



NCI キャンサーブレティン2011年11月15日号 (Volume 8 / Number 22) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for November 15, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111511>

「肥満と癌研究」 特別号

■ 肥満と癌研究

- 「肥満と癌リスクをつなぐ機序の解明」
- 「口腔マイクロビームを探る」
- 「ヨーグルトの健康への影響について分析」
- 「適正バランス: 癌サバイバーの適正体重維持のために」
- 「その他の情報」

■ 癌研究ハイライト

- ・タンパク質が乳癌のホルモン感受性を制御する
- ・エピジェネティック療法は進行肺癌に有効
- ・抗体と光線を用いた癌細胞の標的治療
- ・悪性黒色腫のリスクを増す遺伝子変異が同定される

■ FDA 情報

- 「セツキシマブを進行頭頸部癌患者の治療薬として承認」
- 「連邦裁判所判事が FDA の写真入りタバコ警告ラベルによる規制を阻止」

■ ～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

「肥満と癌研究」特別号

その他の情報

「肥満と癌研究」特別号

■肥満と癌リスクをつなぐ機序の解明

過体重ないし肥満は、閉経後乳癌、子宮体癌、大腸癌、食道癌、胆嚢癌、腎癌、膵臓癌、甲状腺癌など多量の癌リスクの増大に関連する。そのリスクは小さくない。2002年に国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer)は、ヨーロッパのデータを用いて、子宮体癌と食道癌の全症例の3分の1、腎癌の4分の1に肥満が影響していると推計した(表を参照)。

過体重ないし肥満はまた、癌による死亡リスクも引き上げた。しばしば引用される2003年 *New England Journal of Medicine* 誌に掲載された論文で、米国がん協会の研究者らは、男性では癌死全体の14%、女性では20%に体重過剰が影響していると推計した。

癌種	肥満を原因とする割合の推計値(%)
子宮体癌	39
食道癌	37
腎癌	25
大腸癌	11
閉経後乳癌	9

出典:「**体重制限と運動**」国際がん研究機関

当然「なぜか？」が問われる。いかなる生物学的過程によって、体脂肪過剰が癌リスクの増大につながるのか？研究はまだ端緒にすぎたばかりであるが、目下研究中の因子はほとんどすべて、(脂肪をたくわえる)脂肪組織は新陳代謝が非常に活発だという事実に基づいて置いている。かつては単に受動的なエネルギー源貯蔵所だと思われていたが、今日、脂肪組織は驚くほどたくさんのホルモン、成長因子、そしてシグナル分子など、いずれも体内の他の細胞のふるまいに影響する物質を産出することが知られている。

ホルモン過剰でリスク増大

肥満と癌を仲介すると目され現在研究中の分子は、すべてとは言わないまでもほとんど、発癌物質ではなく癌促進物質である。つまり、正常細胞を癌細胞に変える変異を引き起こすのではなく、癌細胞の成長と増殖を促進する。

肥満から癌に至る経路の候補で最も研究が進んでいるもののひとつは、多数の乳癌と子宮体癌を促進するホルモンであるエストロゲンにかかわる研究である。閉経後女性において、通常、血液中を循環するエスト

ロゲン濃度は、卵巣におけるホルモン産出停止により激減する。

しかし、エストロゲンは、酵素アロマターゼが関与する細胞経路を通じて、脂肪組織においても産出される。アロマターゼは、アロマターゼ阻害剤によるいくつかの乳癌治療法の標的となっている。肥満女性において「体脂肪はまさにエストロゲン産出機械となるのです」と、**California Teachers 試験**でエストロゲンと癌リスクの関係を長年研究したシティー・オブ・ホープ総合がんセンター癌病因部門長の Dr. Leslie Bernstein 氏は説明する。

この脂肪によって産出された過剰なエストロゲンが、エストロゲン受容体発現癌細胞の成長増殖を促進する。しかしながら、エストロゲンだけでは閉経後肥満女性の癌リスク増大をすべて説明することはできない。乳癌、大腸癌、膵臓癌など多量の癌に関連すると思われるもう一つの物質は、インスリンである。これは、体内の細胞が血流からグルコース(ブドウ糖)を取り込むのを促進するホルモンである。

肥満は、メタボリックシンドロームや2型糖尿病を併発することが多い。2型糖尿病では、体内の細胞がインスリンに反応しなくなるために血中のグルコースが増加し、その結果、体内でのインスリンの産生がさらに促進される。そしてある種の癌では「インスリンは分裂促進物質として機能し、癌の成長を早めます」とモントリオールのマギル大学癌予防部門長である Dr. Michael Pollak 氏は述べている。

興味深いことに、血中グルコース濃度を下げるメトホルミンという糖尿病薬に、多少ながら抗癌作用がみられた。メトホルミンを服用した糖尿病患者は、メトホルミンを服用しなかった糖尿病患者に比べて、**発癌リスクや癌死亡リスク**が低かったとする研究がいくつかある。現在、標準治療にメトホルミンを追加する**乳癌などの臨床試験**が複数進行中である。

誰がメトホルミンを服用すべきかに関して解明されていない問いが多数あることから、メトホルミンの基礎科



肥満はしばしば2型糖尿病やインスリン抵抗性を併発し、それが癌リスクを高めている可能性がある。

学研究を継続することが重要だと Pollak 氏は強調した。「これは癌研究のなかで大変有望な領域だと思えますが、最適の臨床試験を設計する前に、どの患者にこの薬が最も有益かを知るための基礎科学研究をもっとする必要があります」と Pollak 氏は述べた。

たとえば、他の糖尿病薬は、インスリン濃度を下げられるけれども、メトホルミンのように抗癌作用を示すわけではない。これは、メトホルミンが影響するのは単にインスリン経路だけではない可能性を示している。また、一部の癌患者の腫瘍はインスリンのシグナル経路に変異を起こしており、実際はインスリンが過剰ではないのに、まるで常に過剰なインスリンが存在するようなふるまいを細胞にさせる。そのような症例では、インスリンを下げることは腫瘍制御の点からは無意味であろう。「ですから、そのような患者はメトホルミンの臨床試験に参加すべきではありません」と Pollak 氏は言う。

さらなる探索

他にも無数の分子について、肥満と癌の関係に関するかどうかを探る研究が実施されている。それらの分子のなかには、たとえばある種のインターロイキンなど、身体の自然な炎症反応の一部を構成するものもあり、肥満の人では慢性的に過剰なことが多い。ほかにはアディポカイン(脂肪組織が産出するサイトカイン)というシグナル分子があり、その濃度は体重増加の影響を受ける。

NCI では、癌疫学・遺伝学部門(DCEG)の研究者らが、ヒトの肥満と癌リスクを仲介する分子経路を研究するために、いくつかのマルチマーカー・パネルを用いている。これらの機序を調べるために、2 つのパネル(15 の異なるエストロゲンとエストロゲンの代謝産物

を測定するパネルと 79 の炎症分子マーカーを測定するパネル)がすでに使用されている。

第 3 のもっと実験的な段階にあるパネルは、試料採取時の代謝の様子を一目で示すために、400~600 個の小分子を同時に検出します、と DCEG の栄養疫学学科研究フェローの Dr. Steve Moore 氏は述べた。これらのパネルによって「マーカーがいかに癌リスクと関連するか、肥満がいかに癌リスクと関連するか、そして肥満がいかにマーカー値補正後の癌リスクと関連するかを調べることができます」と Moore 氏は説明した。「したがって、これら 3 つの相互関係から、肥満がどの分子メカニズムによって最も影響を及ぼすのかを推測することができるのです」。

他にも肥満と癌リスクの関係に影響すると思われる遺伝子変異を調べている研究者がいる。「インスリンのようなバイオマーカーの研究者は大勢いますが、肥満が影響する[総体的]遺伝的・分子的経路は何でしょう?」とケース・ウェスタン・リザーブ大学ケース総合がんセンター予防研究副部長の Li Li 氏は問いかけた。第 1 期エネルギー論とがんの学際研究(TREC)資金の提供を受けた Li 氏のプロジェクトは、肥満による大腸ポリープ形成の促進に対して、集団内に自然に存在する遺伝子変異がいかに影響するかを調べている。

この研究全体がいずれ、癌の進行を促進する分子現象のより詳細な理解に基づいて、過体重および肥満患者の標的化された癌予防法と治療法を編み出す一助となるであろう。当面、「体重制御を促進する健康的な生活習慣をつけることを、現在の知見は支持していると言えます」と Moore 氏は締めくくった。

— Sharon Reynolds

口腔マイクロビームを探る

今後数カ月にわたり、口腔癌患者から採取した DNA サンプルが NCI からニューヨーク大学医療センターの Dr. Richard Hayes 氏と Dr. Zhiheng Pei 氏に送られる。サンプル中のヒト DNA の研究というよりは、口腔マイクロビームと癌との関連性を探るために、微生物 DNA の塩基配列を決定する予定である。

この解析の被験者は **NCI が支援する癌予防に関する大規模臨床試験**に参加した人たちである。彼らは 2000~2005 年に実施された臨床試験に参加した時点では癌に罹患していなかった。臨床試験参加にあたり、各人が自宅で口をすすいだ液を郵送して DNA サンプルを提供した。

NCI に届けられ、後の研究用に保存されたこのサンプルには、各ドナーの口腔内の微生物 DNA が含まれている。この試料は、癌と診断される前のサンプルであり、癌症状が発現する前の口腔マイクロビームを研究する稀な機会を提供する。

「マイクロビームを研究することで、癌を引き起こす可能性のある未知の細菌性物質を同定できるかもしれません」と Pei 氏は述べる。「マイクロビームはわれわれの新たな研究対象です」。

ヨーグルトの健康への影響について分析

ヒトと動物モデルを同時に対象とした最近の研究で、Dr. Jeffrey Gordon 氏らは一卵性双生児とヒト化させた微生物叢を移植したマウスの腸内マイクロビオームに対するヨーグルトの影響を調べた。

研究者たちは、ヨーグルト摂取前の 4 週間、摂取中の 7 週間、摂取後の 4 週間にわたり、被験者・被験動物の糞便サンプルを採取した。この 4 カ月間に、食事による糞便マイクロビオームの構成に大きな影響はないように見えた。しかし、実際にはいくつかの微生物遺伝子の発現に変化をもたらしており、代謝産物の変化が尿中で確認された。

「この研究で、食事介入が全身性の影響をもたらす可能性があることが明らかになりました。微生物集団そのものは変わっていないにもかかわらず、その活動性に変化があったことは興味深いことです」と Dr. James Goedert 氏は述べている。

マウスとヒトで同様の研究結果が得られたことは、今回の研究アプローチが、生細菌を含む食物摂取の影響を特定するための方法として、より広範に使えることを示唆する。

「食事と食事に含まれるさまざまな微生物の反応が交わる場所で全体的な調査を行うことが基本的に可能であるということです」と、Gordon 氏は最近のポッドキャストで解説している。

■ 適正バランス: 癌サバイバーの適正体重維持のために

米国では長期の癌サバイバーの数が増えるにつれ、太りすぎ、肥満の人も増えており、余分な体重が多量の癌サバイバーの生活の質や寿命に悪影響を及ぼすことが懸念されている。乳癌、大腸癌、前立腺癌など一般的な癌を含むいくつかの癌で、肥満は再発や死亡リスクと関連づけられてきた。例えば 4000 人の乳癌サバイバーが登録した、最近の **California Teachers** 試験の知見では、エストロゲン受容体陽性乳癌で治療を受けたサバイバーなどいくつかの部分集団において、試験登録時点で肥満であることが、乳癌による死亡リスクの著しい上昇に関連していた。

このデータが、肥満が癌サバイバーに有害な影響を与える可能性を強く示唆したため、サバイバーの体重管理を支援するための臨床試験が開始された。NCI の癌サバイバーオフィスの Dr. Catherine Alfano 氏によれば、同試験の目的は癌の再発や死亡リスクを減らすためだけではない。「癌サバイバーは、治療により日常的な活動に十分に参加する能力が制限されたり、生活の質を下げたりするような、数多くの慢性的な後遺症に直面することをわれわれは理解しています」と Alfano 氏。癌サバイバーが適正体重を維持できるよう介入することは、糖尿病や心臓疾患のような肥満に関係する健康問題のリスクを下げる可能性もあると同氏は続けた。

危険な状態のサバイバー集団をターゲットに

これまでの試験で、ある種の癌サバイバーは、他の癌サバイバーより太りすぎ、肥満になる傾向が高いことがわかっている。小児急性リンパ性白血病のサバイバーも、その一つである。NCI が支援した、小児癌サ

バイバー試験 (CCSS) の参加者を含めた **大規模試験** で、小児急性リンパ性白血病の成人サバイバーは、自らの兄弟、姉妹よりも、肥満になる傾向が著しく高かった。4 歳未満で急性リンパ性白血病の診断を受けた女兒は、兄弟、姉妹よりも肥満になる率が、4 倍近く高かった。



NCIの資金提供により、再発リスク低下と生活の質向上に向け、太りすぎ、肥満で黒人の乳癌サバイバーの食事習慣と運動の試験を行う研究者

急性リンパ性白血病の治療に使われるステロイド剤は、大幅な体重増加をもたらす。しかしながら、他の要因も体重増加や長期的な健康に影響を及ぼすと、この試験の主任研究員であるニューヨークのスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Kevin Oeffinger 氏は話した。CCSS 試験における急性リンパ性白血病サバイバーの肥満率は、とりわけ脳に高線量放射線治療を受けたサバイバーで高かったと説明した。

放射線治療は「患者の筋力や筋肉の発達に影響する多くの経路に作用する」と、Oeffinger 氏は語った。急性リンパ性白血病の診断を受けた小児のおおよそ 80% は治癒するものの、治療によるこうした長期的影

響は、サバイバーの活動能力を大きく制限することがあると、同氏は話した。

急性リンパ性白血病の治療は、心筋症(心臓の筋肉の疾患)など、長期にわたり心臓に影響を与える場合もあり、また「肥満が心臓疾患リスクを高めることもわかっています」と、Oeffinger氏は続けた。肥満が治療関連の心臓疾患リスクを高めるのかどうか、またどの程度の影響を与えるのかについては、今後の研究で詳しく調べる必要があると同氏は話した。

肥満率は子宮内膜癌サバイバーにおいて特に高く、研究者らが予想した通り過剰な体重は健康に実害を与えていた。太りすぎおよび肥満の子宮内膜癌サバイバーを対象とした**小規模試験**では、43%が高血圧症、33%がメタボリックシンドローム、21%が2型糖尿病であった。試験参加者で多少なりとも運動をしていると答えたのは半数以下であった。

減量を目指した臨床試験

現在、太りすぎ、肥満の癌サバイバーの減量支援に向けた多数の臨床試験が実施されている。ほとんどの臨床試験は乳癌と白血病サバイバーが対象になっているが、**NCIが支援する小規模試験**では子宮内膜癌サバイバーも登録している。

カリフォルニア大学サンディエゴ校のムーアズがんセンターの研究者らは、**NCIが資金提供する小規模臨床試験**に、太りすぎと肥満の小児急性リンパ性白血病サバイバーを登録している。この試験は参加者の体格指数(BMI)を減らすことを目指していると、共同試験責任医師のDr. Jeannie Huang氏は説明した。この試験での減量介入は、インターネットやテキストメッセージツールを中心としたもので、若年癌サバイバーのニーズに合わせて作られており、その過程には家族も参加する。

急性リンパ性白血病サバイバーの体重増加問題および効果的な介入に関する啓蒙活動の必要性は明らかだと、Huang氏は思っている。「命にかかわる疾患を持った子供や十代の若者を相手にし、恐怖を生き抜いたところから、体重増加といったより『マイナー』に思える健康問題に移るのです」と、同氏は話す。「家族は息子や娘が生きて、元気にしているだけで幸せに思い、体重増加が他の健康問題や二次癌のリスクを高めるとは認識しません」。

ムーアズ試験に参加するAna Otanezさんと家族は、適正体重を維持する必要性を十分に認識している。10年前、6歳の時に急性リンパ性白血病の診断を受けたOtanezさんは、「思い出せる限り昔から」栄養士の指導を受けているという。診療所で受診した際に

この臨床試験のことを知り、家族とともにやってみる価値があると判断した。

Otanezさんの電話には、毎朝、運動と減量に関する助言がテキストメッセージで送られてくる。「たとえば『早食いしない』とか、『ジャンクフードは避ける』といったことですね」とOtanezさん。また臨床試験参加者のウェブサイトで、健康的な食事の調理法を入手することができる。そうしたメニューが、家族の食卓に加わることも多い。

「本当に家族を巻き込んで行くものです」と、Otanezさんは言う。「私の家族は本当に私に協力し、支援してくれています」。目標は4カ月の介入臨床試験期間中に、少なくとも10ポンド(4.5 kg)減量することだとOtanezさんは話した。

的を絞った介入

NCIが資金提供した同種の臨床試験はジョージタウン Lombardi 総合がんセンターでも実施されており、太りすぎおよび肥満で、乳癌サバイバーの黒人女性を登録している(この試験に関する詳細は、本ページのビデオ参照)。乳癌の黒人女性は白人女性と比べて、乳癌で死亡する確率が高く、より侵襲性の高いタイプの乳癌であることが多い。

「さらに黒人女性は、白人女性よりも肥満でより多くの並存疾患を有する率も高い」と、Dr. Vanessa Sheppard氏は話す。同氏は、Dr. Lucile Adams-Campbell氏とともに、この臨床試験の責任者を務めている。

3カ月にわたり、この試験の女性参加者は栄養カウンセリングを受け、トレーナーを定期訪問し、サポートグループに参加する。また毎週、コーチ(乳癌サバイバー仲間)から、進捗確認や励まし、助言などを電話で受ける。急性リンパ性白血病サバイバーの臨床試験と同様に、ジョージタウン試験も、BMIを下げ、食事や運動習慣を変えて、生活の質を向上させることを目指している。

体重管理支援が、こうした女性達の満たされていないニーズであることは明らかだと、Sheppard氏は強調した。この臨床試験に登録する前に、「栄養士に紹介されたことがある、あるいは癌専門医から運動に関する紹介を受けた」という人はたった一人であったと、同氏は続けた。「ですからこうした介入で、サバイバーは本当に恩恵を受けるのです」。

— Carmen Phillips

一次診療における肥満患者の減量支援

米国国立衛生研究所(NIH)が資金提供した 2 つの臨床試験結果によれば、かかりつけ医が管理するサポートおよびカウンセリング・プログラムで、肥満患者は 2 年間で平均 10~11 ポンド(4.5~5 kg)減量したことがわかった。今週、*New England Journal of Medicine* 誌の電子版で発表された。

この試験は 2 つとも、国立心肺血液研究所が資金提供する診療所での減量促進機会(Practice-Based Opportunity for Promotion of Weight Reduction)臨床試験の一部。コンソーシアムメンバーは肥満患者の減量に焦点をあて、一次診療の環境で介入する臨床試験を実施した。

ジョズホブキンス大学の提携診療所および、ペンシルベニア大学の提携診療所で実施されたそれぞれの臨床試験において、少なくとも一つの心血管系リスク因子を持つ約 400 人の肥満患者を、さまざまなレベルの減量サポート群と通常のケア群に無作為に割り付けた。両方の試験で、24 カ月にわたりカウンセリング支援(個人面談、電話、または両方)を受けた参加者は顕著な減量を達成し、最低限のサポートあるいは通常ケアを受けた患者よりも、当初体重の少なくとも 5%を減らす確率が高かった。

【下囲み記事】

減量に向けて大きなエネルギーを注ぐ

カリフォルニア大学サンディエゴ校の研究者は、癌サバイバーの減量に関して、過去最大規模の臨床試験を実施している。ENERGY と呼ばれるこの試験は、NCI からの交付金 540 万ドルを財源に、4 年にわたり複数の場所で実施される。最終的には太りすぎ、肥満の乳癌サバイバー 800 人を登録する予定。

同様の登録対象者の小規模試験とは違い、ENERGY 試験では介入期間が 2 年に及ぶ。参加者は無作為で集中ケア群か通常ケア群に割り付けられる。

この試験では、介入法として、参加者は少なくとも 1 日 1 時間は中程度から活発な運動を行えるようにすべく、減量に向けて積極的な長期の取り組みを実施する。参加者は登録後、最初の 4 カ月間は、毎週、グループカウンセリングに参加する。グループ会合は、認識行動療法の重要な部分だと試験の責任医師 Dr. Cheryl Rock 氏は話した。多くの女性は、減量を試みては失敗しているが、この療法は体重を落とし、適正体重を維持するために必要な行動と考え方のパターンに関するさまざまな側面について参加者に教えるのに役立つと、Rock 氏は説明した。

「減量を試みている人や、癌サバイバーにとって、社会的支援は非常に重要です」と、Rock 氏は続けた。「サバイバー同士は、再発に対する恐れを含め、闘病を通して多くの経験を共有しているので、そうしたサポートが重要なのです」。

通常ケア群の参加者は、個人カウンセリングと教育サポート、減量に関する助言を受ける。

この試験の初期の目的は、参加者が減量を達成、維持し、生活の質を向上させることである。しかしながら、最終的には約 2500 人の女性を登録する規模にまで拡大し、長期間追跡して、こうした介入が乳癌再発に影響を与えるかどうかを測定したいと Rock 氏は強調した。「しかし、もし癌サバイバーの生活の質向上だけを示唆する結果だったとしても、それも非常に重要なことなのです」。

■その他の情報

NCI からの情報提供

- **エネルギーバランス: 体重と肥満、身体活動、食事** — NCI および連邦政府機関による情報へのリンク
- **肥満と癌ファクトシート** — 肥満と癌との関係についての Q&A
- **身体活動と癌ファクトシート** — 身体活動と癌との関係についての Q&A
- **爆弾質問: なぜ肥満が癌のリスク要因となるのか?** — NCI の爆弾質問プロジェクトでは、肥満によって引き起こされ癌の発現を促進する分子異常について研究を進める。

- **Cancer Trends Progress Report 2009/2010:体重** — 1971年から2008年までの米国成人の体重データ

NCIによる研究

- **癌疫学・遺伝学部門によるエネルギーバランスに関する調査** — エネルギーバランスおよびエネルギーバランスと癌との関連について、さまざまな切り口から実施した研究と試験に関する情報
- **癌制御・人口学部門によるエネルギーバランスに関する調査** — 調査イニシアチブ、研究情報の提供、人材育成情報の提供、報告書、研究助成
- **エネルギーと癌に関する学際的研究** — 糖尿病、質の悪い食生活、運動不足の組み合わせがいかに癌のリスクを高めるかについての、NCI出資による重要な研究
- **リスク要因のモニタリングおよび研究方法** — 研究者用ツール、調査、研究、出版物、および現在進行中の研究
- **健康促進のための研究** — 研究領域および研究助成に関する情報提供(肥満予防およびエネルギーバランスに関する情報を含む)

米国国立衛生研究所によるイニシアチブ

- **We Can!** (児童の運動と栄養を改善するプログラム) — 8歳から13歳までの児童に対し、各種ツール、楽しい活動、情報を提供し、健康的な食生活と運動を支援するプログラム
- **NCIによる肥満症の研究** — 研究領域、研究助成、および肥満症研究に関する戦略的プラン
- **遺伝子、環境、健康イニシアチブ** — 肥満をはじめとするさまざまな疾患に関与すると考えられる、遺伝子および環境要因に関する研究
- 国立心肺血液研究所(National Heart Lung and Blood Institute)
 - **肥満症に関する研究** — 国立心肺血液研究所が出資した肥満症に関する研究についての情報
 - **健康的な体重を目指して** — 健康的な食生活や運動のための助言やツールを提供し、体重管理を支援するプログラム
- 国立糖尿病・消化器・腎臓病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)
 - **肥満症に関する研究** — 研究者に向けた情報提供、および研究助成、研究領域、臨床研究に関する情報
 - **体重管理情報ネットワーク** — 消費者、保健医療提供者、地域団体のための刊行物。各種統計、およびその他の情報。

米国保健社会福祉省およびその他連邦政府によるイニシアチブ

- **Let's Move!** — 両親、子ども、学校およびその他団体に向けた、栄養と運動に関する情報
- 子どもの肥満に関する共同研究(**National Collaborative on Childhood Obesity Research: NCCOR**) — 子どもの肥満に関する研究の効率、効果、応用の改善を目指し、子どもの肥満傾向を食い止めるための研究
米国国立衛生研究所のラジオポッドキャストはこちら: **子どもの肥満との闘いを支援する研究(NCCOR)**
- **疾病予防管理センターによる国民健康栄養調査** — 米国の成人及び小児の健康状態および栄養状態を評価するための研究プログラム

癌研究ハイライト

◆ タンパク質が乳癌のホルモン感受性を制御する

最新の研究によると、TWIST と呼ばれるタンパク質は、エストロゲン受容体(ER)の発現を制御することで乳癌の悪性度の増加や進行において重要な役割を果たしている。この発見は、最終的には、ER 陽性乳癌と比べて悪性度が高く治療が難しい ER 陰性乳癌に対する新しい治療法の道を開くかもしれないと、本試験を率いた研究者らは述べた。ジョンズホプキンス大学医学部とユトレヒト大学メディカルセンター(オランダ)の研究者らによるこの知見は、*Oncogene* 誌 11 月 7 日付電子版に掲載された。

エストロゲンに依存して増殖しエストロゲンの作用を遮断する薬剤でうまく治療が行えることが多い ER 陽性乳癌と異なり、ER 陰性乳癌は増殖のためにエストロゲンを必要としない。この新たな知見によると、TWIST タンパクを発現する細胞での ER の発現低下(または消失)は、エストロゲンとは無関係に細胞を増殖させ、抗エストロゲン薬の治療効果を低下させる原因となる。

これまでの研究にて、悪性度が高い乳癌のなかには TWIST 遺伝子が過剰発現しているものがあり、TWIST 遺伝子が乳癌の発生に関与している可能性が示唆されていた。TWIST がどのように機能しているかを調べるために、研究者らは、さまざまな TWIST 発現レベルの乳癌細胞株の ER 発現レベルを調べた。この解析により、TWIST タンパクの発現レベルは ER の mRNA およびタンパク質の発現レベルと負の相関

を示すことが明らかになった。そして TWIST が ER 遺伝子の転写を阻害することでその発現を抑制することを示した。

さらに、TWIST タンパクの発現が高い乳癌細胞は、エストロゲンが無くても、培地での培養やマウスでの腫瘍形成が可能であることも示した。TWIST を発現しているこれらの細胞や腫瘍は、抗エストロゲン薬であるタモキシフェンやフルベストラントを投与しても増殖を続けた。これらの細胞の TWIST 発現レベルを低くしたところ、細胞の ER 発現量は著明に増加し、エストロゲンと抗エストロゲン薬に反応するようになった。

細胞株で認められた TWIST と ER の逆相関関係が、ヒト乳癌腫瘍でも見られるかを検討するために、原発部位の腫瘍 73 検体における TWIST と ER の発現レベルを調べた。その結果、グレード 1 と 2 の腫瘍においては、TWIST 発現レベルと ER mRNA 発現レベルの間に統計学的に有意な逆相関関係を認めた(グレード 3 の腫瘍では逆相関関係を認めなかった)。

「乳癌のエストロゲン抵抗性の制御において TWIST が重要な役割を果たしていることが判明したので、抗 TWIST 療法の価値を研究することができる」と、首席筆者である Dr. Venu Raman 氏は記者発表の席で述べた。例えば、そのような治療によって ER 陰性の癌を ER 陽性に変えることができれば、癌の増殖がエストロゲン依存性となって抗エストロゲン薬に反応するようになるかもしれない、と示唆した。

◆ エピジェネティック療法は進行肺癌に有効

遺伝子のエピジェネティックな変化 – つまり、DNA 配列は変化していないにもかかわらず、遺伝子発現に影響を与えるような化学的修飾 – を標的とした薬物治療の有望性が、進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者を対象とした小規模な臨床試験で示されたことが、先週発表された。この第 1/2 相試験は、固形腫瘍に対するエピジェネティック療法の成功を初めて示したものと考えられる。ジョンズホプキンス大学の研究者らによる本試験の結果は、*Cancer Discovery* 誌 11 月 9 日号に掲載された。

この試験は、前治療後に再発した転移性非小細胞肺癌患者 45 人に対し、低用量のアザシチジン(ビダーザ)と entinostat を投与するものであった。両剤とも、

遺伝子サイレンシング、つまり遺伝子発現抑制に関与するエピジェネティックな変化を標的とした薬剤である。臨床試験参加者の生存期間中央値は 6.4 カ月であった。これは、米国食品医薬品局(FDA)が、標的薬エーロロチニブ(タルセバ)を進行非小細胞肺癌患者に対して承認するに至った臨床試験の結果と似ている(FDA は、2004 年にアザシチジンを骨髄異形成症候群の治療薬として承認している)。

両剤による治療を最低でも 1 サイクル終えた患者の生存期間中央値は 8.6 カ月であった。本試験の患者 7 人は現在でも生存しており、うち 2 人は約 4 年前に治療を始めていた。NCI の癌治療評価プログラム(Cancer Therapy Evaluation Program)から一

部資金提供を受けている本試験では、この試験薬を投与しない対照群は設定しなかった。

エピジェネティック治療というアプローチは、遺伝子変異とは異なり、遺伝子のエピジェネティック変化は潜在的には可逆性変化である、という事実を利用して開発された。高用量の薬剤を用いたこれまでの試験は患者に対する毒性が強すぎたため、本試験ではエピジェネティック変化を元に戻すことができるが毒性は限られたものになるような低用量の薬剤を投与したと、上級著者である Dr. Charles Rudin 氏は記者会見で述べた。

両剤とも「忍容性が良好であり」、さらに、完全奏功が14カ月継続した1人を含む患者2人の腫瘍反応は驚くものであったと Rudin 氏は述べた。他の10人の病状は安定していた。しかし、この結果は大規模試験により確認する必要があると、同氏は注意を喚起した。

この治療で腫瘍に反応があった患者は、数カ月間の治療によって徐々に効果が現れてきた。つまり、この

治療が、エピジェネティックなメカニズムを通して確かに作用していることを示すと、試験の共同著者である Dr. Malcolm Brock 氏は指摘した。両剤による治療中止後、19人は、化学療法、他の標的療法、またはその両方を用いた治療を少なくとも1サイクル継続した。これらのうち4人は(長期生存者2人を含む)、追加療法の後に明らかな腫瘍縮小が認められた。

この結果は、エピジェネティック薬と標準治療を組み合わせた試験や一番効果が期待できるであろう患者のサブセットの特定など、エピジェネティックな癌治療の研究継続を後押しするであろうと、ハーバード大学医学部の Dr. Jeffrey Engelman 氏は記者会見で述べた。Engelman 氏は、本試験には関与していなかった。

ステージ1の肺癌患者における術後補助療法として、この2剤の併用療法を評価するために、小規模多施設試験が開始されていると Brock 氏は述べた。

◆ 抗体と光線を用いた癌細胞の標的治療

NCI 癌研究センター(CCR)の小林久隆博士が率いる研究グループは、光線免疫療法(photoimmunotherapy)を用いた新しい癌標的治療を開発した。光線免疫療法では、光により活性化する「ナノ爆弾」がモノクローナル抗体に結合しており、腫瘍細胞に細胞破壊物質として送達される。この治療法は培養細胞やマウスモデルを用いた実験において、細胞表面にモノクローナル抗体の標的タンパクを多く発現する癌細胞を効果的に殺す一方で、正常細胞は傷害しなかった。これらの結果は、*Nature Medicine* 誌11月6日付電子版に掲載された。

従来の(光活性化による)光線力学的抗癌療法では、特定の波長の光により活性化され細胞死を誘導する光増感剤という化合物を用いる。しかし、光増感剤は癌細胞を殺すだけでなく、正常組織にも傷害を与える。この治療法をより癌細胞に選択的にするため、小林氏らは、IR700という光増感剤を、**トラスツズマブ**と**パニツムマブ**の2つのモノクローナル抗体のいずれかに結合させたハイブリッド化合物(複合体)を作製した。これらのモノクローナル抗体はそれぞれ HER2、HER1 という、ある種の癌細胞で過剰発現する細胞表面タンパクに結合する。

癌細胞は、この複合体と共にシャーレで1時間あまり培養した後、IR700を活性化する近赤外線を照射すると死滅した。このような迅速な反応が起こるには、複合体が癌細胞を殺すためには細胞表面に付着するだけでよいことを示している。従来の光線力学療法剤のように細胞に取り込まれる必要はない。この複合体は、HER2やHER1を過剰発現しない細胞は殺さなかった。

この複合体を動物モデルで調べるために、研究者らはHER2またはHER1を過剰発現する異種移植腫瘍をマウスに定着させた。マウスに小さな腫瘍が形成された後、2つのうちいずれかの複合体を注入し、1日後に近赤外線を照射した。その処置を行ったマウスは、無処置の対照マウスに比べて腫瘍が有意に縮小し、長く生存した。週2回、4週間の複合体処置後、正常組織にはいかなる毒性作用も認められなかった。

新規複合体の蛍光は、非侵襲的な癌診断や治療効果のモニタリングにも有用である可能性があるとして著者らは説明した。「さらに試験が必要であるが、この『光線免疫療法』はある種の外科的治療、放射線治療、化学療法の代替となる可能性がある」と小林氏は報道発表で述べた。

◆ 悪性黒色腫のリスクを増す遺伝子変異が同定される

国際的研究グループにより、悪性黒色腫のリスク増加に関連する稀な遺伝子変異が最近同定された。この変異は MITF 遺伝子内の変異で、MITF タンパク質のアミノ酸を 1 つ変化させるものであり、悪性黒色腫の強い家族歴がある人や一般的な集団においても悪性黒色腫のリスクを増加させることが判明した。この研究は *Nature* 誌 11 月 13 日付電子版に掲載された。

CDKN2A と CDK4 の 2 つの遺伝子の変異は、家族性悪性黒色腫のリスクを増すことが知られており、CDKN2A 遺伝子の変異は家族性悪性黒色腫の約 40% の主要原因であり、CDK4 遺伝子は悪性黒色腫が多い家系の小集団で悪性黒色腫のリスクとの関連が認められた。

家族性悪性黒色腫に関連する他の遺伝子を同定するために、NCI 癌疫学・遺伝学部門の主任研究員 Dr. Kevin Brown 氏、クイーンズランド医学研究所の Dr. Nicholas Hayward 氏、トランスレーショナルゲノミクス研究所の Dr. Jeffrey Trent 氏は、悪性黒色腫を多発する家系の患者数人の全ゲノム配列を決定した。家系のなかに CDKN2A や CDK4 の遺伝子変異がある人はいなかった。

うち 1 人において MITF 遺伝子の変異が発見された。この遺伝子はメラニン細胞と呼ばれる皮膚細胞におい

て多くの重要な機能に關与しており、悪性黒色腫はメラニン細胞から発生する。以前の研究において、悪性黒色腫のなかには MITF が増幅あるいは変異しているものや、過剰発現しているものがあることが判明していたが、この遺伝子が悪性黒色腫発症のリスクに関わるとは指摘されていなかった。

この同じ人の家系をさらに調査すると、E318K という MITF 遺伝子の変異が、全員ではなかったが、悪性黒色腫を発症した数人から見つかった。次に筆者らは、一般集団と悪性黒色腫になりやすい家系を比較した 2 つの大規模症例対照研究の標本から MITF の変異を検索したところ、E318K 変異は対照群に比べ悪性黒色腫患者群でより高頻度で認められた。この遺伝子変異は悪性黒色腫の家族歴が強く、原発悪性黒色腫が多発しているほど、より頻度が高かったと Brown 氏らは報告した。

MITF 遺伝子変異により悪性黒色腫の発症が促進されるメカニズムは不明であると、統括著者である Brown 氏は説明した。しかし、細胞株を用いた研究では、この変異によって MITF により調節されるいくつかの遺伝子の発現が変化することが示された。

悪性黒色腫の家族歴のある人に推奨される定期検診やその他予防的手段が、この発見により変わるわけではないと Brown 氏は付け加えた。

FDA 情報

■ セツキシマブを進行頭頸部癌患者の治療薬として承認

米国食品医薬品局 (FDA) は先週、再発性あるいは転移性の頭頸部扁平上皮癌の治療に対して、分子標的薬のセツキシマブ (アービタックス) を化学療法との併用において承認した。

今回の承認は、前治療として化学療法を行っていない転移性あるいは再発性の頭頸部扁平上皮癌患者 442 人を対象とした、国際共同第 3 相臨床試験の結果に基づいて行われた。セツキシマブと化学療法 (5-フルオロウラシルと、シスプラチンまたはカルボプラチ

ンとの併用) を併用して治療を行った患者は、化学療法のみで治療を行った患者と比べて、全生存期間が延長した (前者: 10.1 カ月、後者: 7.4 カ月)。セツキシマブを投与した患者では、下痢、呼吸器およびその他の感染症、ならびに重度の注射部位反応などの副作用の発現がより多く認められた。

上皮成長因子受容体を標的とするセツキシマブは、非転移性の頭頸部癌患者および進行大腸癌患者の治療薬として既に承認済みである。

その他のニュース:連邦裁判所判事がFDAの写真入りタバコ警告ラベルによる規制を阻止

11月7日、地方裁判所裁判官のRichard J. Leon氏は、タバコ製造会社5社の提訴に応じて、米国食品医薬品局(FDA)に対し仮差止め命令を発した。この命令は、タバコのパッケージおよび広告に、より大きく人目を引く写真入りの健康被害警告を表示するとして規制に対する法的な異議申し立てに対して、地方裁判所による最終判決後15カ月間、FDAはその規制を実施および執行してはならないという内容であった。

2011年6月、FDAは最終規制を公布し、2012年9月以降タバコのパッケージの両面の上半分、および広告の20%を占める部分に、写真入り健康被害警告を表示することを要求した。新たな警告には9つの異なる警告文があり、それぞれ異なる写真が載せられる。2009年に制定された『家族の喫煙予防とタバコ規制法』に定められた条件である新たな健康被害警告は、ここ25年来で初のタバコ警告における変化である。健康被害警告の目的は、死亡、嗜癮、肺癌、脳卒中、および心疾患などの喫煙に起因する特別な健康へのリスクについて効果的に喫煙者へ伝えることである。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆「肥満と癌研究」特集【原文】

「多分野の研究者が関わる癌と肥満の関係の研究」

NCIのエネルギ-と癌に関する学際的研究(TREC)イニシアチブでは、癌と肥満の複雑な関係を解明するための多様なアプローチが可能となるよう、生物化学、分子生物学、行動学、都市計画などの様々な分野の研究者を支援している。TRECの最終目標は、肥満、粗悪な食事、運動不足に関連する癌の発生率を低減させると共に、癌サバイバーの生存率とQOLを向上することである。資金援助を受けた研究には、過体重の乳癌サバイバーを対象としたランダム化試験などがある。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111511/page5>

◆ その他の情報【原文】

「科学諮問委員会(BSA)、11月7日に会合」

「ビタミンDと癌予防に関する無料ウェビナー」

栄養と癌予防のフロンティアシリーズの一環として12月2日12:00~13:30(東部標準時)に開催。登録は<http://dcp.cancer.gov/programs-resources/groups/ns/webinars>より

「前立腺癌の監視療法に関する会議を開催」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111511/page10>

『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://www.mag2.com/m/0000232914.html>

『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 2011 年 11 月 15 日号

監修者名(記事順): 林 正樹 (血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)
金田 澄子 (薬学)
後藤 悌 (呼吸器内科/東京大学大学院医学系研究科)
田中 文啓 (呼吸器外科/産業医科大学)
石井 一夫 (ゲノム科学/東京農工大学)
北村 裕太(内科/東京医科歯科大学医学部附属病院)

顧問 : 久保田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学付属病院)

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ーツ