

■特集記事

「進行の遅いリンパ腫に、初回治療の新たな選択肢が臨床試験で示唆」

■癌研究ハイライト

- ・骨治療薬と乳癌発症率低下との関連性
- ・米国における癌の発症率および死亡率が 2006 年まで持続的に低下
- ・ニロチニブは慢性白血病の初期治療に有効かつ安全
- ・アンドロゲン除去療法は心血管疾患および糖尿病と関連
- ・抗酸化サプリメントが大腸における前癌性病変の再発を予防する可能性

■スポットライト

「サプリメントの科学的応用と癌予防」

■クローズアップ

「循環腫瘍細胞(CTC)検査の実用化に向けて」

～12月29日号は休刊。20010年は1月12日から～

特集記事

■進行の遅いリンパ腫に、初回治療の新たな選択肢が臨床試験で示唆

ドイツで実施された第3相臨床試験の結果、進行の遅い(つまり緩慢性の)タイプのB細胞リンパ腫に罹患した患者の標準的な初期治療を変更する必要があることが示唆された。

リツキシマブ(リツキサン)と**ベンダムスチン**(トレアンダ [Treanda])の併用療法を受けた患者は、標準的な4剤化学療法+モノクローナル抗体リツキシマブによるR-CHOP初回治療を受けた患者に比較して、疾患が進行せずに生存する期間が有意に長くなり、毒性も少ないと、この試験の責任医師であるドイツのギーセン大学病院のDr. Mathias Rummel氏は報告している。リツキシマブとベンダムスチンによる療法を受けた患者は、標準的な初回治療を受けた患者より、疾患のほぼ完全な消失(完全寛解)も多く認められた。

この研究結果は、ニューオーリンズで開催された米国血液学会総会で12月5日に発表された。

この試験の患者549人のうち大多数は濾胞性リンパ腫であり、残りの患者は緩慢性リンパ腫またはマントル細胞リンパ腫であった。後者は比較的悪性の高いリンパ腫で、通常、R-CHOP療法が行われる、とRummel氏は説明した。試験参加者は、腫瘍の増殖がかなりはつきりしていたか、腫瘍による合併症が生じていたか、腫瘍量が多い状態にあった。「つまり、(試験参加者は)明確な治療適応があり、治療を必要とした患者さんたちなのです」とRummel氏は記者会見で述べている。

評価を行った患者513人の総寛解率、つまり治療後に少なくともある程度の腫瘍の縮小が認められた患者の割合は両群とも極めて高く、ベンダムスチン+リツキシ

マブ群は 92.7%であったのに対し、R-CHOP 群は 91.3%であった。

しかし、より長期的には、2 剤療法は R-CHOP 療法より転帰が良好であった。無増悪生存期間中央値はそれぞれ 54.9 カ月と 34.8 カ月であり、一方、完全寛解率は 39.6%と 30%であった。ベンダムスチン+リツキシマブ療法を受けた患者は、感染症の合併や危険な白血球 (WBC) 減少の起こる割合も有意に低かった。その結果、これらの患者は、WBC 産生を亢進させるために顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) による治療が必要となることも少なかった。

試験実施の主な目的は、2 剤療法は毒性が低く、R-CHOP 療法と同程度に有効であるかどうかを評価することであったと Rummel 氏は述べている。「最終的には」Rummel 氏はこう続けた。「より忍容性の高いこの療法が統計学的に有意に優れていることをはっきりと裏づけることができました」

別の試験で確証的な結果を得ることが重要であろうと強調しながらも、タフツ医療センターがんセンターの理事である Dr. Richard Van Etten 氏は、これらの知見によって標準治療が変わるかもしれないという点で Rummel 氏と意見を同じくしている。

テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターのリンパ腫研究者である Dr. Anas Younes 氏は、毒性に関するより長期間のデータが入手できるまで、いくつかの注意が必要であることに言及している。Younes 氏は、報

告者の問いに対してツイッターで意見を述べている。

また、全生存率に関するデータもまだ報告されていない。しかし、これらのリンパ腫は不治とみなされている進行の遅い癌であるため、標準治療を決定する上で全生存率のデータは重要でないかもしれないと、NCI の癌治療・診断部門の Dr. Richard Little 氏は説明している。「この疾患では全生存率に基づいて標準治療を決定するのはとても難しいのです。標準治療を後押しする主要評価項目データのほとんどは無増悪生存率に基づいており、また、治療関連毒性にかなりの重きを置いています」。その結果、多くの臨床医が今では、細胞傷害性療法が必要な患者に R-CHOP 療法よりもベンダムスチン+リツキシマブ療法を行うことを好む可能性があるという Little 氏は言う。

Rummel 氏はまた、この試験で用いられたベンダムスチンの投与量は、米国でリンパ腫患者への使用に関して薬剤投与方法として記載されている投与量より少ないことも強調した。投与量が少ないことは、明らかに有効性を損なうことなく不必要な毒性が避けられるため、この場合に重要な意味をもつと Rummel 氏は述べている。

濾胞性リンパ腫患者にベンダムスチンとリツキシマブを他の新しい薬剤との併用で用いる初期臨床試験案がいくつか NCI に提出されており、さらなる有効性の向上と毒性の減少が期待されると、Little 氏は述べる。

---Carmen Phillips

癌研究ハイライト

◆骨治療薬と乳癌発症率低下との関連性

女性の健康イニシアチブ (Women's Health Initiative: WHI) 試験の新しい解析によると、骨の健康を改善するためのビスフォスフォネート製剤の使用によって浸潤性乳癌の発症率が同薬を服用しない女性と比較して約 33%低下した。2009 年度予備的ではあるが、本所見からこのように一般的に使用される薬剤が乳癌予防の役割を担っている可能性が示された。CTRC-AACR サンアントニオ乳癌シンポジウムで報告された。

ビスフォスフォネート剤は主に骨粗鬆症の治療に用い

られているが、癌の病態をもつ患者における骨密度関連の治療にも用いることができる。複数の実験室での研究で、これらの薬剤に抗癌作用がある可能性が示唆されており、その関連性については生物学的説明が得られていると思われる。

ハーバー・UCLA 医療センターにおけるロサンゼルス生物医学研究所 (Los Angeles Biomedical Research Institute) の Dr. Rowan Chlebowski 氏らはこの関連性を突き止めるため、WHI の試験対象である女性 151,000 人のデータを分析した。試験

への登録時にビスフォスフォネート剤を使用していた2,216人のうち64人が乳癌を発症した。また、これらの癌の大半(50人)はエストロゲン受容体陽性であった。

本結果によると、経口ビスフォスフォネート剤(主にアレンドロネート[フォサマック])の使用者のうち、浸潤性乳癌の発症率が非使用者と比較して32%少ないと解釈できる。サンアントニオで発表された2つ目の試験では、少なくとも1年間ビスフォスフォネート剤を使用したイスラエル人女性のうち、閉経後乳癌の発症率が非使用者と比較して30%近く低下した。

NCI 癌予防部門および同研究所の WHI 連絡部門の Dr. Leslie Ford 氏によると、両試験ともランダム化比較対照試験ではないため、仮説生成型と考えるべきあり、根拠に乏しい。「1つの問題は、ビスフォスフォネート剤を服用する女性は低エストロゲン状態にあるために骨密度の低い場合が多いことである。そのため、これらの女性ではビスフォスフォネート剤を服用していない女性と比較して乳癌のリスクが低いのであろう」と

同氏は述べる。

現在進行中の臨床試験では、乳癌の補助治療におけるビスフォスフォネート剤の役割について検討している。試験結果にて、同薬を服用する女性では対側(病巣と反対側)乳房における癌発症率が非服用者よりも低いと示されれば、これは「非常に興味深い所見であり、これまでの試験結果の強力な裏づけとなるであろう」と、同氏は述べる。さらに、予防状況におけるランダム化比較対照試験が同薬を標準治療とするうえで必要であるという。

ビスフォスフォネート剤は上顎の骨壊死と関連しており、FDAは2008年1月にこれらの薬剤の筋骨格関連副作用について警告を出した。1年後、FDAのDr. Diane Wysowski氏は、経口ビスフォスフォネート剤の服用患者における食道癌罹患および死亡のリスク上昇を警告した。

◆米国における癌の発症率および死亡率が2006年まで持続的に低下

米国では2006年までの間、癌の新規症例(発症率)および癌に因る死亡(死亡率)の全体的比率は顕著に低下し続けている。この理由は主に、男性における肺癌、前立腺癌および大腸癌、女性における乳癌および大腸癌の発症率低下である。あらゆる癌の新規診断率は低下し、1999年~2006年では平均してほぼ毎年1%の減少である。2001年~2006年では、癌に因る死亡率は毎年1.6%の低下となった。NCI、CDC、米国がん協会および北米がん中央登録所協会は、これらの結果を年次報告「Annual Report to the Nation on the Status of Cancer(1976~2006)」に報告し、Cancer誌電子版に12月7日号に公表した。

本年度の報告書では、大腸癌(CRC)の傾向に関する特別な項目を設けて特集している。最新情報を収集している間、CRCの新規発症率は男性で年間3.0%、女性で2.2%低下し、CRCに因る年間死亡率は男性で年間3.9%、女性で3.4%低下した。NCIのSEERプログラムおよびCDCのNational Center for Health Statisticsからのデータをもとに、NCIのCancer Intervention and Surveillance Modeling Network(CISNET)コンソーシアムのマイクロシミュレーションモデル(MISCAN-Colon)を用いて、変動可能な危険因子(肥満、喫煙および食生

活)、スクリーニング検査および治療における歴史的変化が過去のCRC発症率および死亡率の傾向におよぼす影響を推定し、2020年までの死亡率の将来的傾向を予測した。

1975年~2000年におけるCRC死亡率低下26%のうち、MISCAN-Colonモデリングの推定では、およそ半分以上が検診の増加によるもの(特に、便潜血検査、S状結腸鏡検査および大腸内視鏡検査を受けた高齢男性)、3分の1以上が危険因子の改善によるもの、および残りがより高度な治療によるものであると示された。同モデルでは、「危険因子、検査および治療に関する現在の状況が継続すれば、2000年~2020年のCRC死亡率は全体的に36%低下する」と予測されている。また、癌制御に対する努力が促進されれば、「2020年までに全死亡率を50%低下させることも可能である」と著者らは記している。

NCI所長のDr. John E. Niederhuber氏は、「この全体的な癌発症率低下の持続は、大規模集団を対象としてリスクを低下させるため、早期に発見するため、および新療法を提供するために過去十数年にわたって成功裏に行ってきた積極的努力の成果が証明されたものである。しかし、発症率および死亡率におけるこのような一定の低下状況に満足してはならず、実際、

すべての米国人に個別化した診断や治療を提供できるように努力をもって邁進しなければいけない。われわ

れの研究努力や理想像によって、向かうべき方向へと急速に進んでいると信じている」と述べる。

◆ニロチニブは慢性白血病の初期治療に有効かつ安全

慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)に対する一次治療としてのニロチニブ(タシグナ[Tasigna])とイマチニブメシル酸塩(グリベック)を検討する第3相試験の予備結果によると、ニロチニブは本疾患に対する初期治療として有効かつ安全である。本知見は、米国血液学会(American Society of Hematology)の2009年度年次総会にて12月8日に発表された。

イマチニブは変異型タンパク質BCR-ABLを特に標的としていることから、抗癌剤開発者にとってモデルとなっていた。しかし、多くの患者が最終的に同薬に対する抵抗性を示したことから、イマチニブ抵抗性CMLを治療するためにニロチニブやダサチニブ(スプリセル)などの第2世代の標的治療薬が開発されるにいった。

イタリアにあるトリノ大学のDr. Giuseppe Saglio氏率いる国際研究グループは、ENESTnd試験に患者846人を登録した。ニロチニブ300mg 1日2回投与群、ニロチニブ400mg 1日2回投与群またはイマチ

ニブ400mg 1日1回投与群に参加者をランダムに割り付けた。

12カ月間追跡調査を行ったところ、いずれかの用量のニロチニブ投与を受けた患者では、イマチニブ投与患者と比較して、変異型BCR-ABLタンパク質を発現している白血球細胞が減少し、臨床検査で白血病細胞が検出されない(細胞遺伝学的完全寛解)割合が高かった。また、ニロチニブ投与を受けた患者では、進行期への病勢進行が認められた症例は少なかった。

副作用の発現件数や副作用に因る投与中止率は両群間で同等であった。ニロチニブは心律動や心機能の問題を引き起こす可能性が知られているが、Saglio氏によると、心臓に関する重度の副作用はENESTnd試験ではこれまでに認められていない。試験責任医師らは、本試験がまだ進行中であると忠告しているが、報告者らは、最終的にニロチニブがCMLに対する標準的な一次治療薬としてイマチニブの代替となる可能性を示唆した。

◆アンドロゲン除去療法は心血管疾患および糖尿病と関連

前立腺癌の治療としてアンドロゲン除去療法(ADT)を受けた高齢男性では、心血管疾患および糖尿病のリスクが上昇する可能性のあることは、これまでから研究で示されてきた。新たな研究により、ADTを行った全ての男性において同副作用のリスクが高まる可能性が示唆されている。

ハーバード大学医学部のDr. Nancy L. Keating氏は、今回の試験を実施するために、退役軍人健康庁を通してADTを受けた男性37,443人を対象に観察研究を行った。成果はJournal of the National Cancer Institute誌12月7日号電子版に掲載された。

「アンドロゲン除去療法(ADT)に関連したリスクは依然として定義が不完全なままであるが、ADTによって不利益を受ける可能性があるため、ADTの有益性に

ついて一層理解を深めることの重要性が強調された」と同研究者らは結論している。37,443人の対象者のうち39%が治療の一環として何らかのADTを受けていた。そのうち過半数は、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)作動薬による治療を受けていた。この薬剤は身体でテストステロンの産生を遮断するタイプのものである。両側精巣摘除術(精巣の切除)を受けた患者は0.8%にすぎず、経口抗アンドロゲン薬(テストステロンが前立腺癌細胞に結合するのを遮断する薬剤)単独療法が3.3%、アンドロゲン遮断併用療法(抗アンドロゲン薬およびGnRH作動薬の併用)が4.9%であった。心血管疾患または糖尿病の既往のある患者は、解析対象から除外された。コレステロール値およびスタチンの使用などの因子は解析対象に含まれた。

GnRH作動薬による治療は、糖尿病、冠動脈疾患(CHD)、心臓発作、心臓突然死、脳卒中のリスク上

昇と関連していた。アンドロゲン遮断併用療法は冠動脈疾患のリスク上昇と関連がみられ、精巣摘除術は冠動脈疾患および心臓発作のリスク上昇と関連していた。経口抗アンドロゲン薬単独療法では、解析対象のいずれのリスク上昇とも関連しなかった。

ADTにより局所進行前立腺癌患者の生存期間が延長することは示されているが、より進展度が低い前立腺癌患者における利益は明確ではない、と Dr. Peter C. Albertsen 氏は付随論説のなかで説明している。こうした明確さが欠如しているにもかかわらず、進展度が低い癌患者に対する ADT の使用は増加している。

同誌の関連記事

アンドロゲン除去療法(ADT)を受けた男性は、筋肉および筋力を失い、骨粗鬆症やその他の筋骨格系の問題が発生する可能性がある。小規模なランダム化試験の結果報告が Journal of Clinical Oncology 誌 11 月 30 日号に掲載され、ADT 治療中の男性患者に抵抗性運動とエアロビクス運動を合わせた 12 週間のプログラムを組んだところ、筋力、持久力、生活の質(QOL)の改善に有効であった。通常のケアを受けている男性 28 人と比較して、運動プログラム群の男性 29 人のほうが、除脂肪筋肉量、筋力、持久力、平衡機能が高まったほか、精神機能の改善や、疲労と悪心の減少が報告された。筆頭著者のエディスコワン大学(オーストラリア)の Dr. Daniel A. Galvão 氏らは、この運動プログラムが前立腺特異抗原(PSA)値に影響しなかったことから、「ADT を受けている前立腺癌患者において、抵抗性運動とエアロビクス運動の組み合わせは安全に施行できる」ことが示された、と結論している。

◆抗酸化サプリメントが大腸における前癌性病変の再発を予防する可能性

イタリアで実施された臨床試験の長期結果から、抗酸化化合物が大腸癌を予防する一因となる可能性のあることが示唆されている。この試験では、異時性腺腫と呼ばれる、大腸における前癌性病変の切除後 5 年間にわたり、プラセボもしくはセレンをベースとした抗酸化化合物のサプリメントのいずれかを投与する群に参加者を無作為に割り付けた。抗酸化サプリメントを投与した患者のほうが、プラセボを投与した患者に比べて、腺腫の再発リスクが統計学的有意に減少していた。研究結果は、ヒューストンで開催された米国癌学会の癌予防研究最前線会議(American Association for Cancer Research [Frontiers in Cancer Prevention Research conference](#))で報告された。

イタリアのジェノアにある国立癌研究所の Dr. Luigina Bonelli 氏らは、抗酸化サプリメントの投与を止めた後も、リスクの減少は 13 年間継続したと報告している。

試験参加者は 411 人であり、生存データおよび 1 回

以上の全大腸内視鏡検査の結果が 311 人から得られた。本試験で使用したサプリメントは、Pharma Nord 社が製造したもので、セレンメチオニン、亜鉛、ビタミン C、比較的高用量のビタミン A と E を組み合わせたものであった。

全体で、サプリメントを投与した患者では、長期の観察で腺腫を発症するリスクが 41%減少した。腺腫は、サプリメント群の 4.2%で再発したのに対し、プラセボ群では 7.2%であった。この再発率の低下は、過去に進行した腺腫を切除したことのある患者において特に顕著であった。今回の報告では、この切除歴のある患者が抗酸化サプリメント群に 111 人、プラセボ群に 109 人含まれていた。サプリメント投与群ではプラセボ投与群と比較して、進行腺腫の発症リスクが約 90%減少した。

今回の結果における臨床的意義に関して、Bonelli 氏は「一層適した治療対象者を定めるには、さらに情報が必要である」と述べている。同氏は「進行腺腫の既往がある患者では、最も大きなベネフィットが得られた

と考えられる。また抗酸化サプリメントに関連した毒性は皆無かそれに近かった」と補足した。

「今回の結果は、有望であるとはいえ、慎重な判断を必要とする」とNCIの癌予防部門、消化管関連の癌研究グループ責任者であるDr. Asad Umar氏は指

摘した。同氏は「大腸癌におけるセレンの効果を調査した観察試験および臨床試験による別のデータでは、リスク低減もしくは無効の両方が混在した結果が得られた」と述べた。また、セレンは皮膚癌および前立腺癌の予防臨床試験においても無効だと考えられたと補足した。

スポットライト

■サプリメントの科学的応用と癌予防

肥満の回避、定期的な運動、果物と野菜中心の食生活により、癌を含む多くの疾患

リスクが低下することが数多くの研究で示唆されている。しかし、肥満の蔓延が示すように、幅広い層の人がそのような健康的ライフスタイルを受け入れるには大きな障害がある。そこで癌研究者は、疫学的研究および動物モデル試験において、癌の経過に強い影響を及ぼすことが示唆された特定の栄養素が癌リスクを低下させるかどうか、長年にわたって検討してきた。



研究者らは、例えばこのブラックラズベリーのような、食物に含まれる生物活性物質について研究を行い、癌予防の可能性について確認しているところである。

癌研究者はこの研究から多くのことがわかったと話しているが、治療法の研究と同様、新発見のたびに新たに注目すべき領域やその他の進歩の可能性が示される。

有望な生物活性物質が次々現れるため、多くの予防研究者が注目しているのは、例えばブロッコリーやブロッコリースプラウトに含まれる天然化合物スルフォラファンのような物質が試験管または動物モデルで癌細胞を死滅させるかどうか(実際、非常に有効である)ではなく、体内の分子レベルでいかに癌細胞を死滅させるか、また、高い効果を示す癌細胞があるかどうかや、その期待した効果があることを早い段階で判別する介入方法はあるのかどうかである。

予防: その複雑な領域

大規模な予防試験において、ビタミンA、C、E、セレンウム、ベータカロチン、葉酸などさまざまなサプリメント

について検討されている。少なくとも**1件の試験**では、サプリメントの併用で癌による死亡が減少したが、他のいくつかの試験では癌による死亡の減少はみられず、若干リスクが上昇した試験もあった。

これまでの「ヒトにおける示唆に富むエビデンス」が裏付けとなり、こうした大規模な臨床試験が行われたのだと、NCI癌予防部(DCP)部長Dr. Peter Greenwald氏は述べた。さらに、何百万もの人が癌予防など健康が改善すると信じてサプリメントを摂取しており、だからこそ生物医学研究の最も信頼できる判断基準であるランダム化臨床試験からデータをとることが重要である、と述べた。

しかし、癌の複雑さを考えると、「微量栄養素の多量摂取は癌リスクに影響するのではないか、という疑問が出てきます」とフレッド・ハッチンソン癌研究所で長期にわたって癌予防について研究しているDr. Alan Kristal氏は認めている。

DCP栄養科学研究グループ主任Dr. John Milner氏は、「栄養を利用した癌予防が追究されるなかで明らかになったのは、これまで過小評価されてきた癌の複雑さだけではありませんでした。それ以上に、いろいろな意味で、人間が生きるのに必要な食物が、これまで考えられていたよりはるかに複雑なものであるということがわかってきたのです」と述べた。

その複雑さに対して、研究者らは現在さらに直接的に取り組んでいる。

小さな進歩

オハイオ州立大学のDr. Gary Stoner氏らは、この

10年間ブラックラズベリーの癌予防の可能性について研究してきた。研究の大部分で使用したのは、重量の85~90%を占める水分を取り除いたブラックベリー粉末であった。

まず実験室での研究および動物モデル試験に着手し、これらの試験でベリー粉末に予防の可能性が認められると、小規模なヒト対象試験に進めた。初期段階のヒト対象試験で食道癌、口腔癌、および大腸癌の予防に関して有望な結果が若干得られた。小規模な皮膚癌予防試験も間近に迫っている。

口腔癌の場合、オハイオ州の研究チームが生成したケンタッキー大学の共同研究者らとともにベリー粉末を含んだジェルを口腔の前癌病変に投与した。6週間投与すると病変が約50%縮小し、細胞の増殖に関連する遺伝子の活性が低下した。この結果に基づいて、NCIはジェルの第2相プラセボ対照試験に資金を提供している。

「お金をかけないもっと小規模な試験でも、何らかの作用があることを立証することは可能です。患者20人を対象とした試験で増殖抑制が認められれば、そこからよい着想が得られるでしょう」と、Stoner氏は述べている。

「小規模なヒト対象試験において、発癌プロセスについてわかっていることを統合し、微量栄養素または生物活性物質を用いてそのプロセスを操作できるかどうか確認できます。その場合も、さらなる試験やより規模の大きな試験につながるような意味のある結果を出せるように慎重にデザインしなければなりません」と、Kristal氏は強調している。

例えば、UCLA ジョンソン総合がんセンターの Dr. William Aronson 氏は、オメガ3 多価不飽和脂肪酸を豊富に含む魚油サプリメントに関する第2相臨床試験を主導している。この試験では前立腺を除去する予定の前立腺癌男性を、魚油サプリメントを含む低脂肪食群または標準的な西洋食群のいずれかに割り付けている。試験期間は4~8週間とした。

研究では、手術前後に採取した組織および血液試料の分析により、低脂肪食と魚油を併用することで血中および組織中の前立腺癌の進行と関連のある特定のタンパク質濃度が変化するかどうかの確認を目的としている。「そのようなバイオマーカーは食事介入法の作用している状態を示す可能性があり、ヒトにおける長期の食事介入試験の必須要素となるでしょう」と、Aronson氏は説明している。

「ここにも課題はあります。バイオマーカー候補が発見

されても、バイオマーカーの変化によって疾患の経過が変わることを実証する必要があるからです」と、Kristal氏は述べた。

短期の試験とすでに実施された大規模な試験で得られた組織試料の分析のいずれも、反応のばらつきという別の重要な課題に取り組む助けとなると考えられる。「薬剤を使用した試験でも、有効性100%という結果は出ません。反応する人もいる、という結果が得られるだけです。多くの栄養素に同じことが言えます」と、Milner氏は述べている。

「この研究はすべて適正な方向に向かっており、これらの栄養介入法については第2相試験および第3相試験で検討する方向です。癌リスク、機序、およびヒトでのデータと関連があるとされる生物学的エンドポイントに対する影響を明確に証明する試験があれば、それは大変有用な情報になります」と、Greenwald氏は強調している。

第3相試験へ

さらに多くの初期段階の試験が行われる予定であるが、当分野の専門家は、大規模な第3相試験はやや少なくなるだろうということで意見が一致している。そのような試験の1つであるビタミンDおよびオメガ3に関する試験(VITAL試験と略す)は、2010年1月に計画している参加者20,000人のうち第一陣の登録を開始する予定である。NCIが支援する本試験では、65歳以上の女性および60歳以上の男性において、ビタミンDおよび魚油のサプリメントの単独または併用での定期的使用が全癌リスク(ならびに心疾患および脳卒中のリスク)を低減するかどうかについて検討する。

「このような性質の試験を行う機会は限られています」と、本試験の首席研究者でハーバード大学ブリガム&ウィメンズ病院所属の Dr. Joann Manson 氏は述べている。同氏によればわずかこの2年で、「ビタミンDおよび魚油のエビデンスはこの規模の試験を立ち上げるのに十分な閾値に達した」という。さらに、研究者があまりにも先延ばしすると、「これらのサプリメントを服用する人が増えて、このような試験はもはや実施できなくなってしまう」と主張している。

サプリメントの売上データがManson氏の懸念を裏付けている。Nielsen社によると、ビタミン類およびサプリメントの2008年6月から2009年6月までの売上は前年度を5%上回り、総計15億ドルにのぼった。ビタミンDと魚油は売り上げのトップを誇っている。

VITAL 試験の研究者は、一部の参加者から採取した血液を分析し、25-ヒドロキシビタミン D(循環血液中のビタミン D の前駆物質)およびオメガ 3 のようなマーカーの初期濃度が疾患のリスク低下と相関しているかどうかを確認する予定である。また、本試験はマイノリティの参加者を多数募集することに特に力を入れているため、研究者は参加者の人種や民族といった背景がサプリメントに対する反応に影響を及ぼすかどうか、また、サプリメントの消費が人種ごとの健康の差を縮小するかどうか分析できるようになっている。

「一部の試験のように急速な進歩はみられないかもしれないが、進歩しつつあります。今後 5 年間でわれわれは非常に有意義な進歩を遂げ、より規模の大きな試験に組み込める重要な情報を得られるでしょう」と、Aronson 氏は述べた。

---Carmen Phillips



NCI 栄養科学研究グループ主任 Dr. John Milner 氏は栄養と癌予防について話し、食事と遺伝子と疾患の相互作用という栄養遺伝学(ニュートリゲノミクス)の研究における複雑な問題について説明している。

クローズアップ

■ 循環腫瘍細胞(CTC)検査の実用化に向けて

腫瘍細胞が癌患者の血液中に漏れ出るとは 140 年前に判明していたが、この循環腫瘍細胞(CTC)の捕捉法を見いだすためにはほぼ同じくらいの年月を要した。しかし最近では、細胞を分離する実験的ツールが少なくとも十数台登場しており、CTC を用いて癌がどのように転移するのかを理解し、かつ患者の治療を改善する新たな可能性が生じている。

現在の変化を明確にして協力を促すために、米国国

立癌研究所(NCI)は最近、この捕まえにくい細胞を捕捉するツールの開発に関わる、癌生物学者、臨床医、および技師による会議を開催した。最先端の技術に関する発表を聞き現場はどうするべきであるかについて意見を交換するため、9 月の米国立衛生研究所のキャンパスには 500 人を超える参加者が集まった。

会議の焦点はトランスレーショナルサイエンスー研究室から臨床現場への技術の橋渡しであり、多くの発

表者は CTC が医学分野において重要な役割を果たす可能性があると述べた。発表者によると、いつの日か医師は、血液を採取して分析するだけで患者の治療法を選択し、その治療法の有効性をモニターすることができるようになるかもしれない。つまり、CTC 検査は一種の「液体生検」となる可能性がある。さらに、細胞を用いてほとんどの癌死の原因となる転移を研究することについても大きな関心が寄せられた。

「まず第一に患者にとって、そして医療経済などのその他の理由から、この細胞に関する研究がいかに重要であるかについては全員が理解しています」と、会議で発表したスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Howard Scher 氏は述べた。「CTC を用いることで医師がある薬が効かないことを前もって患者に告げることができれば、患者に毒性を与えることなく別の薬に切り替えることが可能になります。」

しかし Scher 氏は、この細胞を発見して捕捉することは第一ステップにすぎないと警告した。癌の生物学的マーカーとして CTC を用いるためには、最初にこの細胞の予後予測の可能性を検証する必要があると述べ、米国食品医薬品局 (FDA) には、薬剤の臨床試験に類似する複数の段階から成るバイオマーカー開発方針があると指摘した。

会議には FDA 職員が参加しており、ツールを臨床現場に橋渡しする上で重要となる、これらの新技術の開発に関する規制面についての説明があった、と主催者の一人であり、NCI 癌治療・診断部門および FDA 医療機器・放射線保健センターの Dr. Avraham Rasooly 氏は言及した。

FDA は、転移した乳癌、前立腺癌、および大腸癌患者の CTC を捕捉して測定する CellSearch と呼ばれる技術を予後予測ツールとして承認している。CTC 数が一定の閾値以上 (乳癌および前立腺癌では 1 サンプルにつき 5 個以上; 大腸癌では 1 サンプルにつき 3 個以上) の場合は、予後不良を伴い、疾患増悪の兆候を示している可能性がある。

個別のケア

開発される実験的ツールの多くは、予後を予測するというよりも個別化医療の域に達するように設計されている。癌に対する標的薬物療法の増加に伴い、医師は患者の腫瘍の遺伝子型を知りたいと思うようになるが、理論的には、CTC によってこの情報がもたらされる可能性がある。

「癌の標的療法の将来は患者の遺伝子プロファイルに

完全に依存し、ゆっくり時間をかけて患者の連続モニタリングを行うことができることも必要になります」とマサチューセッツ総合病院の Dr. Daniel Haber 氏は会議で述べた。「患者が治療法に反応しなくなる場合は、その理由と主な耐性機構を知ることが必要です。」

同氏のグループは、マサチューセッツ総合病院の生物医学工学者である Dr. Mehmet Toner 氏と共同して、血液から CTC を捕捉することができるマイクロ流体装置の CTC チップを開発した。

(上の画像を参照。)研究チームは、原則として、肺癌患者の血液から捕捉した CTC を用いて、特定の種類の治療法に反応する可能性が高いかどうかのバイオマーカーである、EGFR 遺伝子変異を検出できる可能性があることを示した。



Stanford MagSweeperの開発者と最初の試作品: Stefanie S. Jeffrey (前列)、R. Fabian Pease, Ashley A. Powell. 写真に載っていない開発者: Amir Ali H. Talasaz, Michael Mindrinis, Ronald W. Davis

もう一つの研究で、グループは前立腺癌患者の癌が転移する前に CTC を検出できるかどうかを調べている。現在のところ、再発のリスクがある患者を同定する方法はない。試験には転移していない癌患者が含まれており、手術の前後に血液を採取しその後試験が進行するにつれて定期的に採取することになる。

「CTC を用いてどの患者が再発するかを予測することができれば、その患者に対する手術後の追加治療を検討することができるのですが」と試験担当医師の一人である Dr. Sunitha Nagrath 氏は述べた。

臨床現場

ジョージタウン大学ロンバルディ総合がんセンターでの臨床診療において、Dr. Minetta Liu 氏はルーチン画像と併用して CellSearch 検査を用いている。転移した乳癌女性に関する最近の研究で、同氏の研究チームは、進行している疾患の CTC 数とX線像エビデンスとの間に強い相関関係を見いだした。チームの研究結果は、血液中の CTC を測定することにより系統的治療の効果を予測できるというさらなるエビデンスを提供している。

「私たち全員がこの細胞に間違いなく関心がありますし、患者は常に身体状態に関するさらなる情報を切望

しています」とLiu氏は述べた。

簡単な採血によって治療の有効性を評価できることは、患者が受けなければならない時間のかかる放射線検査の回数を抑えることになり、同時に特定の治療レジメンの有効性についてもさらなる保証を提供する可能性がある、と同氏は続けた。同様に、CTCを検査することによって、医師は画像解析のみから示唆されるよりも早い時期に治療法を変更することもあり得る。

転移した乳癌女性にとって、治療の焦点は個人の生活の質の維持であることから、これは重要である、とLiu氏は強調した。「治癒しないとすれば、最大限の治療効果を上げて毒性と不快症状を最小限に抑えることができることが最も重要です」と同氏は述べた。

患者の中には、腫瘍がゆっくり時間をかけて進行する間に、新しい治療法が効果をもたらす可能性もある。転移した乳癌女性が以前の検査で**トラスツズマブ**(ハーセプチン)の投与を勧められなかった場合であっても、CTCを用いてその薬剤の投与対象と同定することができるかどうかを調べる試験が開始されたところである。腫瘍のHER2タンパク質レベルが異常である女性はトラスツズマブの投与対象である。

「この試験によって、転移癌の対処法についての既存の考えは変わります」と、試験責任医師であるテキサス大学M.D.アンダーソンがんセンターのDr. Massimo Cristofanilli氏は述べた。研究では、CellSearchシステムの修正版を用いて、CTCを測定するだけでなく、バイオマーカーとして用いて細胞内のHER2発現を調べることにより治療法を知ろうとしている、と間もなくフォックスチェイスがんセンターへ移動するCristofanilli氏は付け加えた。

「原発腫瘍がHER2陰性であったことからハーセプチンの投与を受けていない患者に非常に効果的な治療を提供することができるかもしれません」と、もう一人の試験担当医師であるミシガン大学のDr. Jeffrey Smerage氏は言及した。

MagSweeper

スタンフォード大学の研究者らは、CTCの解析によっ

て治療の初期段階で患者と薬剤を適合させることができるかどうかを調べている。研究チームは、試験薬の投与前後に前立腺癌男性から採取した血液を用いてCTCの特定の遺伝子をプロファイルする。試験が進むにつれて、反応のよい患者が明らかになり、CTCの遺伝子プロファイルとの関連性を探っていく。

「CTCでどの遺伝子が発現され、それらが治療法の選択に役立つ可能性があるかどうかを見極めようとしています」と、スタンフォードの乳癌外科医で本研究の試験責任医師であるDr. Stefanie Jeffrey氏は述べた。「薬剤投与前のプロファイルから、患者が反応する可能性が高いかどうかを見極めることができればと思っています。」

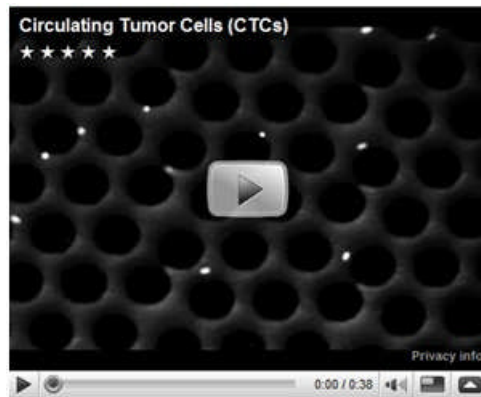
この試験では、解析用のCTCを捕捉するためにMagSweeperと呼ばれる装置を使用している。他の多くの技術と同様に、Jeffrey氏は技師およびゲノム研究者を含む多職種専門家チームとその装置を開発した。いくつかの予備調査から、すべてのCTCが同じとは限らないこと、また幹細胞の特徴を有しているCTCがあるかもしれないことが示唆された。

「私たちが当初癌細胞は腫瘍から流れ出るというパラダイムに基づいて考えていたよりも、これははるかに複雑である、ということを知ることになると思います」とJeffrey氏は述べた。「この分野はまさに急成長している最中です。まだまだ学ぶことはたくさんあります。」

1869年に一人の癌患者のCTCを観察したオーストラリア人医師のDr. Thomas Ashworth氏は、自分の発見の行き着く先を予測することはできなかったらう。

「最もワクワクするのは、その技術は私たちが質問することができる状態まで達しているということです。現に複数の疾患で試験が行われています」とScher氏は述べた。最も重要な質問は、「私たちが医学的判断をする上でCTC検査はどのように役立つのか？」ということかもしれない、と同氏は付け加えた。

---Edward R. Winstead



CTCチップの本デモンストレーションの中で、血液（蛍光標識されていない）に混合した循環腫瘍細胞（蛍光標識されており白く見える）は、チップ内を流れる際にナノスケールのポストに捕捉される。チップは顕微鏡用スライドのサイズで、78,000本のポストがあり、ポストには腫瘍細胞の上皮細胞接着分子に対する抗体がコーティングされている。（ビデオ提供者はマサチューセッツ総合病院／ハーバードメディカルスクールのDr. Sunitha Nagrath氏。）

『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/>

まもなく以下に変更

<http://www.mag2.com/m/0000232914.html>

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12月15日号

監修者名 吉原 哲（血液内科・造血幹細胞移植／兵庫医科大学病院

原文 文 堅（乳腺科／四国がんセンター）

榎本 裕（泌尿器科医）

橋本 仁（獣医師）監修

林 正樹（血液／腫瘍内科医／敬愛会中頭病院

顧問 古瀬 清行（JMT0:日本・多国間臨床試験機構）

久保田 馨（肺内科／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