



NCI キャンサーブレティン2012年8月7日号 (Volume 9 / Number 16) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for August 7, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080712>

■特集記事

「新たなアプローチで得られた癌幹細胞の根拠」

■癌研究ハイライト

- ・一部の転移性乳癌患者に対する新たな治療選択肢の提言
- ・検診の推奨改定により、米国の前立腺癌発症率が減少
- ・単回の HPV 検査が 18 年間にわたる子宮頸癌発症リスクを予測
- ・脳腫瘍の融合遺伝子発見で示唆される新たな治療法

■対談

「Dr. Walter Willett 氏への食生活と癌に関するインタビュー」

■各界のトピック

「癌サイバーに科学を:ワークショップが 1 つの節目に到達」

■FDA 情報

「転移性大腸癌の新薬を承認」

「ある種の乳癌治療にエベロリムスを承認」

「進行性多発性骨髄腫にカーフィルゾミブを承認」

■NCI ウェブサイト情報

「放射線に関連する癌リスク評価のための新たなオンラインツール」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

CDC(米国疾病対策センター)報告

その他の情報

■新たなアプローチで得られた癌幹細胞の根拠

遺伝学的ツールを利用して、マウスにおいて腫瘍増殖を促進しているとみられる細胞の亜集団が同定された。3つの独立した研究グループから得られた本知見は、あらゆる種類の腫瘍細胞を生じさせる幹となる自己複製細胞によって一部の腫瘍は維持されているという癌幹細胞の仮説を、新たに支持するものである。研究結果のうち2報は8月1日に *Nature* 誌に掲載され、3報目は同日 *Science* 誌に掲載された。

各研究グループは、異なるマウスモデルを用いて、遺伝学的ツールによって腫瘍細胞を「標識」することで腫瘍細胞の起源を追った。いずれの研究結果においても、少なくともいくつかの腫瘍で、腫瘍の増殖および生存を促進する細胞が、一定集団含まれていることが示唆された。これらは、癌幹細胞とみられ、腫瘍始原細胞 (tumor-initiating cells) とも呼ばれるものである。

「3つの研究は、癌幹細胞の仮説をさらに十分に裏づけるものです」と、これら3つの研究には関与していない癌幹細胞の研究者である Dr. Max Wicha 氏 (ミシガン大学総合がんセンター長) は述べた。「こうした研究は技術的に困難を伴うものですが、非常に素晴らしい成果を挙げたと思います」。

化学療法への抵抗性

Nature 誌に掲載された1つ目の研究では、**テモゾロミド**による化学療法後に脳腫瘍を再発させたとみられる脳腫瘍細胞の小集団を同定した。本薬剤は、投与の初期に増殖している癌細胞を枯渇させることで、腫瘍の増大を減弱させた。しかし、より活性が低い細胞集団、すなわち癌幹細胞集団には有害作用を及ぼさず、その結果、腫瘍は再発した。

「これは、少なくとも1つの固形腫瘍において、癌幹細胞の仮説が健在であることを裏づける明らかで厳密な証拠であると思います」と、代表研究者である Dr. Luis F. Parada 氏 (テキサス大学ダラス・サザンウェスタン医療センター) は述べた。「このタイプの腫瘍メカニズムが、どのくらい他の固形腫瘍に対して当てはまるのかは、時がたてば明らかになるでしょう」。

Nature 誌の2つ目の研究では、皮膚腫瘍の発生を調べるために用いたマウスモデルにおいて、様子の異なる癌細胞集団を同定した。これは癌幹細胞の仮説と一致しており、比較的小数の長寿命腫瘍細胞の集団が、増殖中に最終的に腫瘍の大部分を形成する子孫細胞を生じさせていた。

「元ある場所 (in situ) での腫瘍細胞の運命をたどる新たな手法により、生体内 (in vivo) で腫瘍増殖の源

となる癌幹細胞の存在が証明されました」と、代表研究者である Dr. Cedric Blanpain 氏 (ブリュッセル自由大学) は電子メールに記した。

Science 誌に掲載された3つ目の研究では、マウスの腸の前癌病変における癌幹細胞を裏付ける証拠を発見した。これら3つの研究はともに癌幹細胞の存在を示しているが、マウスでの発見が人間の癌に結びつくかどうかは、まだわかっていない。

この分野の進展

癌幹細胞は、白血病で初めて発見されて以来、脳腫瘍、乳癌、大腸癌などの固形腫瘍において報告されてきた。その存在の証拠は、主に、ごくわずかなヒト腫瘍細胞集団をマウスに移植した際に広範囲に増殖し、新たな腫瘍を形成することができた実験から得られている。

しかし、癌幹細胞以外の要因によっても、移植された特定の細胞からの新たな腫瘍形成について説明することができる、研究者らは議論を続けてきた。マウスで腫瘍が形成されるかどうかは、移植方法や実験で用いられるマウスモデルの種類に左右される可能性もある。

これらの移植実験から癌幹細胞について確かな結論を出すには、あまりにも多くの変数がありすぎると、Parada 氏は述べる。腫瘍細胞を標識するための遺伝学的ツールの出現によって、自然な環境下での潜在的な癌幹細胞について研究する機会が与えられることとなった。

「新たな研究によって、攪乱したヒト腫瘍を動物に移植する場合にのみ癌幹細胞が見られるという考えが否定されるのです」と、Wicha 氏は述べる。「(これらの新たな知見が) この分野を進展させるでしょう」。

研究結果からは、腫瘍の発生においても正常組織の発生で使用されるのと同じ経路が活性化されることも示唆される。「腫瘍増殖の初期に認められる細胞階層は、正常細胞でみられる細胞階層が崩壊したものです」と、Blanpain 氏は説明する。

臨床的意義

癌幹細胞の概念は、治療に影響を及ぼす可能性がある。癌幹細胞がヒト腫瘍に存在するとすれば、長期生存を得るためには癌幹細胞を根絶する必要がある。「癌を治癒させるには、癌幹細胞を同定し、標的にしなくてはならない」ことを新たな研究が示していると、Parada 氏は述べた。

Wicha 氏によれば、既に数十件の臨床試験において、患者内の幹細胞様特性をもつ細胞を標的としたアプローチが検討されている。ただ、新たな知見が明らかになったとはいえ、今のところ癌幹細胞についての議論は終わりそうにない。しかし、Wicha 氏が言うように、これは必ずしも問題ではない。

「議論がなされるのは健全なことで、癌幹細胞に関する疑問も科学にとって良いことです」と同氏は述べ、こう付け加えた。「この分野には、常に議論が付きまとうでしょう」。

Parada 氏が主導した研究は、一部米国国立衛生研究所からの資金提供を受けた(R01 CA131313)。

— Edward R. Winstead

参考文献:「[発展途上にある癌幹細胞の科学](#)」、「[癌幹細胞モデルの微調整と検証](#)」

【画像キャプション訳】

BRCA1 の変異を伴う乳癌組織。幹細胞は赤、エストロゲン受容体は茶色で示されている。左側の拡張した幹細胞集団では、右側の正常小葉に比べて、エストロゲン受容体の発現が減少していることを示している。(写真提供:ミシガン大学総合がんセンター) [\[画像原文参照\]](#)

癌研究ハイライト

一部の転移性乳癌患者に対する新しい治療選択肢の提言

転移性乳癌患者の一部に対し、癌の増殖を刺激するエストロゲンの働きを異なる方法で阻害する 2 剤を併用することで、病状進行を遅らせ生存延長につながるかもしれないことが第 3 相臨床試験の結果で示された。この **結果** は、*New England Journal of Medicine* 誌 8 月 2 日号に掲載された。

しかし複数の乳癌専門医は、この試験結果は、現在の治療法を変えるのに十分ではなく、確認が必要であると注意を促した。

本試験で、アロマターゼ阻害剤の**アナストロゾール**(アリミデックス)と抗エストロゲン剤の**フルベストラント**(フェソロデックス)による併用治療を施行した転移性乳癌患者は、アナストロゾール単剤治療の患者より無増悪生存期間も全生存期間も良い結果であった。両剤ともすでに転移性乳癌の治療薬として承認されている。

NCI が資金提供し、かつて米国南西部がん臨床試験グループと呼ばれていた SWOG が主体となって実施した本試験に、およそ 700 人の乳癌患者が参加した。試験の全参加者は、閉経後のホルモン受容体陽性転移性乳癌患者で、転移癌の治療は受けていなかった。併用群の患者には、初回投与時にフルベストラントの標準量である 500mg を投与し、その後は 250mg を投与した。アナストロゾール単剤群の患者の約 40%は、乳癌が進行を始めた後に低用量のフルベストラントの治療を始めた。

この試験の主要評価項目である無増悪期間中央値は、併用群は 15 カ月であったのに対して、アナストロゾー

ール単剤群は 13.5 カ月であった。また、全生存期間は併用群では 47.7 カ月であったのに対して、アナストロゾール単剤群は 41.3 カ月であった。

毒性作用は比較的弱く、両群に著しい差はなかった。それでもなお、アナストロゾール単剤群の 42 人と併用群の 51 人に、筋骨格痛、インフルエンザ様症状、呼吸困難といった重症の毒性作用が認められた。

しかしこの結果は説得力のあるものである、と試験責任医師であるカリフォルニア大学アーバイン校の Dr. Rita Mehta 氏はインタビューで述べた。「フルベストラントとアナストロゾールの併用は、この試験に適格となるような患者の標準療法となるべきである」。

しかし NCI 腫瘍内科の Dr. Jung-Min Lee 氏は、全生存期間は本試験の副次的評価項目であったと強調し、この併用療法が臨床の場で実施される前に解決すべき複数の問題があると述べた。「まず、この併用療法により最も恩恵を得られる患者層を明確にする必要がある」と述べ、「次に、全生存期間の改善を確認するためにさらに多くのデータが必要である」と続けた。

本結果は、同様の**国際的試験**である FACT 試験の結果と矛盾する。FACT 試験は、アナストロゾール+フルベストラント併用群とアナストロゾール単剤群の間で全生存期間に相違はないという結果を示していた。両試験には、おそらく矛盾する結果を説明できる複数の大きな違いがあったと、Mehta 氏は述べた。

FACT 試験は本試験より小規模で、タモキシフェンによる治療歴がある患者の参加が多く(70%、今回の試験は 40%)、初期段階の化学療法を 12 カ月以内に終了し、かつ再発患者に限定していた。試験参加者層におけるこれらの相違が「相対的にホルモン抵抗性乳癌患者の試験参加を増やしたのであろう」と述べた。

本研究は、以下の国立衛生研究所の補助金助成を受けた (CA32102, CA38926, CA35431, CA35281, CA20319, CA04919, CA67575, CA58861, CA37981, CA46368, CA86780, CA46282, CA63848, CA12644, CA27057, CA95860, CA35119, CA46441, CA11083,

CA45450, CA35178, CA13612, CA58882, CA45377, CA45807, CA58723, C14028, CA128567, CA22433, CA52654, CA45560, CA35261, CA073590, CA45808, CA35192, CA42777, CA16385, CA35176, CA63845, CA35128, CA35090, CA63844, CA76447, CA58416, CA63850, CA76462, CA35262, CA77202, CCSRI155469)

◆検診の推奨改定により、米国の前立腺癌発症率が減少

独立作業部会が前立腺特異抗原 (PSA) 検査による 75 歳以上の男性を対象とした前立腺癌検診を推奨しないこととした直後に発表された新しい分析では、この集団における早期前立腺癌発症率は以前に示された値より低かった。従って、勧告の改訂により高齢男性の前立腺癌検診実施率は減少することが予想される。

米国予防医療作業部会 (USPSTF) は医学文献を系統的に検討し、2008 年 8 月に勧告を発表した。

「このようなタイプの勧告が診療現場に影響をもたらすかということについては多くの疑念があるが、少なくともこれまでは多少の“影響”はあったようだ」とこの研究の著者であるエモリー大学の Dr. David Howard 氏はオンライン上に掲載されたインタビューで述べている。

7 月 23 日付 *Archives of Internal Medicine* 誌に掲載された Howard 氏の分析には、NCI による癌登録 (Surveillance, Epidemiology, and End Results) から 25 万 4000 人の前立腺癌患者のデータが用いられた。

Howard 氏は、75 歳以上の男性における検診実施率が減少すれば、進行前立腺癌の発症率および若年男性における早期前立腺癌の発症率に比較して、主に PSA 検診で発見される早期前立腺癌発症率も減少するだろうとの仮説を立てた。「そして、この仮説どおりになった」と同氏はオンライン上のインタビューで述べた。

2007~2009 年の間に、75 歳以上の男性における早期および進行前立腺癌の発症率はそれぞれ

25.4%および 14.3%減少した。一方、同期間の早期前立腺癌発症率は、65~74 歳男性で 15.2%、30~64 歳男性で 11%減少した。

Howard 氏の結論は、75 歳以上の男性での自己申告による PSA 検診実施率は 2005~2010 年の間に変化していないという以前の報告とは異なるものである。この不一致の要因はいくつかあり、たとえば、「患者は PSA 検査を受けたことを常に正確に報告するとは限らない」などといったことがあると同氏は電子メールで説明した。高齢男性患者の検診を、担当医師が患者と相談することなく中止してしまうこともあるという。

徐々に、検診勧告の改訂に対する医師らの反応が明確になってくるだろう。「Howard 氏のデータは興味深く、意義のあるものだ」と、以前の研究の上席著者であるシカゴ大学の Dr. Scott Eggener 氏はコメントした。「自己申告によるデータであろうが集団ベースのデータであろうが、いずれにせよ多数の情報源を用いて再確認することが重要である」。

発表に向け現在査読を受けている研究において Howard 氏は、患者の自己申告よりも信頼できるものとしてメディケアの請求を直接用いた PSA 検査実施率の調査も行った。この研究結果はまもなく発表される予定である。

詳細については「米国予防医療作業部会が PSA 検診反対を勧告」を参照のこと。

◆ 単回の HPV 検査が 18 年間にわたる子宮頸癌発症リスクを予測

2 万人以上の女性グループにおいて、ヒトパピローマウイルス(HPV)DNA 検査は、18 年間におよぶ追跡調査期間中の子宮頸癌発症リスクをパップテスト(子宮頸部細胞診)より正確に予測した。2 年以内に高グレードの子宮頸部前癌病変または子宮頸部扁平上皮癌を発症する可能性が高い女性を特定することは、HPV 検査でもパップテストでも可能であったが、最長で 18 年後の発症リスクを予測できるのは HPV 検査のみであった。

米国臨床病理学会の Dr. Philip Castle 氏は、この研究結果を *Journal of Clinical Oncology* 誌 7 月 30 日号に掲載した。

NCI 癌疫学・遺伝学部門(DCEG)の研究者を含む著者らは、NCI によって始められた試験のデータと 1989~1990 年にポートランド(オレゴン州)で定期的にパップテストを行ったカイザーパーマネンテの女性データを用いた。本試験開始時に集めたサンプルは、パップテストと HPV 検査で使用した。

このグループによって最近発表された報告でも、HPV 検査は 18 年間の発症リスクを予測できることを示唆していたが、それらの結果は、研究の場で用いられている HPV 検査に基づいたものであった。今回の新たな結果は、現行の臨床診察で用いられている HPV 検査に基づいたものである。

研究者らは、パップテストより HPV 検査の方が、子宮頸癌発症リスクをより正確に階層化することを明らかにした。18 年間の追跡調査期間に、199 人の女性が子宮頸部上皮内腫瘍グレード 3 つまり子宮頸癌(CIN 3+)と診断された。パップテストで異常があった女性(65 人)より、HPV 検査陽性であった女性(112 人)の方が多く発症した。

反対に、試験開始時の HPV 検査が陰性であった女性は、同じく試験開始時のパップテストが正常であつ

た女性より、追跡期間中に CIN 3+になった人数は少なかった(87 人対 134 人)。

現在の検診ガイドラインは、35~65 歳のほとんどの女性に対して、5 年毎にパップテストと共に高リスクタイプの HPV 検査を行うことを推奨している。

本研究の上席著者である DCEG の Dr. Sholom Wacholder 氏は、この結果は、30 歳以上の女性で HPV 検査もパップテストも陰性の場合、3 年後と 5 年後に前癌状態または癌になるリスクは非常に低く、ガイドラインと一致していると述べた。

HPV 検査とパップテストが共に陰性である 30 歳以上の女性が前癌状態もしくは癌を発症するリスク

	子宮頸部上皮内腫瘍(CIN) 2+	子宮頸部上皮内腫瘍(CIN) 3+
3 年後のリスク	0.23%	0.08%
5 年後のリスク	0.36%	0.16%

最近の報告書は、新たなガイドラインに従って 5 年毎に HPV 検査とパップテストを行った場合、検診間隔が数年あることを心配する医師もいることを示している。

「HPV 検査は子宮頸癌発症リスクを強力に予測するものである。この研究は、HPV 検査とパップテストの両方が陰性の後は、検診間隔が長くなることを支持する証拠である」と Wacholder 氏は述べた。「単回の HPV 検査で陰性であった女性では、10 年以上におよびリスクが非常に低く、大きな安全性をもたらすものである。」

この研究は、一部 NCI の内部研究プログラムの支援を受けた。

◆ 脳腫瘍の融合遺伝子発見で示唆される新たな治療法

最も死亡率の高い癌のひとつである膠芽腫のうち数%に、ふたつの遺伝子の一部がつながり合わさった変異があることが発見された。さらに、これらの融合遺伝子が作り出す異常なタンパク質は正常細胞を癌細胞へと変化させるが、こうした融合遺伝子の作用が他の癌に対して試験中の 2 つの試験薬により阻止されることも示された。

7 月 26 日付 *Science* 誌に発表されたこれらの研究結果により、膠芽腫患者の一部は新たに発見されたこの融合遺伝子が作り出す融合タンパク質を標的とする薬による治療が有効である可能性が示されている。

コロンビア大学医療センターの Dr. Antonio Iavarone 氏、Dr. Raul Rabadan 氏、Dr. Anna Lasorella 氏が率いるチームは、解析した膠芽腫のうち約 3%に FGFR-TACC 融合遺伝子が存在すること

を発見した。この融合遺伝子は、チロシンキナーゼを活性化し、数種類の癌において腫瘍の成長と生存を促進することが示された。

FGFR-TACC 融合タンパク質は「強力な腫瘍形成促進効果を持っている」と Iavarone 氏は述べ、「この融合タンパク質を脳へ導入すると、正常な脳細胞を癌細胞へと変化させることができる」と説明した。FGFR-TACC 融合タンパク質を健康なマウスに導入すると、8 匹中 7 匹がヒトの膠芽腫に似た悪性脳腫瘍により死亡した。

別の実験では、FGFR-TACC 融合タンパク質が細胞分裂の際に 2 つの娘細胞に染色体を分配するプロセスを阻害することも示されている。これは、染色体数が異常になる異数性という状態をもたらす。異数性は癌の特徴であると Iavarone 氏は述べた。

さらに、この融合タンパク質のキナーゼ活性を阻害する化合物を用いると、異数性が修正され、FGFR-

TACC を含むグリオーマ細胞の成長を阻止できることが発見された。また、これらの化合物は、FGFR-TACC により引き起こされた悪性脳腫瘍を有するマウスで腫瘍の成長を遅らせ、マウスの生存期間を延長した。これらの化合物のうち AZD4547 および BGJ398 の 2 種は、肺癌などの他の癌に対して早期臨床試験で試験中である。

以上の結果から、「このような遺伝子融合を有する腫瘍を標的とするこうした薬剤の臨床試験を行うべきであると確信している」と Iavarone 氏は述べた。同氏および米国とヨーロッパの研究者らは共同研究グループを設立し、こうした試験の実現に向け製薬会社との協議を開始している。

さらなる情報については「[一般的な癌と融合遺伝子との関連性](#)」を参照のこと。

対談

■Dr. Walter Willett 氏への食生活と癌に関するインタビュー

ハーバード公衆衛生大学院栄養学科の学科長である Dr. Walter Willett 氏は、先日、メリーランド州ベセスダの国立衛生研究所のキャンパスにおいて「食生活と癌: 第 4 のパラダイム(支配的な考え方)」という題名の講演を行った。国立癌研究所の癌予防奨学金プログラムの協賛を受け、この講演を保存した映像がウェブ上で見られるようになっている。キャンパス滞在中、Willett 氏が NCI キャンサープレティンにお話を聞かせてくださった。

過去 40 年間に食生活と癌に対する見方はどのように変化してきましたか？

私がこの分野に入った 1960 年代には、食品中の発癌物質を中心に考えられていました。これはバーベキューなど、高温にすることで作られる化学物質で、動物モデルや検査システムにおいて DNA 変異の原因となることが証明されています。実際、この話題は完全に解決された訳ではないのですが、仮に食品中の発癌物質が人体にとって重大な問題であれば、おそらく手に入っているよりも多くの証拠が得られたでしょう。これが最初のパラダイムでした。

第 2、第 3 のパラダイムとはどのようなものだったのでしょうか？

第 2 のパラダイムは、食事の脂肪が癌の主な原因であるという説です。この説についての強力な証拠は見つかっていませんが、頻りに繰り返して唱えられたため、1980 年代から 1990 年代においてドグマ(定説)と化していました。心臓疾患や糖尿病などの状態に関しては、食事の脂肪の種類は非常に重要です。しかし、食事の脂肪から得られるカロリーの割合が発癌リスクの重要な決定要因であるという仮説には、少なくとも中年以降の年代に関しては、データによる根拠がありません。

第 3 のパラダイムは、果物や野菜が劇的に発癌リスクを低減するというものです。しかし、予測的データが得られるにつれ、結果はこの説も支持できるものではありませんでした。これは、果物や野菜が全く利益をもたらさないという意味ではありませんが、有益性はおそらく非常に小さく、また特定の食品と特定の種類の癌に限られています。全体として、関連性を見るに至っていません。

そこで、第 4 のパラダイムということになったのですか？

癌の主要な原因は過度の肥満である、というのが第 4 のパラダイムです。このパラダイムは良好なエネルギーバランス(positive energy balance)とも呼ばれ

ますが、あらゆる種類の研究において確かな証拠があり、広まっています。これらの知見はここ 10~15 年の研究でまとまってきたのですが、実はこの説を支持する証拠は 1930 年代の動物実験にまで遡ります。ある意味、いつもわれわれの目の前にあったという訳です。

肥満の影響と発癌リスクを説明していただけませんか？

集団レベルでは、肥満に起因する癌の件数は、現在の喫煙による癌の件数とほぼ同じです。これは、部分的には、喫煙が減少し肥満が増加しているためです。集団での重要性という意味では、両者はほぼ同じです。しかし、個人のレベルでは、喫煙による発癌リスクは肥満のそれと比べ依然としてかなり高いといえます。

若い人たちを対象に肥満と癌に関するヒントを探していらっしゃるのですか？

はい。これは癌研究における新しい領域のひとつです。現在まで、私たちは人生におけるかなり短い期間、主に人々が癌を発症する時期に注目していました。しかし、多くの要因が人生のより早い時期や、さらには何世代にもわたり作用する可能性があるという疫学上のヒントが多数あるのです。

どのようなことがわかりつつありますか？

私たちは初めて、思春期の食生活と癌の発症に関してかなり詳しく把握しつつあります。看護師健康調査 3 では、調査時点で 25~42 歳の参加者から高校時代の食生活の詳細を思い出してもらい、収集しました。参加者は高校時代の食生活から長く離れていたわけではなかったので、かなり良く思い出されたデータを得ています。

それに加え、参加者の母親からも参加者を妊娠中の経験、乳児の頃の食事パターン、5 歳になるまでの食生活と活動についてのデータを収集しました。ちょうどこれらの情報に関する追跡調査を始めたところです。

このアプローチにより、生存期間における全貌を知ることができ、食生活と癌を包括的に研究する上で必要なことだと思っています。

もし経済的な制約がなかったとしたら、どのような研究を立ち上げられますか？

現在の研究において欠けている最も重大な要素は時間の側面です。時間とはすなわち、研究を始める時期と追跡調査期間の長さです。理想的な研究は、妊娠中(おそらくそれ以前)に始め、母親の食生活のデータを集め、そして、その後の被験者についてのデータを継続的に集めること、言い換えれば、同時出生集団の研究です。

そのような研究は現在行われていますか？

米国では癌を研究するのに十分な大きさの同時出生集団を集める試みがいくつかありましたが、莫大な予算の重圧からそれらの研究は実現しませんでした。一方で、北欧諸国では 30 万人以上の同時出生集団があります。次の世代の研究者が癌についての結果を分析することになるでしょう。私もこの研究に携わっていますが、自分自身で結果の一部を見ることができれば良いと思っています。

インタビュー: Edward R. Winstead

参考文献: ["Energy Balance: Weight and Obesity, Physical Activity, Diet"](#) and ["Fact Sheets: Diet and Nutrition"](#)

各界のトピック

■癌サバイバーに科学を: ワークショップが 1 つの節目に到達

…サバイバーリクエスト記事…

癌サバイバーシップのシリーズ「がんとともに、がんを通じて、がんを乗り越えて生きる(Living With, Through, and Beyond Cancer)」が、最近、その 10 年目のセッションを終えた。電話会議への参加者は記録的な数に達した。この無料のワークショップでは、過去 10 年にわたり、癌治療が終わった後の不安

や問題に対処する実用的な情報を、癌サバイバーやその友人、家族、医療関係者に提供してきた。

今年のシリーズで開催した 4 つのワークショップへの参加者は 1 万人を超えたと、ワークショップ主催協力者である CancerCare 教育・訓練担当ディレクター、

Dr. Carolyn Messner 氏は報告した。1 時間以上に及ぶ各セッションには 3,000 人以上がアクセスした。



サバイバーの 1 人は、ワークショップにこのような感想を寄せた。「とてもよかったです。私の生活上の問題について、専門家の方々や、専門家に質問する他のサバイバーたちが、直接話しかけてくれているように感じられました」。

このほか、疲労や睡眠障害の対処法に関する去年のワークショップに参加した別の参加者も、「ワークショップで教わった心身療法をいくつか試してみたら効果がありました！おかげでよく眠れるようになりました」というコメントを寄せている。

NCI が当初ランスアームストロング財団（現 LIVESTRONG）とともに CancerCare に参加してサバイバーシップのシリーズを設立したのは、「もっと最先端の科学を大勢の人々が見聞きできる場で紹介することができる」からであったと、NCI 癌サバイバー支援室のディレクター、Dr. Julia Rowland 氏は説明した。「科学を紹介するだけでなく、研究者が研究成果を専門家以外の一般の人々に説明する場があること、またそうすることで研究者が一般の人々にとって、ずっと身近な存在になっていることが素晴らしいのです」。

これまでのワークショップの電話会議には、二十数カ国以上からの参加者があった。「このプログラムに世界中からのアクセスがあることには本当に感銘を受けています。世界各国でこのような情報に対する需要が高まっていることを反映しているのだと思います」と、Rowland 氏は続けた。

現在の計画委員会は、設立にかかわった 3 つの機関のほか、提携機関であるアメリカ癌協会、Intercultural Cancer Council、Living Beyond Breast Cancer、National Coalition for Cancer Survivorship が率いている。

各ワークショップでは、最初に癌サバイバーか介護者の視点による 30 分間のプレゼンテーションを行うと Messner 氏は言う。たとえば、今年に実施された「喜びを取り戻し、意味を見出す (Recapturing Joy and Finding Meaning)」というワークショップでは、15 年の癌サバイバー歴があり、コネチカット大学でサバイバーシップも研究している Dr. Keith Bellizzi 氏が、サバイバーとしての観点から話をした。「自分の癌体験を伝え、自分にとって癌体験の意味を理解することが、治癒の過程でどれほど重要であったかについて話し合ったのです」と同氏は話す。

サバイバーの意見に続いて、2 人の専門家がワークショップの議題に関連して最新の証拠に基づく知見を簡潔に紹介する。

各セッションの残り時間では、ワークショップ参加者の質問による活発な討議が行われる。Messner 氏によると、「すべての参加者の質問を取り上げることはできませんが、かなり多くの質問を取り上げます」という。「質問を事前に選別したりはしません。これはプログラムの本当にハラハラさせられる別の一面です。どんな質問が来るか、どのように対処したいかを前もって考え、準備しなくてはなりません」。

めったにないことではあるが、ワークショップで専門家がすばやく回答できなかった質問については、CancerCare の無料ダイヤル(1-800-813-4673) 又は NCI の癌情報サービス(1-800-4-CANCER) に引き継がれる。

会議の出席者から寄せられた提案や感想を参考にし、翌年のワークショップの議題を決定すると、Messner 氏は説明する。数年前には、このシリーズに 1 つワークショップを追加し、毎年介護者が直面する問題について話し合うための場としている。

2013 年の癌サバイバーシップシリーズで取り上げる議題と登壇者は 12 月に発表される。

— Bill Robinson

2012 年ワークショップの記録とポドキャストはオンラインで入手できる(それ以前の各年についても同様)。

- ・サバイバーシップのストレスに対処する心身療法(Using Mind/Body Techniques to Cope with the Stress of Survivorship)
- ・喜びを取り戻し、意味を見出す(Recapturing Joy and Finding Meaning)
- ・介護者の役割と責任を変化させる(Changing Roles and Responsibilities for Caregivers)
- ・治療後のニューロパシーの管理(Managing Post-Treatment Neuropathy)

■転移性大腸癌の新薬を承認

米国食品医薬品局(FDA)は、一部の成人大腸癌患者の治療に、FOLFIRI(ロイコボリン+フルオロウラシル+イリノテカン)化学療法との併用で ziv-aflibercept(アフリベルセプト: Zaltrap)を承認した。

本剤は血管新生抑制剤であり、腫瘍血管の発生を防ぐ働きがあると考えられている。本剤はオキサリプラチンを含む化学療法後に腫瘍が抵抗性あるいは進行を示した転移性大腸癌患者を対象としている。

「この承認は、一般に用いられる化学療法 FOLFIRI に、生物学的薬剤であるアフリベルセプトを加えることの有益性を示している」と、FDA 医薬品評価センターの Dr. Richard Pazdur 氏は 8 月 3 日の会見で語っている。「FOLFIRI にアフリベルセプトを追加することで、奏効率の改善および腫瘍の進行と増大の遅延を伴った生存期間中央値の延長が認められた。」

アフリベルセプトは、オキサリプラチンベースの併用化学療法を受けている間に進行した転移性大腸癌患者 1226 人を対象にしたランダム化臨床試験にて評価された。手術後にオキサリプラチンベースの化学療法を完了して 6 カ月以内に再発を来した患者、及びベバシズマブによる治療を受けた患者も対象にした。参加者は癌が進行するか、容認できない副作用が生じるまで治療を受けた。

VELOUR 試験と呼ばれたこの試験における被験者の半分がアフリベルセプト+FOLFIRI 併用群に、残りの半分が FOLFIRI+プラセボ群にランダムに割り付けられた。本試験はアフリベルセプトが全生存を改善するかどうかを評価するため計画された。平均生存期間は、アフリベルセプト投与を受けた患者は 13.5 カ月であったのに対し、プラセボ投与を受けた患者は 12 カ月であった。

アフリベルセプト投与を受けた患者は腫瘍反応も改善した。アフリベルセプト群患者では腫瘍が 20%縮小し、プラセボ群では 11%縮小した。

アフリベルセプトは無増悪生存期間も延長した。癌が進行することなく生存した期間の平均は、アフリベルセプト群患者で 6.9 カ月、プラセボ群患者で 4.7 カ月であった。

アフリベルセプトは、消化管出血および消化管穿孔含む重篤または致命的な出血の原因となり得ることを示した困み警告付きで承認された。警告では、本剤が創傷治癒を損なう可能性があることも述べている。

アフリベルセプト+FOLFIRI 群患者に最も多く見られた副作用は、白血球数の減少、下痢、口腔潰瘍、疲労、高血圧、尿タンパクの増加、体重減少、食欲減退、腹痛、頭痛などであった。

■ある種の乳癌治療にエベロリムスを承認

FDA は、ホルモンレセプター陽性で HER2 陰性の進行性乳癌の一部の閉経後女性患者の治療に、エキセメスタン(アロマシン)との併用でエベロリムス(アフィニトール)を承認した。

7 月 20 日の FDA の発表によると、本治療はレトロゾール(フェマララ)あるいはアナストロゾール(アリミデックス)での治療後に疾患が進行した女性を対象としている。

エベロリムスは進行性腎細胞癌、進行性膵臓神経内分泌腫瘍あるいは上衣下巨細胞星状細胞腫と呼ばれる良性脳腫瘍患者に対する治療薬としても承認された。

この新たな承認は、エキセメスタン+プラセボ投与を受けた女性と比較して、エベロリムス+エキセメスタン

投与を受けた女性では、疾患進行あるいは死亡までの期間中央値が、4.6 カ月の延長した臨床試験に基づいている。

エベロリムスは、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質のシグナル伝達経路を阻害することによって細胞増殖または腫瘍血管の形成を妨げる。

乳癌に対しエベロリムス投与を受けている患者において最も多く見られる副作用は、口腔潰瘍、感染症、発疹、疲労、下痢、食欲減退などである。年齢 65 歳以上の患者は若い患者に比べ重篤な副作用を起こす可能性が高いため、FDA は注意深く観察するよう警告している。

■進行性多発性骨髄腫にカーフィルゾミブを承認

FDA は、**ボルテゾミブ**(ベルケイド)や**サリドマイド**のように免疫系を調節する薬剤を含む、少なくとも 2 種類の治療後に疾患が進行した多発性骨髄腫患者を治療するため carfilzomib(**カーフィルゾミブ**: Kyprolis)を承認した。

カーフィルゾミブは、細胞タンパク質を分解するプロテアソームと呼ばれる酵素に結合して阻害する。この過程を阻害することが、細胞死を導き腫瘍の増殖を妨げる。

7 月 20 日の承認は、過去に少なくとも 2 種類の治療を受けた多発性骨髄腫患者 266 人を対象に行った**単一群試験**において認められた奏効率に基づいている。カーフィルゾミブを投与されている患者の 1 人は癌消失(完全寛解)の徴候が見られ、他の 60 人には癌縮小(部分奏効)が認められ、全奏効率は 22.9%であった。カーフィルゾミブに患者が反応を示した期間中央値は 7.8 カ月であった。

30%以上の患者にみられた副作用は、疲労、悪心、貧血、赤血球数または血小板数の減少、息切れ、下痢、発熱などが挙げられる。重篤な有害反応は 45%の患者で報告された。最も頻繁に見られた有害反応は、肺炎、急性腎不全、発熱、うっ血性心不全であった。末梢神経障害のリスクはボルテゾミブのようにすでに市場に出ている同様の薬剤よりもカーフィルゾミブの方が少なかった。

カーフィルゾミブは、奏効率など、患者への有益性が予測できる代替エンドポイントにおいて薬効を示した臨床データに基づき承認する FDA の迅速承認プログラムを通して承認された。製造元である Onyx Pharmaceuticals 社は、本剤の臨床上の有益性を確認する追加データを提出する必要がある。

NCI ウェブサイト情報

■放射線に関連する癌リスク評価のための新たなオンラインツール

RadRAT と呼ばれる初の専門家向けの放射線リスク評価オンラインツールが NCI によって開設された。同評価ツールによって、個人の放射線に関連する癌の生涯リスクを推定することが可能である。7 月 19 日付 *Journal of Radiological Protection* 誌に同評価ツールとその開発過程について記載されている。

RadRAT は、主に米国科学アカデミーに設置された電離放射線による生物学的影響(BEIR VII)に関する諮問委員会で考案された低線量被曝のリスクモデルを使用している。

この BEIR VII モデルは、胃癌、結腸癌、肝臓癌、肺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌、甲状腺癌および白血病の 11 種の癌についてリスクを推定する。RadRAT はこれらの癌に加え、さらに 7 種の癌(口腔癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌、直腸癌、腎臓癌および悪性脳腫瘍または中枢神経系悪性腫瘍)に

ついてリスクを推定する。追加されたこれら 7 種の癌のリスク推定は**日本の原爆生存者**からのデータに基づいている。

RadRAT 開発チームを率いた NCI の癌疫学・遺伝学部門の Dr. Amy Berrington de Gonzalez 氏によると、この評価ツールは 1 Gy(グレイ:電離放射線の推定吸収線量の単位)未満の線量を対象とした研究、および米国人口と同様の平均寿命および癌罹患率を有する個人に最も適している。

「これは研究者にとって貴重な評価ツールです。なぜなら、CT スキャンや歯科用 X 線、環境放射線および原子力事故による被曝など、さまざまな被曝歴があっても、この評価ツールによって不確かさを含んだリスク推定が可能だからです」と Gonzalez 氏は述べた。さらに同氏は、「この評価ツールはどのような低線量外部被曝も対象としています」と続けた。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆注目の臨床試験【原文】

「進行性癌に対する遺伝子組み換え免疫療法」

転移性癌において、リンパ球枯渇とそれに続く抗メソセリン遺伝子組み換えリンパ球の注入を行なう第 I/II 相試験 (NCI-12-C-0111)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080712/page5>

◆CDC(米国疾病対策センター)報告【原文】

「巻きタバコの消費量減少に逆行する他の形態のタバコの消費量の増加」

米国のタバコ製品の総消費量は、2000年から2011にかけて4分の1以上減少したが、巻きタバコの減少量は、他のタバコ製品の消費量の増加によって部分的に相殺されている。消費量が増加したタバコ製品は、税率が低いことや規制が少ないことが増加の原因と考えられる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080712/page8>

◆その他の情報【原文】

「Dr. Fraumeni 氏、NCI の癌疫学・遺伝学部門のディレクターを辞任」

「NCI、臨床試験ネットワークの新ガイドラインを発表」

「ヒト生物試料の収集手順をリリース」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/080712/page10>

◆監修者: 高山吉永 (分子生物学 / 北里大学医学部分子遺伝学・助教)

原野謙一 (乳腺・婦人科癌 / 日本医科大学武蔵小杉病院)

西川 亮 (脳・脊髄腫瘍 / 埼玉医科大学国際医療センター)

朝井鈴佳 (獣医学・免疫学)

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)

後藤 悌 (呼吸器内科 / 東京大学大学院医学系研究科)

中村光宏 (医学放射線科 / 京都大学大学院医学研究科)

◆顧問: 久保田 馨 (呼吸器内科 / 日本医科大学付属病院)

◆翻訳: 一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ JAMT (<http://www.cancerit.jp/>)

◆提供: NPO 法人がんサネットジャパン (<http://www.cancernet.jp/>)

NCI Cancer Bulletin は、National Cancer Institute (米国国立がん研究所) より 2 週間毎に発行されるホームページ上で公開されている、最近の「がん」に関する重要な論文・発表を紹介する on line 情報誌です。お届けする「NCI キャンサープレティ日本語版」は、NCI から翻訳許諾を得て「一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ」が翻訳・監修し、NPO 法人がんサネットジャパンが配信します。

翻訳に関しては、細心の注意が払われていますが、米国国立がん研究所、及び一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ、NPO 法人がんサネットジャパンは、その正確性、安全性について保証するものではありません。同様に、翻訳文中にあるリンクに関しても、リンク先の情報を保証するものではありません。

また、記事中に紹介される薬剤・治療法には、本邦における未承認薬、及び適応・用法用量外に関する情報も含まれていることをご留意頂き、これらの情報に基づき生じる一切の医療上の責任を負いません。なお、翻訳文の著作権は一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツに帰属します。翻訳・記事に関するお問い合わせは、cancer_bulletin@cancernet.jp までお知らせ下さい。