



海外癌医療情報リファレンス

NCI キャンサーブレティン2012年10月30日号 (Volume 9 / Number 21) - 米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for October 30, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/103012>

■特集記事

「非血縁者間の幹細胞移植における幹細胞源に警告」

■癌研究ハイライト

- ・末期癌患者は化学療法に対し過度の期待をしている
- ・イマチニブは難治性リンパ腫の治療に有用な可能性
- ・早期肺癌の有力なバイオマーカーを同定
- ・マウスにおいて、癌ワクチンと低用量抗血管新生剤との併用療法が乳癌治療に有望

■クローズアップ

「癌における遺伝子の複雑性と環境への取り組み」

■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

- ・ゲスト報告
- ・対談
- ・注目の臨床試験
- ・その他の情報

特集記事

■非血縁者間の幹細胞移植における幹細胞源に警告

造血幹細胞移植で用いる幹細胞源として非血縁ドナーの骨髄と末梢血幹細胞とを比較した初のランダム化臨床試験の結果、白血病および関連する血液疾患の治療目的で非血縁ドナーの末梢血幹細胞を用いる際には注意を要する可能性が示唆された。この結果は10月18日付 *New England Journal of Medicine* 誌に掲載された。

全米骨髄バンク (National Marrow Donor Program) 医務部長で本研究の上級著者である Dr. Dennis Confer 氏の説明によると、過去10年で血縁・非血縁を問わず末梢血幹細胞の利用が劇的に増加しており、これは主に移植医が末梢血幹細胞移植を好むためだという。

現在、非血縁ドナーからの移植全体の4分の3で末梢血幹細胞が用いられている。末梢血幹細胞移植では骨髄より早く生着するが、不都合が生じることもある。末梢血幹細胞には移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こす可能性のある免疫細胞の T 細胞が大量に含まれている。GVHD とは、レシピエント体内の組織および臓器をドナー免疫細胞が攻撃する状態のことだ。

血縁ドナーから末梢血幹細胞または骨髄の移植を受けた患者の転帰を比較した臨床試験のいくつかでは、GVHD 発生率が骨髄よりも末梢血幹細胞で高かったが、その使用を思いとどまるほどではなかった。一方、血縁ドナーからの移植に比べて、非血縁ドナーからの移植では GVHD 発生率が高く、これまでに非血縁ドナーの幹細胞源2種について安全性および効果を直接的に比較する大規模臨床試験はなかった。

「血縁ドナーについては(骨髄と末梢血幹細胞を比較した)ランダム化国際大規模臨床試験をいくつも実施し、非常に決定的な結果を得ています。われわれは何の知見も得られていない非血縁ドナーにおいて試験を実施しました」。フレッド・ハッチソンがん研究センターの移植医ならびに GVHD 研究者で本研究の共著者でもある Dr. Stephanie Lee 氏はこのように説明した。「大きな飛躍ではありませんが、非血縁者間という設定で互いの幹細胞源のリスクと利益を比較するランダム化試験のデータはなかったのです」。

各移植細胞源に一長一短

H・リー・モーフィットがんセンターの Dr. Claudio Anasetti 氏ら研究者は、このランダム化試験に患者551人を登録した。患者は全員高リスク白血病または慢性骨髄疾患で非血縁幹細胞ドナーを得ていた。患者は末梢血幹細胞または骨髄幹細胞のいずれかを移植する群にランダムに割り付けられた。90%の患者はランダムに割り付けたとおりの細胞の移植を受けた。一次評価項目は2年後全生存率とした。

動員末梢血幹細胞の利用が非血縁ドナーからの移植事例の大半で当然の選択肢となっているのを改め、利益がリスクを大きく上回るごく一部の患者への利用に限るべきです
- Dr. Frederick R. Appelbaum

移植から2年後、末梢血幹細胞を移植した患者は51%が生存していたのに対し、骨髄幹細胞移植では46%であった。この差は統計学的に有意なものではなく、偶然の差として無視できることを意味する。再発率も両群で差はなかった。

一方、追加分析では生存率以外の転帰に差がみられた。末梢血幹細胞移植を受けた患者では、生着不全(ドナー細胞が死滅し患者体内で新しい血液細胞を産生できない状態)の発生率が骨髄移植を受けた患者より少なかった(3%対9%)。骨髄移植を受けた患者では生着不全のため11人が死亡したが、末梢血幹細胞移植を受けた患者では死亡者はなかった。

しかし、末梢血幹細胞移植を受けた患者では骨髄移植を受けた患者に比べ、2年後の慢性 GVHD 発生率が相当多かった(53%対41%)。慢性 GVHD で死亡した患者は末梢血幹細胞移植患者で30人、骨髄移植患者で14人であった。

また、2年後も生存していた患者のうち、末梢血幹細胞移植患者では GVHD のため免疫機構を抑制する投薬を必要とする率が骨髄移植患者より高かった(57%対37%)。

追跡 2 年後の死亡原因*

	末梢血幹細胞		骨髄	
	%	患者数	%	患者数
再発	48	69	50	73
生着不全	0	0	8	11
急性 GVHD**	17	24	14	20
慢性 GVHD	21	30	10	14
その他	10	14	10	14

*ランダムに割り付けられた移植を行った患者 513 人のうち治療後 2 年以内に 290 人が死亡

**移植後数カ月以内に発生した GVHD

「非血縁ドナー由来末梢血幹細胞のレシピエントでは慢性 GVHD による死亡率が上がり、骨髄に比べ末梢血幹細胞のほうが生着が早く堅実であるという利点が相殺されてしまう可能性がある」と著者は書いている。

リスク要因の違い、幹細胞源の違い

患者個々に特有の性質がどちらの幹細胞源を使用すべきかの指針となるのではと研究者は示唆する。たとえば生着不全高リスクの患者では末梢血幹細胞が有利である可能性があり、他の化学療法などの結果すでに免疫機構が抑制され拒絶反応のリスクが低い患者など、他の患者では骨髄が推奨となると思われる。

「これらの結果から、現在の診療を変えるべきというデータが得られました。動員末梢血幹細胞の利用が非血縁ドナーからの移植事例の大半で当然の選択肢となっているのを改め、利益がリスクを大きく上回るごく一部の患者への利用に限るべきです」と、フレッド・ハッチンソンがんセンターの Dr. Frederick R. Appelbaum 氏は同紙の論説で述べている。

NCI 癌治療評価プログラムの調査員である Dr. Richard Little 氏も同意見だが、一点注意を促している。「GVHD の予防法および治療法が改良されれば、末梢血幹細胞が骨髄よりも好まれるのは変わらないでしょう」。同氏はこう話している。

GVHDの予防法および治療法が改良されれば、末梢血幹細胞が骨髄よりも好まれるのは変わらないでしょう
- Dr. Richard Little

GVHD の治療および予防だけが移植研究における「標的」というわけではない、と Lee 氏は話す。ドナー細胞として別の幹細胞を用い、強さを落とした前処置法で移植前に宿主免疫機構を完全に破壊しない方法も試されている、と同氏は説明した。「移植(の研究)は非常に速く進歩していますので、何十年も応用できるような研究結果を得るのは難しいことなのです」。

ドナーの好みは幹細胞源の選択に影響するのではないかと懸念を示す研究者もいるが、Confer 氏はそれが決定的な要因ではないとみている。「ドナーは非常に利他的な人たちであって、型が適合する患者を助けたいと強く思っています。移植医に骨髄と末梢血のどちらを提供するかと尋ねられたら、大部分のドナーは患者にとってベストと医師が考えるならどちらでも提供することでしょう」。同氏はこのように締めくくった。

— Sharon Reynolds

本研究の一部は国立衛生研究所(NIH)の資金援助を受けている(U10HL069294)。

カリフォルニア州 Windsor 在住の移植レシピエント、Teresa Hurtado-Diaz(左)と、テキサス州 Beeville 在住のドナー、Lydia Gonzalez(右)。(全米骨髄バンクの厚意による) [画像原文参照]

全米骨髄バンク

白血病治療のため行われた非血縁ドナーからの造血幹細胞移植は 1979 年に初めて実施された。それ以来、移植技術が急速に発展し、命を救う幹細胞を見ず知らずの人に喜んで捧げたい人のデータベースも急増したことで、非血縁ドナーからの移植が米国だけで毎年何千件も実施されている。

全米骨髄バンクは米国の非営利団体で、世界最大の臍帯血ドナーおよび骨髄ドナー候補者のデータベースを運用し、過去 25 年間で 50,000 例以上の移植を支援した。しかしボランティア(ドナー)は常に不足している。

現在、若齢層(18~44 歳)ドナーと、アフリカ系アメリカ人、アジア系、アメリカ先住民など少数人種のドナー登録が特に必要とされている。

幹細胞ドナーになるための詳しい情報は[こちら](#)。

癌研究ハイライト

◆末期癌患者は化学療法に対し過度に期待をしている

最近の調査によると、肺癌または大腸癌の IV 期と新たに診断され化学療法を選択する患者の大多数は、化学療法により癌が治癒するかもしれないと信じている。この調査結果は、患者の化学療法の利点に関する楽観的な思い込みが、示された情報に基づいて最優先の治療を決定する能力の妨げになる可能性を示していると、本調査を率いた研究者らは述べた。この結果は、*New England Journal of Medicine* 誌 10 月 25 日号に掲載された。

ダナファーバー癌研究所の Dr. Jane Weeks 氏らは、癌治療転帰リサーチ・サーベイランス・コンソーシアム (Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium: CanCORS) の前向き観察研究に参加した、診断後 4~7 カ月の患者 1,193 人の聞き取り調査を実施した。参加患者全員が IV 期の肺癌または大腸癌であり、化学療法を選択していた。患者の容態が悪くて調査に参加できない場合には、代理人に聞き取り調査を行った。この調査は、化学療法によりどのくらい癌が治癒するか、生存が延長するか、症状が緩和すると考えているかを患者に尋ねるものであった。さらに、患者の身体機能状態、医療者とのコミュニケーション能力、社会的・人口的要因のデータも収集した。

患者の大多数(大腸癌患者の 81%と肺癌患者の 69%)は、化学療法により癌が治癒する可能性は極めて少ないということを理解していないようであった。白人系患者より、黒人系、ヒスパニック系、アジア・太平洋諸島系の患者の方が、化学療法により癌が治癒すると信じる傾向が強かった。しかしながら、多くの患者は、化学療法を受けることで癌が治癒するより生存が延長される可能性が高いと考えていた。

患者の教育レベル、身体機能状態、治療法決定における患者本人の役割と、化学療法に対する誤った期待との関連性はなかった。

ジョンズホプキンス大学シドニー・キンメルがんセンターの Dr. Thomas J. Smith 氏と米国国立加齢研究所の Dr. Dan L. Longo 氏は、付随論文で、「症状緩和目的で投与した抗癌剤に対して、もし実際に患者が非現実的な期待を抱いているとしたら、医療者と患者との間には意思疎通に重大な問題があり、私たちはその改善に取り組む必要がある」と記した。

本調査は以下の国立衛生研究所の助成金支援を受けた(U01CA093344, U01CA093332, U01CA093324, U01CA093348, U01CA093329, U01CA093339, U01CA093326)。

◆イマチニブは難治性リンパ腫の治療に有用な可能性

新たな知見に基づき、研究者らは、未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)患者に対するイマチニブ(グリベック)の効果を調べる臨床試験を準備中である。未分化大細胞型リンパ腫は、主に小児や若年者で発症する悪性度が高い非ホジキンリンパ腫である。

研究者らは、一般的タイプの未分化大細胞型リンパ腫の発症には PDGFRB と呼ばれるタンパク質が重要であることを明らかにした。イマチニブは、成長因子受容体タンパク質である PDGFRB をターゲットにする。イマチニブは、未分化大細胞型リンパ腫のモデルマウスと未分化大細胞型リンパ腫患者の両方で抗癌効果が認められたと、ウイーン医科大学(オーストリア)の Dr. Lukas Kenner 氏らは、*Nature Medicine* 誌 10 月 14 日号で発表した。

PDGFRB と未分化大細胞型リンパ腫患者で多く認められる遺伝子異常との関係が見出されたため、研究

者らはイマチニブの効果を調査することにした。これまでの研究にて、この遺伝子変化(NPM-ALK という異常な融合遺伝子を形成する転座)は、JUN と JUNB という 2 つの転写因子の産生を刺激することが示されている。

マウスモデルの実験により、これらのタンパク質が PDGFRB を増加させることでリンパ腫の発症を促進することが明らかになった。

イマチニブには PDGFRB の阻害作用があるため、NPM-ALK 変化があるマウスでこの薬剤の効果をテストしたところ、マウスの生存が向上したことが確認された。さらに、ALK 阻害剤であるクリゾチニブ(ザーコリ)をイマチニブと共に与えたところ、マウスの NPM-ALK 陽性リンパ腫細胞の増殖が大幅に減少したことがわかった。

ヒトにおける治療法を試験するために、他に治療法がなくイマチニブの投与に同意した NPM-ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫末期患者で確認を行った。その患者は、この治療を始めてから 10 日以内に改善がみられるようになり、22 カ月間完全寛解が続いていると報告された。

ALK と PDGFRB の両方を阻害すると「リンパ腫の増殖が抑制され、再発率が低下する」という結果から、PDGFRB は存在するが NPM-ALK タンパク質が認

められないリンパ腫で意味があるかもしれないと研究者らは言う。「私たちの研究結果は、クリゾチニブに耐性があるリンパ腫の患者に対してイマチニブが 1 つの治療選択肢となることを示唆するものである」。

予定される臨床試験は、腫瘍に PDGFRB が発現していることに基づくものとなるであろう。

◆早期肺癌の有力なバイオマーカーを同定

血液サンプルから検出できるタンパク質が、将来的に、早期肺癌のバイオマーカーとしての機能を果たす可能性があることが、新たな研究結果によって示された。

本知見は、10 月 16 日付 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 誌に掲載されたもので、変異型タンパク質 Ciz1 の濃度測定が、高リスク患者の肺癌を早期かつ非侵襲的に発見するための一助となる可能性を示唆している。

「疾患特異的な癌バイオマーカーを見出すのに苦戦してきたが、これは良い方向への一歩なのかもしれない」と、NCI 癌バイオマーカー研究グループの主任を務める Dr. Sudhir Srivastava 氏は述べた。氏は、この試験を「有望」としたものの、結果についてはさらなる検証が必要であろうと指摘する。

英国ヨーク大学の Dr. Dawn Coverley 氏率いる研究者らは、Ciz1「b 変異」型は、肺腫瘍 35 検体中 34 検体に発現していたが、隣接組織には発現していないことを見出した。追加検査では、この Ciz1 変異型に特異な抗体が、非小細胞肺癌患者および小細胞肺癌患者から採取した少量の血液サンプル中のタンパク質を検出可能にすることが示された。

独立した血液サンプル 2 セット(それぞれ患者 170 人および 160 人から採取)において、一定の閾値を超える変異型 Ciz1 濃度は、肺癌患者の 95~98% を正確に特定し、全体では 71~75% の特異度を有することがわかった。2 つ目のサンプルセットでは、変

異型 Ciz1 濃度は、I 期の非小細胞肺癌患者と、癌と診断されていない同様のヘビースモーカー、良性の肺小結節患者および炎症性の肺疾患患者を識別できることが示されている。

変異型 Ciz1 でみられる検査結果の偽陽性率の高さが懸念されるが、Ciz1 変異型の血液検査は、肺癌検診において低線量ヘリカル断層撮影(スパイラル CT と呼ばれる)と組み合わせることで、最終的に有用性が証明されるだろうと著者らは指摘する。その意味では、血液検査は、スパイラル CT で疑わしい結果が認められた患者において、肺癌の存在を裏付けることができ、肺癌診断の確定のために侵襲的な手技を行う必要性を減らすことになる。そして、スパイラル CT の前に実施される場合は、「血液検査は、画像診断を受ける人の数を減らすことができる。(なぜなら)偽陰性率は極めて低いからである」と、Coverley 氏は電子メールにつづった。

変異型 Ciz1 濃度を評価するため、研究者らはウエスタンブロット解析として知られる実験手法を用いた。しかし、この方法では、日常的に臨床状況に適用することはできないと研究者らは認めている。そのため、検査のための「より合理化された手法」を開発する必要があるだろう。

一部、NCI 早期発見研究ネットワーク (Early Detection Research Network) 助成金 U01CA086137 による研究援助を受けた。

◆マウスにおいて、癌ワクチンと低用量抗血管新生剤との併用療法が乳癌治療に有望

癌治療ワクチンと腫瘍血管の増殖を阻害する薬剤(血管新生抑制剤)の低用量投与との併用療法が、乳癌治療に有効な可能性があることが、マウスを用いた研究から明らかになった。

乳癌に罹患した 2 種類の異なるマウスモデルにおいて、この併用療法はいずれの治療法を単独で用いるよりも腫瘍を縮小させ、1 つのモデルでは生存率も改善させた。

マサチューセッツ総合病院およびハーバード大学医学部の Dr. Rakesh Jain 氏らは、10 月 8 日付 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 誌上に**本知見**を公表した。

ヒトおよび動物の両方の試験で得られたエビデンスから、血管新生抑制剤の低用量投与は、腫瘍血管を「正常化」して、出血しにくくし、機能を高めている、すなわち他の治療薬の送達を改善する効果があることが示されている。また、最近実施された複数の研究から示されるように、異常な腫瘍血管系が「免疫抑制的な（腫瘍の）微小環境を作りだし」、腫瘍が免疫系による検知または攻撃を逃れるのに役立っている可能性がある、と研究者らは記述している。そうだとすると、血管を正常化すればワクチンの効果を改善できると続けた。

異なる乳癌マウスモデルにおいて、低用量および高用量での血管新生抑制剤 DC101 単独療法、または治療ワクチンとの併用療法が検証されている。過去の研究に基づいて、研究者らは「併用療法のスケジュール

は、血管の正常化と（ワクチンによる）T 細胞活性化が同時に起こるよう設定している」と説明した。

研究者らは、なぜワクチンと低用量血管新生抑制剤との併用療法によって有効性が高まるのか、その理由を説明するための手掛かりも探索した。高用量 DC101 およびワクチンの投与を受けたマウスの血管新生と比較して、低用量 DC101 およびワクチンを投与されたマウスの血管新生は安定性が高く、より均一に腫瘍に分布したことがわかった。これは、ワクチン投与後、腫瘍への免疫細胞の浸潤が増加し、腫瘍に対する免疫反応の強化が促進されたものと考えられる。

NCI 癌研究センター（CCR）の Dr. James Gulley 氏によれば、この研究結果は、CCR 腫瘍免疫学・生物学研究室の Dr. Benedetto Farsaci 氏による癌治療ワクチンと**スニチニブ**（スーテント）とを併用した最近の研究結果と一致しているという。

乳癌女性を対象として、治療ワクチンと低用量血管新生抑制剤との併用を検討するための臨床試験は初期の計画段階に入っていると Jain 氏は述べている。

クローズアップ

■ 癌における遺伝子の複雑性と環境への取り組み

癌やその他のよくみられる疾患は、わずかな例外を除き、遺伝的リスク因子と非遺伝的リスク因子の相互作用の結果だと考えられている。しかし、これらの複合的な結果を研究することは困難であり、環境内の物質への曝露などの非遺伝的リスク因子を特定・測定する手段のないことがその主な原因である。

それにもかかわらず、癌の生態を理解して癌を予防・治療するには、遺伝子と環境曝露との相互作用を研究することが不可欠であると多くの研究者らは確信している。これは一例ではあるが、米国国立衛生研究所（NIH）が主催した遺伝子と環境の相互作用に関する**最近の科学会議**の結論であった。

「遺伝子と環境の相互作用を理解することは極めて重要です」と米国疾病対策予防センター（CDC）の公衆衛生ゲノム学室長である Dr. Muin Khoury 氏は述べている。「他の人よりも環境曝露の影響を受けやすい個人の集団を特定できれば、目標とする予防戦略を開発できるでしょう」。

遺伝子と環境の相互作用は多くの理由で研究する価値がある、と**同分野における新たなアプローチ**につい

て著した南カリフォルニア大学ノリス総合がんセンターの Dr. Duncan Thomas 氏はつけ加えた。相互作用について調べることにより、癌における重要な生物学的経路が明らかになり、新たな治療戦略が示される可能性がある。「原理上は、遺伝子と環境の相互作用を利用する薬剤がデザインできるはずです」と Thomas 氏は述べた。

より良いエビデンスの必要性

しかし、現時点では、多くの研究者が相互作用に関して、もっと信頼できるデータを必要としている。

「癌における遺伝子と環境の相互作用が数多く提唱されてきましたが、科学的文献で厳密に裏づけを行っているものはほとんどありません」とスタンフォード大学医学部の疫学の教授である Dr. John Ioannidis 氏は述べている。「これはまさに、これまでこの分野には体系的なアプローチがなかったことを意味しています」。

遺伝子と環境の相互作用という概念は新しいものではないが、それに再び関心がもたれるようになった。ひとつの理由として、遺伝的リスク因子についての新たな情報が豊富にあることが挙げられるであろう。いく

つかの新しい研究で、環境的リスク因子および考えられる相互作用についての洞察を得るためにこの知識を活用できることが示唆されている。

「これらの相互作用によって、環境曝露による癌のリスクにおける集団間の多くの違いを説明できるとわれわれは考えています」と NCI の癌制御・人口学部門 (DCCPS) 副部長である Dr. Deborah Winn 氏は述べた。「影響を受けやすい特定の集団に属する人々がいる可能性があります。また、遺伝子のみ、もしくは曝露のみを調べることで、相互作用について調べたときほど多くを説明できないでしょう」。

遺伝子と環境の相互作用という従来の見解は、遺伝子 A をもつ人々は、環境内の何かに曝露されると疾患 B にかかりやすくなる可能性があることを示唆している。しかし、炎症のような、人体内の要素などの多くの「環境的」要因を評価するには、新たな統計手法が必要となる。

これらの統計手法の開発はごく初期段階にあることに国立環境衛生科学研究所の Dr. Clarice Weinberg 氏は言及し、相互作用の根底にある生物学的機序を理解することの重要性を強調した。

「2 つのリスク因子が癌に関連していると明らかになっている場合、それらがどのように共に働くかを知るのは興味深いものになります」と Weinberg 氏は言う。「しかし、基本的に、公衆衛生を進歩させるには、癌の生態とこれらの因子が行うことを理解しなくてはなりません」。

相互作用の探索

ほとんどの癌の「本当の生態」は、単一の遺伝子と単一の環境曝露よりはるかに複雑になる、と DCCPS にも所属している Khoury 氏は言った。そのため、「複数の遺伝子と環境の相互作用を創造的な方法で調べる必要があります」。

ひとつの戦略が、よく焼いた肉の消費と、癌の前駆物質となり得る大腸ポリープのリスクとの新たな研究によって例証されている。肉が高温で調理されると、DNA を損傷する可能性のある化学物質が形成される。これらの化学物質への曝露によって人々がリスクにさらされるかどうかは不明であるが、新たな知見は、遺伝子構造によって一部の人ではこれらの化学物質から生じるリスクが他の人より高い可能性がある、という考えを裏づけている。

この研究では、特定の遺伝子変異のある人々では、その変異のない人々よりも、赤身肉が大腸ポリープの強力なリスク因子となると考えられたことを、バンダービルト・イングラムがんセンターの研究者らが *American Journal of Clinical Nutrition* 誌で報告している。しかし、この研究の上級研究者である Dr.

Wei Zheng 氏は、結果の確認が必要であると注意を促している。

「この研究は、何かが起こっていると明言できるほど大規模なものではなく、これらのリスク変異を多くもつ人は、行動を変えることでリスク変異の少ない人より多くの利益を得るとは言えないであろう」と同研究に関与していないハーバード大学公衆衛生学部の Dr. Peter Kraft 氏は論評している。

長年、大腸癌では肉の化学的変異原が役割を果たしているのではないかと考えられてきた。この研究の新たな点は、著者らが個々人に対する遺伝子「スコア」を編み出したことにある。このスコアは、複素環アミンの代謝と関連付けられている 16 種類の遺伝子変異に基づいている。複素環アミンは、よく焼いた肉にみられる化学的変異原である。

相互作用を調べるため、研究著者らは個々人の遺伝子スコアを、食事習慣と大腸ポリープの既往歴に関する情報と併せて解析した。「本研究は、過去 20 年にわたって行われてきた、赤肉の複素環アミンの代謝に関与する酵素に関する研究のよい一例である」と Zheng 氏は述べている。

遺伝子、ソーダ、肥満

別の研究では、遺伝子スコアを用いて、砂糖入り飲料の消費が肥満のリスクに及ぼす影響を調査した。研究者らは、個々人に関し、肥満度指数と関連付けた 32 種類の DNA 変異に基づく遺伝的素因スコアを算出した。

特定の遺伝子変異のある人は、砂糖入り飲料の消費が肥満のリスクに及ぼす悪影響に対する感受性が比較的高いと考えられることを、ハーバード大学公衆衛生学部の Dr. Qibin Qi 氏らは *New England Journal of Medicine* 誌に報告している。

これは「遺伝子と環境の相互作用の明らかな例である」とエール大学医学部の Dr. Sonia Caprio 氏は付随論説で述べている。同氏は、複数の変異を用いて遺伝子スコアを算出したときにのみ、この相互作用が明らかであることを指摘した。

これらの相互作用によって、環境曝露による癌のリスクにおける集団間の多くの違いを説明できるとわれわれは考えています。
-Dr. Deborah Winn

「これらの種類のスコアに複数の遺伝子変異を同時に組み込むことは、興味深くもあり、有用でもある」と Kraft 氏は述べている。「遺伝子と環境の相互作用を調べるというのは新しい考えではないが、10 年前にはこれらの遺伝子の挙動は知られていなかった」。

いずれの研究も「環境曝露を評価できるより良いバイオマーカー」の必要性を強調していると Thomas 氏は付け加えた。同氏は肉の化学的変異原の研究を行っているが、いずれの研究にも関与していない。人体の外部と内部のいずれに関しても、大半の曝露を正確に測定する手段はまだ存在しない。

曝露の追跡

肉の研究は相互作用がどれほど複雑になり得るかも示している。複素環アミンは高温で肉を焼いたときに形成されるが、この化学物質は初期には不活性状態にある。複素環アミンが体内で代謝されて初めて、DNA にとって有害となる可能性が生じる。同時に、人の体にはこれらの化学物質を解毒して無害なものにするタンパク質がある。

Zheng 氏らが報告しているように、複素環アミンの代謝と解毒に関連する遺伝子変異が、これらの化学物質への内部曝露を決定する上で一役買っている可能性がある。「これらの毒性曝露の影響から逃れる手段が人体にはあり、一部の人は他の人よりそれが上手できる」と Weinberg 氏は説明している。

同様に、一部の人の体は他の人より DNA 損傷の修復を上手に行うことができ、これが複素環アミンのパズルの一片となる可能性がある。複素環アミンと大腸癌に関するもうひとつの最近の試験では、相互作用に関する洞察を得るには、多くの遺伝子経路を評価する必要があるかもしれないと結論している。

「われわれの知見は、複素環アミン代謝経路の他に、細胞情報伝達や DNA 修復に関与する経路など、複数の経路を調べる必要があることを示している」とこの研究を率いた NCI の癌疫学・遺伝学部門(DCEG)の Dr. Rashmi Sinha 氏は述べている。

調べる経路の数が増すとともに、今後の研究では、一生とはいかなくても、長年かけて生じる曝露に関するデータを含めることも試みるべきであると複数の研究者らは述べている。

環境曝露は経時的に変化する傾向があり、どの曝露が最も重要かについてはほとんど明らかになっていない。平均で 10 年にわたる曝露か、最大曝露か、あるいは直近の 2 年間の曝露だけか。多くの疾患に関して、何も明らかになっていない。しかし、胎児発生や思春期など、人生の特定の時期が一部の曝露にとって重要となる可能性があると多くの研究者が考えている。

「その研究は複雑になる」と Kraft 氏は言う。「これらの問題は解決可能であるが、それには非常に大規模な研究が必要になる。データが複雑になるほど、研究の規模を大きくしなければならない」。

大規模研究、信頼できるデータ

遺伝子と環境の相互作用の研究における偽陽性に対する懸念は、はるかに大規模で厳密な全ゲノム関連研究が始まる以前の、初期の全ゲノム関連研究を彷彿させることに Ioannidis 氏は言及している。「われわれは、遺伝子と環境の相互作用の評価を大規模に行う必要があります」と同氏は述べた。「また、同分野における曖昧性を克服するため、エビデンスを正確に報告し、慎重に評価することが必要です」。Khoury 氏はこれに同意した。「前進するには、長期的な曝露に関する正確な情報と大規模な疫学調査によるゲノムデータが必要です。そして、その情報は入手困難です」。

—Edward R. Winstead

【写真キャプション訳】

Mirosław Stuzik による DNA の造形物(写真: Tomasz Gasoir) [画像原文参照]

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ゲスト報告

「NCI 世界保健センターのディレクター Dr. Edward Trimble 氏の報告」

人口 3000 万人のウガンダには 2 人、人口 8700 万人のエチオピアには 4 人。これは最近報告された腫瘍医の人数である。このような状況の改善に向け、NCI 所長の Dr. Harold Varmus 氏は着任まもなく NCI 世界保健センターを設立し、世界的な癌の研究・治療の改善を最優先項目の 1 つとしている。世界保健センターが掲げるテーマには、癌に関する世界的な負担の軽減に最大の効果が期待できる研究の支援などがある。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/103012/page4>

◆対談

「ケニアの癌医療の改善に関する Dr. Patrick Loehrer 氏との対話」

米国の癌センターの多くは、発展途上国の癌対策と治療の向上を支援するためのプログラムを行っている。インディアナ大学医学部では、20 年以上の間、ケニアの大学と共同でケニアのヘルスケアを向上するためのイニシアチブを進めてきた。インディアナ大学の Dr. Patrick Loehrer 氏がこのイニシアチブについて語った。
<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/103012/page5>

◆注目の臨床試験【原文】

「HIV 陽性癌患者における幹細胞移植の安全性」

HIV 感染者における血液癌および骨髄異形成症候群に対する同種造血細胞移植(BMT-CTN-0903)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/103012/page7>

◆その他の情報【原文】

「訃報:Dr. E. Donnall Thomas 氏」

Dr. E. Donnall Thomas 氏は、骨髄移植を確立した功績で 1990 年のノーベル生理学・医学賞を受賞している。

「科学諮問委員会(BSA)、11 月 5 日に会合を開催」

「NCI R2R(癌研究者と臨床医を結ぶコミュニティ支援プログラム)、11 月のサイバーセミナーを開催」

セミナーの内容は、エビデンスに基づく介入に関するメンターシッププログラムについて

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/103012/page8>

『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 10 月 30 日号

★メルマガ登録 <http://www.mag2.com/m/0000232914.html>

監修者名(記事順): 吉原 哲(血液内科・造血幹細胞移植/兵庫医科大学病院)

林 正樹(血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)

小宮武文(腫瘍内科/NCI Medical Oncology Branch)

大淵俊朗(呼吸器・乳腺内分泌/福岡大学医学部)

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