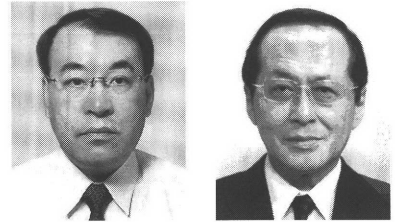


# がん撲滅に対する取り組み — 消化器癌の chemoprevention —

東京医科大学外科学第三講座

土田 明彦  
青木 達哉



わが国のがん対策は、国の主導として昭和59年度から「対がん10カ年総合戦略」が始まり、当初は21世紀に入ればがん撲滅が可能になるものと考えられていたが、依然としてがんによる死亡は増加の一途を辿っている。平成16年度からは、がん死亡率の激減を目標とした「第3次対がん10カ年総合戦略」が開始となったが、一体“何次”になったら、がんによる死亡が減少するのかは明らかではない。「第3次対がん10カ年総合戦略」の中で述べられているように、近年の分子生物学的研究の成果によって、がんは遺伝子の異常によって起る病気であるということが明白になったが、がんは極めて複雑性に富んでおり、発がんの要因やがんの生物学的特性、がん細胞の浸潤能・転移能やがんと宿主免疫応答の関係など、その全貌が十分に解明されているとは言い難い。消化器がんにおいても、近年の診断技術や治療法の進歩により、比較的早期の癌の治療成績は向上してきたが、進行した癌では未だに再発・転移を完全に抑えることは不可能である。化学療法も決して満足のいくべきものではなく、一部では分子標的治療薬が開発されて高い奏効率が得られているものの、依然として再発・転移に対する治療成績は不良と言わざるをえない。このような中で、種々の化学物質を用いて癌の発生を抑制する chemoprevention (化学予防) が脚光を浴びている。「第3次対がん10カ年総合戦略」のがん研究推進の重点的研究課題として、1) 学横断的な発想と先端科学技術の導入に基づくがんの本態解明の飛躍的推進、2) 基礎研究の成果を積極的に予防・診断・治療へ応用するトランスレーショナル・リサーチの推進、

3) 革新的な予防法の開発、4) 革新的な診断・治療法の開発、5) がんの実態把握とがん情報・診療技術の発信・普及、の5つが挙げられているが、化学物質によるがん予防は、上記3) 革新的な予防法の開発の中で、“生活習慣改善、化学物質投与等による介入試験の展開”として取り上げられている。

癌の化学予防は1970年代に提唱された概念であり、古くから種々の化学物質と発癌抑制との関連が研究されてきた。癌化学予防物質には天然化合物と合成化合物があるが、天然化合物としては、βカロチン、αカロチン、リコピン、クルクミン、ウルソール酸、各種ビタミンなどが挙げられ、安全性の面で優れている。一方、合成化合物としては、N-(4-ヒドロキシフェニル)-レチナマイド、スリンダク、セレコキシブ、ピロキシカム、タモキシフェン、トレミフェンなどがあり、効力が高く、安定的な供給ができるという利点がある。これらの化学物質を用いた従来の研究の多くは、癌が発生しないように予防する“一次予防”が主体であるが、近年では、癌発生後の治療の一つとして、あるいは、治療後の再発・転移を予防する“二次予防”に対しても研究が行われている。この中で、合成化合物であるセレコキシブなどのCOX-2阻害剤は、消化器癌に対する化学予防の中で最も研究が進んでいるものの一つである。従来、リウマチなどでアスピリンを長期間常用している患者では、大腸癌による死亡率が40~50%低値を示すことが報告されており、アスピリンやスリンダックなどの非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)が大腸癌の発生・進展に影響を与えることが示

唆されている。NSAIDsはCOX活性を抑制することにより抗炎症作用を示すので、NSAIDsの抗腫瘍活性を示すメカニズムの一つとして、COXが腫瘍発生に関与していることが考えられる。COXには3つのアイソザイムがあり、COX-1は種々の正常組織で恒常的に発現し、COX-2は炎症組織や腫瘍組織で発現し、COX-3は主に脳で発現している。したがって、NSAIDsは大腸ポリープや大腸癌に発現するCOX-2活性を抑制することによって、これら組織のプロスタグランジンE<sub>2</sub>の合成を抑制し、その増殖を抑制すると考えられている。このメカニズムの一つとして、間質細胞では、プロスタグランジンE<sub>2</sub>受容体のサブタイプであるEP<sub>3</sub>のアゴニストを投与すると、血管新生因子であるvascular endothelial growth factor (VEGF)の発現量が著しく増加することが明らかにされているが、腫瘍細胞自体にどのように関与しているかは明らかになっていない。大腸腫瘍に対する化学予防の臨床試験としては、米国において、家族性大腸腺腫症(FAP)や散発性大腸癌を対象として、スリダク、セレコキシブ、アスピリンなどを用いたものが行われている。このうち、COX-2阻害剤であるセレコキシブは、FAPのポリープを30%減少させたとの報告があるが、日本ではこのような臨床試験はほとんど行われていない。大腸をはじめとする消化管の癌では、COX-2に関する研究が幅広く行われているが、膵臓・胆道系での報告は少ない。そこで、われわれは種々の膵臓腫瘍、膵・胆管合流異常の切除標本を用いて、COX-2とVEGFの発現を免疫組織学的に検討したところ、膵管内乳頭粘液性腫瘍と膵・胆管合流異常では、種々の上皮でCOX-2、VEGFが高率に発現し、両者の間に有意な相関を認めた<sup>1) 2)</sup>。次いで、ハムスターによる膵・胆管合流異常発癌モデルを用いて、COX-2阻害剤による発癌抑制実験を行ったところ、対照群では術後12週目の胆嚢粘膜に上皮内癌が形成されたが、COX-2阻害剤投与群では癌の発生をほとんど認めなかった(論文投稿中)。以上の結果は、膵臓・胆道系においてもCOX-2阻害剤による化学予防が可能であることを示しており、術後の発癌予防などにその効果が期待されることである。

COX-2阻害剤以外に、現在最も注目を浴びている化学予防の一つとして、Vitamin K (VK)を

使った研究が行われている。従来、VKは止血に必要な微量栄養素と考えられてきたが、1980年代に入って、人工的に合成されたVK<sub>3</sub>に細胞増殖阻害作用やアポトーシス誘導作用があることが明らかにされ、放射線、化学療法などとの併用投与による相乗効果が報告されてきたが、本格的な治療にはいたらなかった。近年、VK<sub>2</sub>にも細胞増殖阻害作用や分化誘導作用があることが判明し、化学予防の一つとして改めて注目されている。VK<sub>2</sub>の研究が最も進んでいるのは血液領域で、われわれの大学の血液内科グループは、VK<sub>2</sub>が白血病細胞のアポトーシスを効率的かつ選択的に誘導されることを明らかにした<sup>3)</sup>。また、Bcl-2を過剰発現させた白血病細胞株では、VK<sub>2</sub>によるアポトーシス誘導はほぼ完全に抑制されるが、G1 arrestを介して単球系への分化が誘導されることを報告している<sup>4)</sup>。アポトーシスを誘導する経路としては、ミトコンドリアを介するもの、Fas-Fas ligandを介するものなどがあるが、VK<sub>2</sub>によるアポトーシス誘導の詳細なメカニズムに関しては未だ明らかになっていない部分が多い。現在、厚生労働省の「骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」と「特発性造血障害に関する調査研究班」の2班合同で、骨髄異形成症候群の不適性貧血などを対象に、VK<sub>2</sub>単独療法およびVK<sub>2</sub>とVD<sub>2</sub>併用療法による血球減少改善効果を検証する臨床研究が行われている。一方、消化器癌におけるVK<sub>2</sub>の研究は、主として肝癌で行われており、初発肝癌根治治療後の再発・二次発癌をVK<sub>2</sub>が抑制することが報告されている<sup>5)</sup>。また、肝癌の腫瘍マーカーであるPIVKA-IIが高値を示す症例では高率に腫瘍の門脈浸潤がみられることから<sup>6)</sup>、VK<sub>2</sub>投与によるPIVKA-IIの減少および門脈浸潤の予防が期待され、臨床的に証明されつつある<sup>7)</sup>。現在、肝癌治療後の再発・二次発癌の予防を検証する大規模な臨床研究が進行中である。しかし、その他の消化器癌では、大腸、膵臓などの細胞株に関する報告が散見されるのみである。そこでわれわれは、VK<sub>2</sub>の発癌抑制効果をみるために、胃癌および胆道癌細胞株を用いたVK<sub>2</sub>の化学予防効果を検討中であり、これら癌腫に対するVK<sub>2</sub>の効果のみではなく、アポトーシスや分化誘導のメカニズムに関しても解析を行っているところである。

以上のように、COX-2阻害剤、VK<sub>2</sub>などの化学

物質によるがん予防が徐々に臨床応用されつつあるが、未だ不明な点が多いため、今後一層の検討が待たれる。将来的には、これらの化学物質あるいは抗癌剤などをうまく組み合わせることにより、実効性と安全性の高い治療を開発することが可能であると考えられる。また、化学予防の効果を検証するうえで、ゲノムレベルあるいはタンパクレベルでの解析は不可欠であり、これによって個別化治療への道を開くことになるものと期待される。

#### [文献]

- 1) Aoki T, Nagakawa Y, Tsuchida A et al: Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in pancreatic tumors. *Oncol Rep* 9: 761-765, 2002
- 2) Tsuchida A, Nagakawa Y, Kasuya K et al: Immunohistochemical analysis of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in pancreaticobiliary maljunction. *Oncol Rep* 10: 339-343, 2003
- 3) Yaguchi M, Miyazawa K, Katagiri T et al: Vitamin K2 and its derivatives induce apoptosis in leukemia cells and enhance the effect of all-trans retinoic acid. *Leukemia* 11: 779-787, 1997
- 4) Miyazawa K, Yaguchi M, Funato K et al: Apoptosis/differentiation-inducing effects of vitamin K2 on HL-60 cells: dichotomous nature of vitamin K2 in leukemia cells. *Leukemia* 15: 1111-1117, 2001
- 5) 水田俊彦: Vitamin K2 による肝細胞癌再発抑制効果. *消化器科* 36: 629-633, 2003
- 6) Koike Y, Shiratori Y, Sato S et al: Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 91: 561-569, 2001
- 7) 小池幸宏, 白鳥康史, 椎名秀一郎他: 門脈内腫瘍浸潤予防を目的とした Vitamin K-II 投与による Randomized Prospective Controlled Study. *肝臓* 43 (suppl): A64, 2002



選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)

劇薬・指定医薬品・要指示医薬品<sup>(注)</sup>

**パキシル<sup>®</sup>** 錠10mg  
錠20mg

**Paxil<sup>®</sup>** 塩酸パロキセチン水和物 薬価基準収載

(注) 注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること。

●禁忌・効能・効果、用法・用量、使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造発売元 資料請求先  
**グラクソ・スミスクライン株式会社**  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

プロモーション提携  
**吉富薬品株式会社**  
大阪市中央区淡路町2-5-6

'02.6