あるいは上部咽頭の基部の癌) 陰茎癌 陰癌 外陰癌

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV 1)	さまざまな免疫抑制関連癌 肛門癌 子宮頸癌 結膜癌(目) ホジキンリンパ腫 カポジ肉腫 非ホジキンリンパ腫
ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV 1)	成人 T 細胞白血病・成人 T 細胞リンパ腫 リンパ腫
カポジ肉腫ヘルペスウイルス・ヒトヘルペスウイルス 8 型 (KSHV/HHV8)	カポジ肉腫 原発性体腔性リンパ腫
その他の感染性病原体	
ヘリコバクターピロリ(細菌)	
肝吸虫(寄生虫)	胆管癌(肝癌の 1 種)
住血吸虫属(寄生虫)	膀胱癌

クローズアップ

■天然物の生物活性を利用する

数多くの薬草類や、栄養補助食品、さらにビタミンさえもが、**化学療法や放射線療法に干渉する**可能性を疑われており、現在は医師が癌治療を受けている患者にこれらの製品をできるだけ摂取しないようアドバイスするのが普通である。

その一方で、癌研究者は一部の天然物が示す強力な有用な生物活性に注目しており、標準治療や実験的治療のレジメンにそれらの天然物を組み込み、抗癌効果を高め、なおかつ副作用を減らすような方法について試験を行っている。

1,700 年の時を越えた治療法が開発中

エール大学医学部の薬理学教授、Dr. Yung-Chi Cheng 氏は中医(伝統的な中国の漢方医学)で使われる薬草の配合に関心を持っている。同氏の研究室では他のプロジェクトも進めながら、下痢、吐き気、嘔吐などの胃腸系症状を治療するために中医で 1,700 年以上も用いられてきた薬草の配合(黄ごん湯)を理論的に再構成した。

再構成した配合薬は PHY906 と呼ばれ、当初は化学療法における胃腸の副作用を軽減できないかと試験を実施しており、初期の小規模な**臨床研究**では、**イリ**

ノテカンおよび**5-フルオロウラシル**の投与を受けた結腸癌患者の副作用を軽減することに成功している。

Cheng 氏らはまた、動物試験でこの配合薬とイリノテカンを併用し、抗癌作用が相乗的に高まることを観察した。これは驚くべき結果であると Cheng 氏は述べている。

PHY906 単独では結腸癌に対する効果は全くなかったが、イリノテカン+PHY906 はイリノテカン単独に比べ高い抗癌活性を示した。現在、PHY906 は伝統的な化学療法薬との併用による抗癌活性の可能性があるととして 3 件の臨床試験が進行中である(大腸癌を対象とする試験では**現在も患者を登録中**)。

これと前後して、PHY906 と化学療法薬の併用効果について分子学的メカニズムを解明するため、Cheng 氏らは米国国立衛生研究所(NIH)臨床センターの感染症・免疫遺伝学部門長である Dr. Francesco Marincola 氏と共同研究を実施している。Marincola 氏はマウスモデルを用いて PHY906 および化学療法剤を投与した後の遺伝子発現量の変化を調べている。

共同研究の暫定的な結果では、「PHY906 と化学療法薬を併用すると、免疫療法で癌細胞が拒絶されると

きに観察されるのと同様の強い炎症反応を起こすことが示されました」と Marincola 氏は話した。「PHY906 は癌に対する免疫応答を起こすことで化学療法の効果を増大させるのかもしれませんが」

スーパーから医療現場へ

長く使ってきた歴史のある薬草類は、現代医学で利用の可能性があると研究が進められている天然物の一つである。一方、日頃の食事で摂取される食品の中にも分子レベルで体内の働きに影響を及ぼす可能性を持つものがある。癌治療への新しい適用法が研究されている食品のひとつがグレープフルーツジュースである。

グレープフルーツジュースはビタミン C およびカリウムが豊富ということで広く消費されているが、医師の目にはとても無害とはいえない飲み物であると映っている。グレープフルーツジュースにはフラノクマリンという化合物の一群が含まれており、これは消化器系や肝臓にある CYP3A4 という酵素の働きを阻害する。

そのため、通常 CYP3A4 酵素により代謝される薬剤をグレープフルーツジュースとともに摂取した場合、体内に高い濃度で長く残ることになる。血圧の薬や、抗うつ薬、HIV 用の抗レトロウイルス薬などの一部では過剰摂取となってしまう可能性がある。

一方、シカゴ大学では、免疫抑制剤であるラパマイシンの抗癌剤としての研究に興味を持つ研究者らがグレープフルーツジュースが持つ特定の薬剤の代謝を遅らせる効果に着目している。

ラパマイシンは生体利用性が極めて低く、経口摂取で

体内に吸収されるのは 15% 以下である。そのため「必要な血中濃度を達成するために高用量のラパマイシンを投与する必要がありました」とシカゴ大学医療センターの Dr. Erza Cohen 氏は説明した。高用量で投与すると、過剰なラパマイシンが小腸を通過することにより重篤な下痢などの望まれぬ毒性が発揮されてしまう。

ラパマイシンが血流に達するまでの時間をかせぐ方法を探していた Cohen 氏らは、グレープフルーツジュースと同時に投与することを思いついた。

今年の米国癌学会 (AACR) の年次集会において、成果が有望視される第 1 相臨床試験が発表されている。この試験では進行性かつ難治性の固形腫瘍患者 28 人に対しラパマイシン+グレープフルーツジュースが投与され、患者のうち 7 人が病勢安定に達し、1 人は 1 年を超える治療で部分奏効に達した。

グレープフルーツジュースを同時投与することで得られた追加の効用として、これまでラパマイシンは毎日投与であったものが週 1 回の投与で済むようになり、治療費が大きく削減されたということがある。

「経口摂取による生体利用性が低い、吸収率の低さと関連して副作用が発生する、高価であるなどの理由で、このアプローチが有効となる抗癌剤は多数あると思います」と Cohen 氏は述べた。安全性については今なお調査中であるため、臨床試験以外の場ではグレープフルーツジュースと化学療法剤を混ぜないようにと Cohen 氏は強く警告している。

- Sharon Reynolds

FDA 最新情報

■ 外科判断のガイドとなりうる卵巣癌検査を FDA が承認

FDA は先週、すでに外科手術が予定されている患者の骨盤腔内腫瘍が悪性かどうかの判定に有用な血液検査の使用を許可した。OVA1 と呼ばれるこの検査は、他の情報と合わせることで、患者や医療従事者が手術の種類や術者の選定を決定する際に有用であると FDA は **声明** で述べている。

これまで複数の臨床試験で、卵巣癌患者は一般の婦人科医や外科医が手術を行うよりも、婦人科腫瘍専門医が手術したほうが生存率が高いことが明らかになっている。米国産科婦人科学会および婦人科腫瘍学会では、癌の明確な徴候がみられる女性は婦人科腫瘍科医の診察を受けるよう勧告している。

OVA1 は、癌の有無で変化する 5 種類のタンパクの血中濃度を調べる検査である。こうした数値をもとに、OVA1 検査は 0~10 の全体スコアを出すことにより骨盤腔内腫瘍が良性か悪性かの可能性を示す。OVA1 検査の解釈方法は、女性が閉経前か閉経後かによって異なる。

FDA の決定は、患者 516 人の OVA1 検査結果と生検結果を比較した臨床試験に基づくものであった。放射線撮影や他の臨床検査などの術前情報と OVA1 検査を組み合わせると、術前情報のみでは腫瘍と特定できなかった患者を、この腫瘍学的参照によって新

たに特定できる利益が得られると当局は述べた。

「OVA1 のような検査は、患者や医療技術者に医学的決定を支援するより多くの情報を提供することで保健医療を個別化し改善する。これは生存率に影響を及ぼし、外科合併症の減少につながる」と、FDA 放射線装置安全センター長、Dr. Jeffrey Shuren 氏は声明の中で述べた。

■ サーバリックスとガーダシルの承認を委員会が FDA に勧告

先週、FDA は、子宮頸癌の要因となるヒトパピローマウイルス (HPV) に対する 2 種のワクチンを承認するよう勧告を受けた。

1 つはサーバリックス (Cervarix) ワクチンで、世界 100 カ国近くで認可を受けており、世界保健機構の承認を得ているが、2007 年の初回申請で副作用の懸念があったため FDA の承認が待たれていた。サーバリックスは HPV16 型および 18 型のみに対する二価ワクチン構造だが、最近の臨床試験において、他の HPV 型 3 種に対する交差防御があることが認められており、グレード II 子宮頸部上皮内新生物 (CIN2+) として知られる前癌病変に対して、ガーダシル

(Gardasil) ワクチンよりも高い予防効果をもたらす可能性をもつ。

もう 1 つのガーダシルワクチンは 9~26 歳の女性の子宮頸癌予防として 2006 年に承認されており、男性にも起こる性器疣贅 (いぼ) に係わる 2 種の別の HPV 型を標的とする。別の専門家委員会は、同じ年齢層の男性に対しても承認を拡大するよう FDA に勧告している。委員会の勧告に基づいて行われた臨床試験では、すでに HPV 感染に暴露された患者では効果は低かったものの、ガーダシルが性器疣贅予防に 89% の効果があり、副作用もみられなかったことが示された。

『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9月22日号

監修者名 林 正樹（血液・腫瘍医／敬愛会中頭病院）
後藤 悌（呼吸器内科医／東京大学大学院）
吉原 哲（血液内科・造血幹細胞移植／兵庫医科大学病院）
金田 澄子（薬学）
鶴川 邦夫（消化器内科医／鶴川病院）
古瀬清行（呼吸器内科医）
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