



NCI キャンサーブレティン2012年3月20日号 (Volume 9 / Number 6) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for March 20, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032012>

■特集記事

「主要医療団体が子宮頸癌検診のガイドラインを改訂」

■癌研究ハイライト

- ・喫煙率の低下は肺癌死亡率低下に予想以上に寄与する
- ・膵臓癌の治療耐性にひそむメカニズムが発見された
- ・癌のプロファイリングの拡大により急性骨髄性白血病についての手掛かりが得られる
- ・前立腺癌検診に関するヨーロッパでの試験データで、依然リスク低下がみられた
- ・その他のジャーナル記事: 急性リンパ芽球性白血病の小児および青年患者における生存期間の改善

■スポットライト

「白血病における癌細胞進化の遺伝子解析」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

研究者に聴く

特別レポート

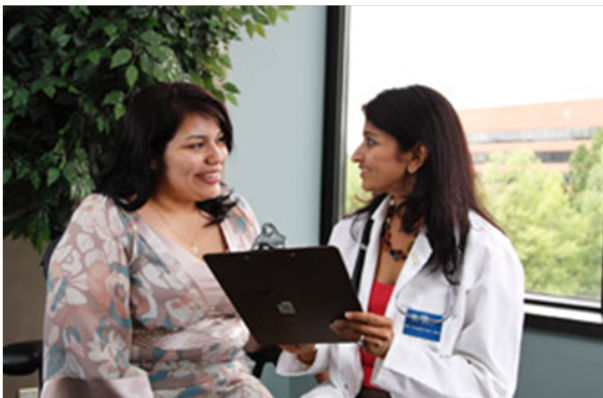
注目の臨床試験

CDC(疾病対策予防センター)報告

その他の情報

■主要医療団体が子宮頸癌検診のガイドラインを改訂

子宮頸癌検診に関し、ほとんどの女性に対して検診実施の間隔を延長する新たな検診ガイドラインが先週、複数の医療団体から発表された。NCI が資金提供した研究を含む既存データの総括的考察をもとに、新たなガイドラインは現行の検診の有益性を最大にする一方で、潜在的な有害性を最小に抑えることを狙っている。



子宮頸癌のイニシエーションおよび進行における持続発癌性のヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の役割に対する理解の深まりと、検診での HPV DNA 検査の実績評価に関する多数の研究結果により、子宮頸癌の検診ガイドラインを再評価する機運が高まった。

米国予防医療作業部会 (USPSTF) が 1 つ目のガイドラインを発表し、アメリカ癌協会 (ACS)、米国コルポスコピー・子宮頸部病理学会 (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology : ASCCP)、米国臨床病理学会 (American Society for Clinical Pathology : ASCP) の 3 団体が、2 つ目のガイドラインを発表した。これら 2 つのガイドラインは別々に作成されたが、勧告内容は一致している。

ACS/ASCCP/ASCP ガイドラインは、共同で CA: A Cancer Journal for Clinicians 誌、Journal of Lower Genital Tract Disease 誌、American Journal of Clinical Pathology 誌の 3 月 15 日号に発表された。USPSTF の勧告声明は同日の Annals of Internal Medicine 誌に掲載された。

子宮頸癌のイニシエーション (開始) および進行における持続発癌性のヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の役割に対する理解の深まりと、子宮頸癌検診での HPV DNA 検査の実績評価に関する多数の研究結果により、子宮頸癌の検診ガイドラインを再評価する機運が高まった。

「これらの勧告は、女性が検診の恩恵を受ける一方で、その有害性を最小にするためのものです」と、NCI 癌予防部門の乳癌・婦人科癌研究グループで、ACS/ASCCP/ASCP の検診ガイドライン作成に携わった Dr. Diane Solomon 氏は話した。「検診の頻度は減りますが、より賢明な検診を実施するのです」。

この検診ガイドラインが適用されるのは、子宮頸部を有し、免疫機能の低下がなく、胎児期にジエチルステルベトロール (DES) といったリスクを高める薬剤に曝露していない女性である。推奨される検診の間隔は、検査結果が正常であった女性に適用される。検査結果が異常であった女性はより頻繁に検診を受ける必要がある。

いつ子宮頸癌検診を行うべきか (年齢と間隔)

両方のガイドラインとも、性交渉の有無にかかわらず、21 歳から検診を開始するよう求めている。これらのガイドライン作成グループは、性的接触で広がるほとんどの HPV 感染症と、21 歳未満で発見される子宮頸部の変化は自然に消退することが多く、癌化しないと結論づけた。

勧告ではまた、検診の間隔を延長することも推奨している。21~65 歳の女性は 3 年毎にパップテスト (子宮頸部の細胞診) を受けるものとし、30~65 歳で HPV DNA 検査とパップテストを実施 (併用検査) する場合は 5 年毎とした。ACS/ASCCP/ASCP は、パップテスト単独よりも併用検査の方が好ましいとする一方、USPSTF は NCI 研究者との共同で実施した Kaiser Permanente Northern California での併用検査プログラムに登録した女性の調査を含め、近年発表されたデータをもとに、併用検査も容認する立場をとっている。(「HPV 検査とパップテストを併用すれば、子宮頸癌検診の間隔を延長できる」参照)

ACS/ASCCP/ASCP のガイドラインはまた、HPV DNA 検査結果が陽性でパップテストが正常であった場合、または HPV DNA 検査結果が陰性でパップテストが基準値から若干外れている場合の経過観察に関する勧告も含んでいる。

これまでパップテストは毎年実施でしたが、今では毎年のパップテストが必要ないことや、毎年検診することは癌化しない病変に対して治療による害をもたらすかもしれないことがわかりました。

— Dr. Debbie Saslow氏

「これは女性にとって良いニュースです」と、USPSTF の会長でベイラー医科大学の小児科教授である Dr. Virginia Moyer 氏は発表資料の中で述べている。「エビデンスは、子宮頸癌による死亡を防ぐためにパップテストを毎年行う必要はないことを示しています。（パップテストによる）3 年毎の検診で、毎年の検診と同じ数の女性を救うことができ、しかもコルポスコピー（膣鏡診）の回数は半減し、偽陽性の検診結果も減ります」。

「これまでパップテストは毎年実施でしたが、今ではパップテストが毎年必要ないことや、毎年実施すると癌化しない病変に対して治療による害を与えるかもしれないことがわかりました」と、ACS/ASCCP/ASCP ガイドラインの筆頭著者であり、ACS の乳癌・婦人科癌部長である Dr. Debbie Saslow 氏は声明文で述べた。「HPV DNA 検査の追加により、検診頻度をさらに減らすことが可能です。両方の検査結果が陰性であれば、癌および前癌状態になるリスクは非常に低いからです」。

子宮頸癌検診を行うべきでないのはどのような場合か

新たなガイドラインによれば、子宮摘出手術を受け、すでに子宮頸部を有しない女性は子宮頸癌検診を受けるべきではない。同様に 65 歳を超えた女性についても、過去 10 年以内のパップテストが 3 回連続して陰性、あるいは併用検査で 2 回連続して陰性で、かつ最後に受けた検査が 5 年以内の場合は、検診を受けるべきではない。しかしながら、子宮頸部の前癌病変や子宮頸癌の診断を受けた履歴がある場合は、65 歳を超える年齢になったとしても、少なくとも 20 年間は医師の推奨に従って検診を続けるよう新たなガイドラインは勧告している。

さらに同ガイドラインは、HPV DNA 検査の単独使用については対象者の年齢にかかわらず反対し、また 30 歳未満の女性に対する併用検査の実施にも反対している。これは、HPV は若い女性にはごく普通に見られるが、大部分の HPV 感染症は一過性のものであるため、「HPV 検査は 30 歳から主要な検診手法になります。その年齢になると HPV 感染者が減り、HPV の陽性結果が何か臨床的な潜在リスクが高まっていることを示します」と、Solomon 氏は述べた。

子宮頸癌や前癌状態の診断を受けた人、免疫機能の低下を含め子宮頸癌のリスクが高い人、生まれる前に DES の曝露を受けた人は、より集中した検診や他の検診が必要となる場合もある。

子宮頸癌検診の今後の見通し

婦人科医や家庭医が新たなガイドラインに従うかどうかは不明であり、今後の研究の対象になりそうである。「教育を重視する必要があります」と、Solomon 氏は言う。「これらの勧告の合理性と科学的根拠を理解するにつれ、臨床医も勧告を受け入れて実施するようになるでしょうが、時間がかかるでしょう」。

「何十年も前に臨床医と女性達の頭の中に、年 1 回のパップテストの必要性を植え付けるのに成功しました。あまりにうまくいきすぎて、人々をその過去から引き離すのが難しくなっています」と、Solomon 氏は続けた。「安全な範囲内の最長の検診間隔で、検診の感度が最大になるように子宮頸癌検診を実施するのが最善です。これにより、女性の安全性を確保し、かつ検診のやりすぎによる『ノイズ』を減らすことができます。実際には臨床的な意味がないのに、精密検査が必要になると、不安と不必要な追加検査の原因になります」。

しかしながら、両方のガイドラインの著者は、子宮頸癌検診を受けていないか、めったに検診を受けない女性達の検診機会を増やすことのみが、子宮頸癌とそれによる死亡を減らすことになることと強調した。

— Jennifer Crawford

癌研究ハイライト

◆喫煙率の低下は肺癌死亡率低下に予想以上に寄与する

NCI が資金提供を行った研究により、喫煙率の低下はこれまで考えられていた以上に肺癌による死亡率低下に寄与しており、喫煙者がさらに減少していればより多くの死亡を回避できたことがわかった。NCI の癌介入・調査モデルネットワーク (CISNET) の研究者らによる本研究では、コンピュータモデルを用い、米国における喫煙率の低下が肺癌による死亡率に及ぼす影響の定量化を行った。研究結果は 3 月 14 日付の Journal of the National Cancer Institute 誌に発表された。

研究者らは、3 つのシナリオを作成した。1 つは実際の喫煙行動に基づいたシナリオ、もう 1 つは 1964 年に発表された公衆衛生局長官による喫煙と健康に関する最初の報告を受けてすべての喫煙者が禁煙するというシナリオ、3 つ目は報告の発表前と同じ高い喫煙率のままというシナリオ（禁煙政策がまったく実施されないとどうなるかを示すもの）である。

喫煙率の実質的な低下により、1975 年から 2000 年までに平均して 795,000 人の肺癌患者がその命を救われたと推測された（本計算結果は他の癌種または喫煙関連疾患による死亡は含まない）。1964 年の長官報告の翌年である 1965 年の間にすべての喫煙者が禁煙したとすると、同期間に 250 万人、すなわち現在のシカゴの人口よりわずかに少ないほどの人数が、肺癌による死亡を回避できたであろう。

推測された死亡率の低下は、それまでの研究で予測されていたものよりもずっと大幅なものであった。これまでの研究に比べ、「（われわれの研究は）ずっと詳細な解析であった」と、共著者であるフレッド・ハッチンソンがん研究センターの Dr. Suresh Moolgavkari 氏は説明した。「われわれは全米国人について、喫煙歴とそれに関連する肺癌リスクについて根本的に再検討を行った」。

アメリカ癌協会 (ACS) の Dr. Thomas Glynn 氏は付随論評において、CISNET 研究は「さらに広範囲にわたって公衆衛生に関する今後の分析の模範となるべきである」と述べた。結果は、「『そうになっていたかもしれない』シナリオがあったことを考えると、もどかしいものであるが、もっと重要なのは、米国における今後のタバコ管理についての明確な見解を与えているという点である」と続けた。

研究から得られた知見より、「最初の長官報告から大きな進展を遂げ、喫煙率の低下にも大きく貢献してきたことが示されている」と、共著者である NCI の癌制御・人口学部門の Dr. Eric “Rocky” Feuer 氏は述べた。「しかしながら、まだ先は長く、気を緩めてはいけない」。

◆膵臓癌の治療耐性にひそむメカニズムが発見された

化学療法が膵臓癌細胞に及ぼす作用を阻害する物理的メカニズムおよびそのメカニズムに拮抗する方法について、フレッド・ハッチンソンがん研究センターの Dr. Sunil Hingorani 氏らは、研究結果を 3 月 19 日付の Cancer Cell 誌で発表した。

膵臓癌で最もよくみられる膵臓腺癌は、化学療法および放射線治療に耐性を示すことで知られており、その結果として 5 年全相対生存率は 5%未満である。遺伝的にヒトの膵臓腺癌と同等の腫瘍を有するマウスを用いた実験により、研究者らは腫瘍の増殖に伴いマトリクス（間質）が分厚くなり、

それが腫瘍細胞の周囲を取り囲むことを明らかにした。

マトリクスは腫瘍に対し非常に大きな圧力を与える。その圧力は通常の血管内圧をはるかに超えるほどのものであり、腫瘍の血管の圧迫閉塞を引き起こす。この閉塞が、血流中の化学療法剤が腫瘍細胞に到達するのを阻害する。

Hingorani 氏らは、こうした高圧となったマトリクスの大部分を形成するヒアルロン酸という物質を発見した。ヒアルロン酸を分解する酵素である PEGPH20 をマウスに投与すると、腫瘍内の圧力

は通常に戻り、血管も通常の形状および機能を取り戻した。

さらに PEGPH20+化学療法剤**ゲムシタビン**を併用投与したところ、1 サイクルの投与のみで脾臓に存在する腫瘍の 83%が縮小し、3 サイクル終了後には全腫瘍で縮小が認められた。同様の反応は転移性腫瘍でもみられた。この併用療法を受けたマウスの生存期間は、PEGPH20+プラセボを投与されたマウスに比べほぼ 2 倍に延長した。

「ゲムシタビンは、腫瘍床にうまく入り込めば、この疾患に対し実に有効な薬剤となるだろう」と著者らは述べた。転移性脾臓癌患者を対象とした PEGPH20 およびゲムシタビンの併用を検討する早期臨床試験が**現在実施されている**。

◆ 癌のプロファイリングの拡大により急性骨髄性白血病についての手掛かりが得られる

大規模臨床試験データのレトロスペクティブ解析によると、急性骨髄性白血病（AML）患者の癌細胞を 1 パネル 18 種類の遺伝子変異について検査することで、医師が個々の患者の再発リスクを予測する手助けとなり得ることが示された。この癌のプロファイリングとも呼ばれるアプローチにより、どの患者が特定の治療の恩恵を最も得ることが出来るのかについて、情報を得ることが可能となるかもしれない。この研究**結果**は 3 月 14 日付 New England Journal of Medicine 誌に発表された。

医師は、AML の診断および再発リスクに準じた患者の分類に様々な手法を用いる。これまでは、一部の患者で、AML に関連する 3 種類の遺伝子変異を用いて癌のプロファイリングが行われてきた。しかし、より多くの遺伝子の解析が、予後良好、中間、不良といったより正確なサブグループに患者を分類するのに有用なことが、この新たな研究により示唆された。

この結論を得るために、スローンケタリング記念がんセンターの Dr. Ross Levine 氏らは、米国東部腫瘍学共同研究グループ（ECOG）が率いた試験で **2009 年に論文発表された**大規模臨床試験に参加した約 400 人の保存検体を用いてプロファイリングを行った。その後、同試験の別の 104 人でその結果を検証した。

患者の 97%において、少なくとも 1 つの癌関連遺伝子の変異が認められた。研究者らは、特定の変異が同時に発現する傾向があり、そのことが AML で活性化している経路についての手掛かりを示していると述べた。さらに、より多くの遺伝子を検討するこの遺伝子パネルは、臨床の場で現在使用されているこれまでの遺伝子パネルよりも質の高い予後情報をもたらした。

「新たに発見された変異を用いることで、リスクプロファイルが良好あるいは不良であるといった患者の分類が大幅に改善された」と Levine 氏は語った。

癌のプロファイリングにより、治療の決定についての情報も得られる可能性がある」と、同氏は述べた。ECOG 試験の結果では、50 歳未満の AML 患者において、治療初期に高用量**ダウノルビシン**を用いる化学療法により効果が得られる可能性が示された。一方、新たな解析では、患者のタイプにより効果に差があることが示された。

具体的に述べると、癌細胞に DNMT3A または NPM1 の遺伝子変異、あるいは MLL 遺伝子転座が認められた患者においては、高用量ダウノルビシンの化学療法により生存率が改善されたが、これらの遺伝子に変化がない癌患者では改善が認められなかった。著者らは、これらの所見には裏づけが必要であると言及した。

今後の研究では、AML の原因となる付加的遺伝子異常およびエピジェネティックな変化（DNA 配列以外の変化に起因する遺伝子機能の変化）をさらに特定することが求められている。「今後の課題は、それぞれの遺伝子変化を独立した変動要因と考えるのではなく、新たな遺伝子変化により、その他の既知の変異も合わせて予後モデルが改良され、治療の選択について情報が得られるようになるのかを検討することである」と Levine 氏は語った。

「この新たな研究によって、終了している臨床試験の DNA 検体およびデータの解析から何を学べるのが示された。Levine 氏は基本的に、冷凍庫から検体を取り出し、AML に関する新たな疑問の解明にそれらを使用しただけであった」と、付随**論説**の著者でシカゴ大学医療センターの Dr. Lucy Godley 氏は述べた。

◆ 前立腺癌検診に関するヨーロッパでの試験データで、依然リスク低下がみられた

前立腺特異抗原（PSA）検査を用いた検診により前立腺癌による死亡率が減少することが、ヨーロッパにおける大規模な臨床試験で、11年の追跡調査後も引き続き示された。この結果はヨーロッパにおける前立腺癌検診に関するランダム化試験（European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer : ERSPC）によるもので、定期的に PSA 検査を受けていた男性は、そうでない男性に比べ前立腺癌による死亡率が 21%低いことが示された。これは 9 年の追跡調査後に報告されたものと同等のリスク減少である。

これまでの試験結果と同様、PSA 検査には重大な有害性もあると、エラスムス大学医療センターの Dr.Fritz Schröder 氏は 3 月 15 日付の New England Journal of Medicine 誌で報告している。PSA 検査に基づいた診断の半数は、過剰診断、すなわち、生命を脅かす可能性がないと思われる前立腺癌であったという。

以上のことから、研究者らは、1 例の前立腺癌による死亡を防ぐために 1,055 人の男性が PSA 検査を受け、37 例の癌が発見される必要があると考えた。

8 カ国で約 182,000 人が参加した ERSPC 試験は、過去最大規模の前立腺癌に対する PSA 検査に関するランダム化試験である。今年初めには、2 番目に大規模である NCI 出資の 77,000 人を対象とした米国の前立腺癌・肺癌・大腸癌・卵巣癌スクリーニング試験（U.S. Prostate, Lung,

Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial : PLCO）で、13 年間追跡した結果が発表された。PLCO 試験では、毎年の PSA 検査により前立腺癌死亡リスクの低下は認められなかった。また、PSA 検査による過剰診断もかなりの割合で見られたものの ERSPC 試験における割合よりは低かった。

付随論説においてトロント大学の Dr. Anthony Miller 氏は、相反する結果は試験間で多数の根本的な相違点があるためだと述べた。2 つの試験はカットオフポイントとして異なる PSA スコアを用いており、参加者の検査間隔も異なっていた。PLCO 試験ではかなりの「コンタミネーション（汚染）」もあった。すなわち、PLCO 試験における対照群の男性の半数以上が、試験外で PSA 検査を受けていた。また、ERSPC 試験では PSA 検査を受けた参加者と対照群が受けた前立腺癌治療に相違があった可能性も指摘した。

「われわれは未だ満足できない状況にある。多くの医療従事者が、前立腺癌の PSA 検査を行わないようすすめるのに十分なデータがないと考えるだろう」と Miller 氏は述べている。PLCO 試験のほうが米国の臨床現場に当てはまるため、（米国では）前立腺癌リスクが低いと考えられる男性の PSA 検査の中止を推奨する米国予防作業部会の勧告声明案に従うことが「望ましい」と同氏は述べた。

その他のジャーナル記事: 急性リンパ芽球性白血病の小児および青年患者における生存期間の改善

米国小児腫瘍学グループ(COG)の率いる臨床試験に参加し急性リンパ芽球性白血病(ALL)の治療を受けた小児および青年患者 21,000 人のデータの解析により、5 年生存率が、1990~1994 年の 83.7%から 2000~2005 年の 90.4%に上昇したことが示された。生存率の上昇は、年齢、性別、人種または民族性、あるいは ALL のサブタイプに関わらず、1 歳を超える全小児で認められた。しかしながら、死亡の相対リスクはサブグループ間で異なっており、例として、低年齢の小児の方が青年よりも良好な結果を示した。これまでの解析で最多の小児 ALL 患者を含む研究の結果は、3 月 12 日付 Journal of Clinical Oncology 誌電子版にて発表された。著者らは、「(本研究において示された)生存率が改善された主な原因は、再発リスクの低下によるものと考えられる」と述べた。既存の化学療法を用いた治療法の改善により、小児 ALL 患者の生存率が 1960 年以降著しく上昇した。今後の生存率の改善は、1 歳未満の乳児を含む治療が困難な小児白血病の治療薬となる新薬の開発に大いに依存する」と、筆頭著者であるコロラド大学の Dr. Stephen Hunger 氏は述べた。

スポットライト

■白血病における癌細胞進化の遺伝子解析

先に骨髓異形成症候群と診断された患者に生じる急性骨髓性白血病（AML）の根底にある遺伝子変異をひもとく新たなヒントが、全ゲノム解析により明らかになった。骨髓異形成症候群は、骨髓が十分な量の正常細胞を産生しなくなるときに発生し、一部の症例はいわゆる二次性 AML へ進行する。

二次性 AML へ進行させる遺伝子変異を特定するため、セントルイスのワシントン大学医学部の研究者らは、骨髓異形成症候群から AML へ進行した患者 7 人の異常細胞（骨髓から採取）および正常細胞（皮膚生検で採取）の全ゲノム解析を行った。いずれの患者も、診断名が骨髓異形成症候群であった頃と、後に二次性 AML と診断された時に、検体を採取されている。

各サンプルにおける遺伝子変異を比較することで、癌細胞の遺伝的進化を経時的にとらえることができた。また、最初に癌となった細胞群、いわゆる founding clone（創始クローン）も特定できた。その後新たな細胞群、すなわち daughter clone（娘クローン）が出現してくることも観察された。

本知見は 3 月 14 日付 New England Journal of Medicine 誌電子版に掲載され、二次性 AML は骨髓異形成期に存在した遺伝子変異を伴う骨髓細胞由来であることを示唆する。



Dr. Timothy Graubert 氏（左）と Dr. Matthew Walter 氏は骨髓異形成症候群患者 7 人（後に白血病で死亡）の癌細胞の進化を解析した。

「これらの疾患は複数のクローンで構成され、各クローン間に関連があります」と本研究の統括著者である Dr. Timothy Graubert 氏は話している。

「いずれの症例でも founding clone の娘細胞群は、最初に癌化した細胞群の持つ遺伝子変異を受け継いでいました」。

治療上の意味

二次性 AML へ進行させることが疑われる遺伝子変異は常に骨髓異形成症候群の細胞群に由来するという今回の知見から、初期の遺伝子変異を標的とすることが、変異細胞の進化を防ぐ最も効果的な方法ではないかと研究者は予測している。進化後の癌細胞にのみ存在する遺伝子変異を標的とした薬剤では、その効果は進化後の癌にしか及ばない可能性があるかと研究者らは指摘した。

最適な標的を発見するため「ある特定の変異が癌の初期からあったものか、後に生じたものであるかを決定する必要があります」と Graubert 氏は説明した。

研究者がこれらの患者の癌細胞で同定した 11 個の遺伝子変異は、後に他の AML 患者でも検出された。すなわち、これらの遺伝子変異が二次性 AML（の発症）に関与することが示唆された。このうち 4 つの変異は、骨髓異形成症候群、白血病のいずれとの関係も今まで示されていなかった。

DNA 配列解析に加え、研究者は遺伝子コピー数の変化および遺伝子発現パターンも解析した。個々の癌細胞は何百もの遺伝子変異を有していたが、AML への進行に関連する変異はその数%にすぎないだろうと研究者は予測している。

しかしながら、付加的な遺伝子変異は、経時的なクローン進化を追跡するのに必要な検出力を有していた。

「詳細な解析により遺伝子変異の存在が確認でき、遺伝子変異した細胞がサンプル中にどれくらいあるかの予想ができました」と Graubert 氏は述べた。「（癌の）不均一性を説明し、クローン進化モデルの全体像を構築できるかもしれません」。

タンパク質のプロファイリング

腫瘍内のタンパク質は遺伝子変異と同様に多様である。患者腫瘍サンプルを用いた最近の臨床研究では、「異なる患者のサンプルのみならず、同一腫瘍内の別サンプルでさえも、タンパク質発現の不均一性は驚くほど多い」ことがわかっている。「この事実はすなわち、1人の患者腫瘍に複数の遺伝子変異が存在する可能性があり、この不均一性はタンパク質レベルでも同様である、ということです」と共同研究者でマサチューセッツ総合病院の Dr. Cesar Castro 氏は述べた。Castro 氏のチームは、癌をすばやく診断するために開発された技術で細胞のプロファイリングを行った。

Castro 氏はまた、癌細胞の不均一性を理解するため、侵襲性を最小限に抑え何度も採取可能なサンプル採取法や、サンプルから最大限の情報を引き出す方法が求められる、と述べた。

癌のモデル

本研究では、実験的に確認することが難しかった癌発生のモデルを支持するエビデンスが得られた、とシカゴ大学医療センターの Dr. Lucy Godley 氏は付随する論説で指摘した。

同モデルでは、癌とは、たった1個の変異細胞から始まった後天的な遺伝子変異やエピジェネティック変化が蓄積して病勢が進行したものと説明される。この過程が進むと、細胞の「サブクローン」が新たに化学療法への耐性や転移能力などの有利な性質を獲得する。

この理論は何年も前からある、と Godley 氏はインタビューで述べた。「ですが、新しい技術によって以前には質問のしようがなかった質問を投げかけることができます。この手のゲノム研究の醍醐味はそこにあります」。

英国癌研究基金ロンドン研究所の Dr. Charles Swanton 氏が中心となって進めた最近の別の遺伝子解析研究では、同一の腎臓腫瘍の異なる部分において遺伝子のばらつきが示された。同研究では全ゲノム解析でなく、タンパク質をコードする部分（エクソーム）の解析を行った。

「癌は不均一な場合もあることがわかっており、腫瘍の異なる部位間や白血病の異なる癌細胞間には癌進化上の関連が存在すると思われます」。ワシントン大学ゲノム研究所理事で今回の AML 研究の共著者である Dr. Elaine Mardis 氏はこう話している。

腫瘍の不均一性に関する今回の知見は、過去の乳癌研究の結果と一致していると Mardis 氏は指摘する。例として、Mardis 氏らのグループが同一患者から採取した DNA サンプル 4 本を解析した研究や、別グループが同一患者で採取時期が 9 年離れたサンプルの比較を行った研究がある。同様に、Mardis 氏らの最近の報告では、原発性の（二次性ではない）AML 患者が化学療法終了後に再発した場合、再発したクローンは最初の診断時に存在したクローンに由来するものであったという。

未来の可能性

Graubert 氏らが研究でも言及しているように、個々の癌細胞のゲノムを解析することで遺伝子の複雑さが明らかになるであろう。遺伝子解析はまだ成熟には遠い技術であるが、最近のパイロット研究でいかに力を発揮するかが示唆されている。

BGI（元・北京ゲノム研究所）の研究者らは、腎臓癌のアジア系男性から提供を受けた細胞 25 個のエクソームを解析した。その結果、この男性には西欧人集団で腎臓癌と大きな関連があるとされる遺伝子に変異がなかったことなどがわかった。

新しい技術によって以前には質問のしようがなかった質問を投げかけることができます。この手のゲノム研究の醍醐味はそこにあります。

-Dr. Lucy Godley

同研究は Cell 誌に掲載され、興味深い知見が得られているが、細胞 1 個の遺伝子解析結果だけでは臨床研究に結びつかない、と共著者で NCI 癌研究センターの Dr. Michael Dean 氏は指摘した。

Dean 氏はさらに、「少なくとも一部の癌においては、治療法を決定する判断材料となるような全体像を把握するために、複数のサンプルと複数の遺伝子解析法を用いることが必要であるのは明らかです」と述べた。

Mardis 氏もこれに同意している。「これらの遺伝子解析研究はいろいろな方法で（癌に）アプローチできるようになってきているので非常にわくわくします」。

- Edward Winstead

その他の記事タイトルと要約（原文）

◆ 研究者に聴く【原文】

「Dr. Thomas Smith 氏との対話：癌患者に対する緩和ケアの役割の増大について」

米国臨床腫瘍学会（ASCO）は最近、転移性癌患者や癌の症状が重い患者に対して緩和ケアを早期に癌治療に組み入れることを提唱する意見書をリリースした。これは、進行性癌患者を対象にした臨床試験で、緩和ケアを治療に組み入れた場合に QOL の向上だけでなく、生存期間の延長が認められる結果が得られたことなどが根拠となっている。癌専門医は従来、緩和ケアグループとの協力関係があまりなかったが、今後は治療へのホスピスの早期参加が重要と Dr. Thomas Smith 氏は語る。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032012/page4>

◆ 特別レポート【原文】

「青少年の喫煙に深刻な懸念、公衆衛生局長官からの報告」

今回の報告書「青少年および若年成人の喫煙防止」では、青少年の喫煙率低下に大きな鈍化が見られること、無煙タバコの使用者の増加などに警鐘を鳴らす。報告書によると、この傾向は若年層をターゲットとするタバコ産業のマーケティング戦略が大きく寄与しているという。報告書では、若年層の喫煙行動の包括的な解析も実施している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032012/page5>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「進行性肝癌患者に対する全身療法を組み合わせ」

局所進行性または転移性肝細胞癌患者に対し、塩酸ドキシソルピシン投与にソラフェニブトシレートを用いる場合と併用しない場合とを比較するランダム化第 III 相試験（CALGB-80802）

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032012/page7>

◆ CDC（疾病対策予防センター）報告【原文】

「喫煙率低下を推進するための政府の禁煙キャンペーン」

現在の米国の喫煙率は約 20%。一時は急速に低下した喫煙率であるが、ここ 10 年は横ばいとなっている。CDC は、喫煙で人生が変わってしまった人々が登場するインパクトのある広告を開始した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032012/page8>

◆ その他の情報【原文】

「NCI と中国医学科学院、癌研究に関する主旨書に署名」

「NCI の臨床試験に関する諮問委員会、2012 年の最初の会合を開催」

「米国癌学会（AACR）の年次総会スケジュール掲載（3月31日～4月4日）」

「補完代替医療に関する年次レポートおよび新着情報がオンラインで公開」

レポートには、運動と癌予防、前立腺癌の拡散を防止するクルクミンの役割の研究などのプロジェクトが掲載されている。また、PDQ（Physician Data Query）では柑橘類ペクチン、大豆、ザクロに関する情報が更新された。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032012/page9>

『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 2012 年 3 月 20 日号

監修者名(記事順): 斎藤 博 (消化器内科・検診/国立がんセンター がん予防・検診研究センター)

廣田 裕 (呼吸器外科/とみます外科プライマリーケアクリニック)

東 光久 (血液癌・腫瘍内科領域担当/天理よろづ相談所病院・総合内科)

吉原 哲 (血液内科・造血幹細胞移植/兵庫医科大学病院)

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イツ