

レビュー

オープンアクセス

発酵小麦胚芽抽出物-栄養補助食品又は抗がん剤？

Thomas Mueller 及び Wieland Voigt*

抄録

背景: 発酵小麦胚芽抽出物 (FWGE) は多物質組成物であり、他にも生物学的効果を発揮する可能性が高い 2-メトキシベンゾキノン及び 2,6-ジメトキシベンゾキノンを含有する。FWGE は、嫌気性解糖、ペントースサイクル、リボヌクレオチドレダクターゼを阻害する。顕著な抗増殖作用を有し、カスパーゼ・ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ経路を介したアポトーシス誘導により腫瘍細胞を死滅させる。FWGE は種々の抗がん剤と相乗的に作用し、マウスモデルで抗転移作用を示した。さらに、FWGE は MHC-I 複合体のダウンレギュレーション及び腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 及び様々なインターロイキンの誘導により免疫応答を調節する。F-344 ラットモデルのデータから、FWGE の結腸がん予防効果のエビデンスが得られた。

黒色腫患者を対象とした無作為化第 II 相試験の臨床データから、ダカルバジンと FWGE の併用投与は、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) に関して有意なベネフィットをもたらすことが示されている。同様に、結腸直腸がんを対象とした試験のデータから、FWGE 療法のベネフィットが示唆された。OS 及び PFS の延長に加えて、FWGE はいくつかの試験で生活の質 (QOL) を改善した。

結論: 結論として、これまでに得られているデータから、がん患者に対する非処方医療栄養としての FWGE の使用が正当化される。今後の化学療法レジメンの薬剤成分としての FWGE の価値をさらに明確にするためには、無作為化対照大規模臨床試験が必須である。

キーワード: 発酵小麦胚芽抽出物、in vitro 効果、in vivo 効果、臨床活性

背景:

がん患者の大半は、最終的には疾患の経過中に腫瘍性悪液質及び食欲不振に見舞われる [1]。腫瘍性悪液質の発生機序は未だ完全には解明されていないが、炎症性サイトカイン (インターロイキン (IL) -6 又は TNF- α など)、神経内分泌ホルモン、IGF-1 のダウンレギュレーション及び腫瘍蛋白質分解誘導因子など、様々な要因が想定されている [1,2]。臨床的には、腫瘍性悪液質の過程は、るいそう、衰弱、疲労が生じ、生活の質に重大な影響をもたらす [1]。細胞レベルでは、その他に加えて、腫瘍性悪液質は免疫応答の抑制及び代謝機能障害につながる [3]。また、最近のデータから、腫瘍性悪液質が生存期間短縮の独立予測因子として特定されており、体重が大幅に減少したがん患者では治療失敗のリスクが増加することが示唆されている [2,3]。これらの知見は、顕著な体重減少が発現する前であっても、特に膵臓がんのように重度の悪液質を誘発することがよく知られているがんにおいて、特定の栄養素の使用などの早期の治療的介入を支持している [3]。現在臨床使用されているがん患者の栄養補助食品の 1 つは、発酵小麦胚芽抽出物 (FWGE) であり、これは、Avemar[®] という商品名で世界の複数の地域で市販の栄養補助食品として利用可能である。いくつかの他の栄養補助食品と同様に、発酵小麦胚芽抽出物には数百から数千の異なる分子が含まれているが、発酵小麦胚芽からの様々な抽出物を用いた最近の研究に基づき、現在、グルコシドとして小麦胚芽に存在する 2 つのキノン (2-メトキシベンゾキノンと 2,6-ジメトキシベンゾキノン) は、FWGE の生物学的特性の一部に関与する可能性が高いと想定されている [3,4]。特許取得済みの FWGE の製造工程は、小麦胚芽の抽出、Saccharomyces cerevisiae による発酵、発酵液の分離、乾燥及び造粒からなる。この明確に定義された指紋クロマトグラフィー管理された製造工程により、試験室で標準化された化合物が

*連絡先: Wieland.Voigt@medizin.uni-halle.de

University of Halle, Department of Internal Medicine, Oncology/Hematology and Hemostaseology, Ernst-Grube Str. 40, 06120 Halle/Saale, Germany

得られる [3]。大量の発酵小麦胚芽抽出物が利用可能になったことで、複数の作用機序の特徴づけにつながる前臨床及び臨床研究が強化され、多様な臨床活性の可能性を示すエビデンスが得られた。その多様な活性にもかかわらず、意味のある毒性、変異原性又は遺伝毒性は認められていない [5]。発酵小麦胚芽抽出物は、その単剤での効果に加え、毒性を高めず、従来の化学療法の活性を低下させないようであった [6,7]。

本レビューの目的は、悪性疾患における Avemar® の作用機序並びに前臨床及び臨床活性に関して利用可能なデータを要約し、考察することである。

作用機序

代謝作用

正常組織と比較して、がん細胞は代謝亢進状態を示し、特にグルコースの利用及び大量の乳酸産生が上方制御されている [8]。グルコースは、急速に分裂する腫瘍細胞における核酸産生増加の前提条件であるリボース合成の非酸化経路の基質として機能する。FWGE は、がん細胞におけるグルコース取り込みを阻害し、RNA 及び DNA 合成の前駆体の分配に必要なトランスケターゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ及びヘキソキナーゼなどの嫌気性解糖及び PPP の酵素を阻害する [9-11]。解糖及び PPP の阻害に加えて、FWGE はリボヌクレオチドレダクターゼの阻害による DNA 合成の前駆体の分配を低下させる。この蛋白質は DNA のデノボ合成の重要な酵素であり、リボヌクレオチドを DNA 合成の前駆体であるデオキシリボヌクレオチド三リン酸に変換する [12]。これら糖代謝及び DNA 合成の主要な経路の阻害は、FWGE の増殖阻害能に寄与する。リボヌクレオチドレダクターゼはヒトがん細胞内で上方制御されることが多いため、抗がん療法の標的として有望である。多くの他の抗がん剤（ゲムシタビン、フルダラビン、クロファラビンなど）と同様に、FWGE は HT29 ヒト結腸がん及び HL-60 ヒト前骨髄球性白血病細胞株のリボヌクレオチドレダクターゼを著しく阻害することが示されている [13,14]。

DNA 合成阻害作用に加えて、FWGE はシクロオキシゲナーゼ 1 及び 2 の活性を同程度に阻害する。シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸からのプロスタグランジンの合成における重要な酵素である。プロスタグランジンは炎症過程を調節しており、これにより関節リウマチにおける FWGE の活性が説明される可能性がある [15]。

増殖抑制作用

我々を含む複数の研究グループが、*in vitro* 及び *in vivo* のヒト腫瘍モデルにおける FWGE の増殖抑制作用を研究している [8,10,13,16-22]。大規模な *in vitro* 抗がん剤スクリーニングにおいて、FWGE は結腸がん、精巣がん、甲状腺がん、卵巣がん、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳がん、胃がん、頭頸部がん、肝がん、神経膠芽細胞腫、黒色腫、子宮頸部がん及び神経芽腫のヒトがん細胞株において抗腫瘍活性を有する可能性があることが明らかになった。この一連のデータでは、観察された IC50 は 0.04 mg/mL から 0.7 mg/mL の範囲であり、これは他のグループからの報告と一致している [6,23]。異なる細胞株又は異種移植モデルにおいて、FWGE は用量依存的に腫瘍増殖を抑制することが明らかになった [9,10,13, 18-20,23,24]。FWGE は、カスパーゼ-PARP 経路を介したアポトーシスの誘導によって細胞を死滅させると考えられる [9,17]。

特に、FWGE は、単剤での活性の他に、エストロゲン受容体陽性乳がん細胞におけるタモキシフェンの活性を増強した [23,25,26]。大腸がん細胞株を用いた我々のグループの *in vitro* 試験では、5-フルオロウラシル (FU)、オキサリプラチン及びイリノテカンと FWGE の併用により、相加的～相乗的な薬物相互作用が認められた [6]。 *In vivo* 試験では、FWGE と 5-FU 又はダカルバジン (DTIC) を併用投与すると、結腸がん (ヒト BCR-25 細胞株) 及び黒色腫 (マウス B16 細胞株) のマウス腫瘍モデルにおいて相乗的な薬物相互作用が認められ、結腸がんモデルでは腫瘍サイズが縮小し、いずれのモデルでも転移発現率が低下した [19,26]。Szende らは、MCF-7、HepG2 又は Vero 細胞株においてダカルバジン、アドリアブラスチン又は 5-FU、また、3LL-HH 担がんマウスにおいてビノレルビン、シクロホスファミド及びドキシソルピシンと FWGE の併用投与を評価したところ、著しい薬物相互作用、特に、FWGE による細胞増殖抑制作用に対する拮抗作用は認められなかった [7]。さらに、FWGE と化学療法の併用は、マウスにおいて毒性を増加させなかった [7]。

抗転移作用

Hidvegi らは、3LL-HH、B16 及び HCR-25 細胞株を用いた脾臓-肝臓又は筋肉-肺マウス転移モデルにおいて、FWGE 単独又は細胞増殖抑制薬との併用の抗転移作用を報告した [19]。3つのマウスモデルのいずれにおいても、3 g/kg の FWGE を連日経口投与すると、対照マウスと比較して、肝臓又は肺への転移が有意に減少した [19]。さらに、FWGE と DTIC 又は 5-FU の併用投与により、黒色腫 (B16) 及び結腸がん (C38) モデルにおけ

る転移数は相乗的に減少した [19]。Hidvegi らが以前に報告した別の試験では、マウスモデルにおいて、FWGE 単独又はビタミン C との併用により、3L-HH (Lewis 肺がんの変異型)、B16 (マウス黒色腫)、RWT-M (ラット腎芽腫) 及び HCR25 (ヒト結腸がん) における転移の発生率が低下した [20]。注目すべき点は、B16 黒色腫モデルにおいて、FWGE とビタミン C の併用療法は、FWGE 単独群よりも劣った効果を示したことである [20]。

免疫学的作用

観察された FWGE の前臨床及び臨床効果のいくつかは、FWGE の直接的な抗増殖又は代謝作用によるものではなく、むしろ免疫応答の調節によるものと考えられる。

腫瘍細胞が免疫系による破壊 (特にナチュラルキラー細胞活性) を回避する一般的な方法の 1 つは、MHC-I 複合体の過剰発現である。FWGE は、細胞表面の MHC クラス I 蛋白質を有意に下方制御したことが示されている [21]。健康な末梢血単核球は影響を受けないままであったため、このプロセスは悪性 T 細胞及び B 細胞に対してやや選択的であった。MHC クラス I 蛋白質の下方制御に先立ち、いくつかの細胞内蛋白質の特定のチロシンリン酸化が生じ、細胞内カルシウム濃度が上昇した [21]。

腫瘍は、免疫学的応答を回避するために複数の戦略に従う。MHC クラス I 蛋白質の過剰発現と同様に、固形腫瘍血管の内皮細胞上での ICAM-1 蛋白質発現の減少は、免疫系の腫瘍へのアクセスを妨げる [27]。ICAM-1 発現の減少は、血管膜を介した白血球の遊走を阻害するため、腫瘍白血球の浸潤を阻害する。FWGE は、腫瘍内皮細胞における ICAM-1 の発現を上方制御し、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) のこれらの作用を相乗させることが示されている [16]。同研究において、FWGE はサイトカイン産生を誘導した。FWGE は、毒性閾値まで用量依存的に骨髄系で TNF- α の分泌を誘導したが、リンパ系細胞では誘導しなかった [16]。また、Telekes らは、IL-1a、IL-2、IL-5 及び IL-6 などのインターロイキンの誘導を報告した [16]。

Hidvegi らが報告した皮膚移植実験から、FWGE の免疫刺激作用がさらに示唆された [19,28]。同研究者らは、レシピエントとして C57B 1/10 マウスを用い、皮膚のドナーとして B10LP 亜系統を用いた。レシピエント群を、胸腺摘出マウス群と胸腺非摘出マウス群に分けた。皮膚移植後、マウスに FWGE を投与する又は投与しないで、皮膚拒絶までの時間を測定した。主な所見として、胸腺摘出マウスにおいて、FWGE は皮膚拒絶反応の時間を有意に短縮させ、胸腺摘出による免疫不全を抑制する作用を示した [19,28]。

結腸がんの予防

F-344 ラットを用いて、アゾキシメタン誘発結腸発がんに対する FWGE の影響を検討した。ラットにアゾキシメタンのみを投与したところ、全ラットの 83% で結腸腫瘍が誘発された。しかし、ラットにアゾキシメタンと FWGE を併用投与すると、結腸腫瘍の発生率は 44.8% に低下した。この効果は、異常な陰窩巣の数がほぼ同程度に減少することと並行して認められた [24]。これらの有意な結果にもかかわらず、この所見の正確な分子機序はまだ確立されていない。

臨床試験

前臨床データから、結腸がん及び黒色腫における FWGE の活性の可能性が示唆されている [19]。したがって、臨床研究ではこれら 2 つの要素に焦点が当てられた。ステージ III 黒色腫患者を対象として、DTIC によるアジュバント療法を DTIC と FWGE 8.5 g の併用療法の 1 日 1 回 12 ヶ月間経口投与と比較する無作為化非盲検第 II 相試験が実施された [29]。52 例に最長 7 年間投与し、追跡調査を行った。両群のベースラインパラメータに統計的な差はなかった。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) であった。全体として、有望な結果が得られ、PFS は併用療法群で 55.8 ヶ月、DTIC 単独療法群で 29.9 ヶ月であり、全生存期間 (OS) は併用療法群で 66.2 ヶ月、DTIC 単独療法群で 44.7 ヶ月であった。これらの結果は統計的に有意であり、p 値は 0.05 未満であった。生存データの改善に加えて、併用療法群では抗がん療法に関連した有害事象の発現率が低かった [29]。

1998 年に、結腸直腸がんを対象とした 2 つのパイロットスケール第 II 相試験と 1 つの大規模第 III 相試験が開始された [30-32]。いずれの試験結果も、FWGE 治療を含む併用療法群の方が優れていた。Jakab らが実施した試験では、患者 170 例を第 III 相試験に組み入れた。この試験は多施設共同試験であり、非盲検コホートデザインであった。各投与群への割り付けは、患者の選択により行われた。標準治療は、根治手術と放射線療法及び/又は化学療法 (メイヨークリニックレジメン) との併用であった。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) であった。割付けデザインのため、両投与群間で均衡は得られず、進行腫瘍 (ステージ IV を含む) の患者は FWGE 群の方が多かった [32]。PFS 及び OS は、FWGE 群の方が良好であった [32]。多変量解析では、腫瘍の病期と FWGE に

よる治療のみが生存の有意な予測因子であった [32]。Jakab らが報告した副作用は全体的に軽度であり、その内訳は下痢、悪心及び嘔吐、鼓腸、満腹、軟便及び便秘で、患者の 10%未満に発現したものであった [32]。

化学療法レジメンに FWGE を追加することにより PFS 及び OS が延長する可能性があるという問題に加え、肺がん及び乳がんなどのがん患者の QOL に対する FWGE の影響が研究された [15]。

肺がんでは、化学療法及び/又は放射線療法を受けている患者 16 名を登録して試験が実施された。FWGE が 8 ヶ月間投与され、EORTC QLQ-C30 質問票を用いて生活の質が評価された。12 週間の FWGE 投与後、全般的健康状態及び疲労感の QOL 改善が報告された。この改善は観察期間全体を通じて維持された [15]。乳がん患者を対象とした多施設共同 QOL 研究が開始された。患者 55 例が登録され、EORTC QLQ-C30 質問票を用いて生活の質の変化が検出された。平均観察期間は 32 ヶ月であった。生活の質のいくつかの要素は、FWGE による支持療法中に有意な改善を示した。治療開始から 3 ヶ月後、身体機能、情緒機能、全般的健康状態、悪心及び嘔吐、不眠症及び便秘において有意な改善が認められた ($p < 0.05$)。これらの改善は、投与期間全体を通じて安定していた [15]。

第 III 相非盲検多施設共同試験では、頭頸部がん患者 60 例 (病期 III~IV) を二群に分け、一方の群には標準的な抗がん療法 (SAT) のみを施行し、他方の群には SAT+FWGE を施行した [33]。2 ヶ月後、Spitzer の生活の質指数 (SQOLI) は有意に改善し、FWGE 群では循環血中ヒドロペルオキシド量が有意に減少した [33]。

前臨床試験では、致死量以下の放射線照射又はシクロホスファミド投与マウスにおいて、FWGE は血小板及び網状赤血球の再生を促進した [34]。そこで、FWGE と細胞毒性薬の併用投与及び FWGE 単独の継続投与が、FWGE を併用しない同じ治療法と比較して、固形がんを有する小児において治療関連の発熱性好中球減少症の発生率を低下させるかどうかを検討するため、非盲検、マッチドペアのパイロット臨床試験を実施した [35]。治療中及び追跡調査期間中、悪性疾患の進行は認められなかったが、評価項目において、発熱性好中球減少症イベントの数及び頻度は両群間で有意差が認められ、FWGE+細胞障害性薬剤群では 30 件 (24.8%) であったのに対し、細胞障害性薬剤群では 46 件 (43.4%) であった (Wilcoxon の符号付き順位検定、 $p < 0.05$)。したがって、FWGE は、固形がんを有する小児において治療関連の発熱性好中球減少症の発現率を低下させるために推奨される可能性がある、と、著者らは結論付けた [35]。

考察

栄養補助食品は、多くのがん患者が従来のがん治療を増強するため、あるいはがん又は治療関連症状を改善するために使用している。これらの栄養補助食品の一部は、がん患者の特別な医療目的のための食品として承認されている。FWGE (Avenmar®) は、この栄養補助食品群に属する。

前臨床 *in vitro* 及び *in vivo* データから、FWGE の増殖抑制作用、転移抑制作用、及び免疫学的作用が示唆されている [6,13,15,19,21]。また、FWGE がいくつかの代謝経路を阻害することはよく知られている [9,10,13,15]。一連の前臨床データにより、黒色腫及び結腸直腸がんなどの一部の臨床試験の実施が促された。これらの試験を総合すると、FWGE は化学療法に対する反応を改善し、進行期であってもがん患者の PFS 及び OS を延長する可能性があることが示唆された [29-32]。これらの興味深い一連の前臨床及び臨床データにより、FWGE が栄養補助食品であるか又は抗がん剤であるかという疑問が提起されている。

FWGE の前臨床及び臨床活性プロファイルに関する要約データを見ると、がん患者の治療におけるさらなる臨床評価の有望な候補と考えられる。がん細胞の代謝亢進状態に干渉し、DNA 合成の前駆体を産生するために必要な経路を阻害することで、本物質は悪性細胞に若干選択的になる。この考えは、末梢血リンパ球における FWGE の IC50 が Jurkat 細胞に比べて約 50 倍高いことを報告した Comin-Anduix らのデータによって裏付けられている [9]。この比較的広い治療域は、*in vivo* 試験及び臨床試験において FWGE の重大な副作用が認められていないことから裏付けられる [19,29,32]。臨床及び前臨床データから、FWGE は単剤活性を有し、一般的に使用される細胞増殖抑制剤及び他の抗がん剤の効果を調節 (相乗) するようであることが示唆されている [6,18,19,21,23,29,32]。G6PDH の阻害又は欠損により、細胞は放射線誘導アポトーシスに対して感受性を示す [36,37]。したがって、G6PDH を含む数種の PPP 酵素の強力な阻害剤である FWGE と放射線療法との併用は、試験に値すると考えられる。DNA 合成に関与する FWGE のさらなる標的はリボヌクレオチドレダクターゼであり、これは数種のがんで上方制御されるため、がん化学療法の重要な標的と考えられている [14]。フルダラビン又はシタラビン及びゲムシタピンなどの臨床的に有効な薬剤は、少なくとも部分的にはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することによりその細胞毒性作用を発揮する [14]。

FWGE は、その特異的高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) 指紋スペクトルによって示される多物質組成であり、正確な化学組成はまだ不明である。2つの主要成分は、2-メトキシベンゾキノンと 2,6-ジメトキシベンゾキノンである。これら 2成分は、主に FWGE の増殖抑制作用や代謝作用に関与すると考えられている。しかし、Hidvegi らの皮膚移植モデルを用いたデータからは、二つのベンゾキノン以外の成分が FWGE の免疫刺激活性に関与していることが示唆されている [28]。一方、Fajka-Boja らは、悪性 B 及び T 細胞株において、FWGE がまだ詳細が不明な機序によって MHC-I を下方制御することを示した。おそらく、Jurkat 細胞を用いた比較試験では、キノロン単独で処理した場合に 70%、完全抽出物で処理した場合に 90% の MHC-I の減少がもたらされるため、FWGE のキノロン画分は、少なくとも部分的にはこの現象に関与していると考えられる [21]。これらの所見に基づき、Hidvegi らが観察した皮膚移植片拒絶反応は、TNF- α 、IL-2、IL-4 又は INF- γ の誘導などの FWGE の既知の免疫調節作用に起因する可能性があるとして推測するのは魅力的である [16,38]。さらに、MHC-I 蛋白質発現の下方制御に伴い、細胞内カルシウム濃度の上昇及び一部未同定の蛋白質のチロシンリン酸化が認められた [21]。全体として、FWGE は、直接的な細胞毒性と免疫調節の組み合わせにより、その細胞毒性及び抗転移作用を発揮すると考えられる。

臨床使用において、推奨用量での FWGE の忍容性は極めて良好であり、広い治療域を有する [26]。FWGE は抗腫瘍活性に加え、生活の質の向上につながる付加的な効果を発揮すると考えられている [15]。これは、FWGE によって誘導されたがん患者の代謝変化によってある程度説明できる可能性がある。非酸化反応から酸化反応への PPP 切り替えを阻害することにより、グルコースから直接の糖酸化や脂質合成への核酸合成が低下する。その結果、患者の体重が増加し、体形が改善される可能性がある [15,39]。FWGE は、よく知られた標的薬であるイマチニブ (Glivec®) と同様に、代謝作用が類似しており、PPP の構成成分を標的としていることは興味深い [40]。

がん患者における FWGE の臨床的特性が、様々な種類のがんを対象とした少数の小規模及び大規模試験で観察された。しかし、Demidov らが実施した試験を除き、他のすべての試験は無作為化されておらず、医薬品登録のための臨床試験の基準を満たしていない。したがって、FWGE の潜在的な抗がん剤効果は臨床的に証明されているとは考えられない。FWGE の予想される効果を証明するには、さらに適切に実施された無作為化大規模試験が必須である。

結論として、入手可能なデータから、FWGE には毒性のない興味深い前臨床及び臨床活性プロファイルがあることが示唆される。FWGE は、複数の物質の構成によると考えられる一連の多様な機序によってその効果を発揮するようである。がん患者に対する非処方医療栄養としての FWGE の使用は維持可能と考えられ、化学療法との併用も可能と考えられる。しかし、現在のデータでは、抗がん剤としての FWGE の使用は正当化されていない。今後の化学療法レジメンの薬剤成分としての FWGE の潜在的価値をさらに明確にするためには、医薬品登録のための臨床試験の要求を満たす、無作為化され、十分に管理された大規模な臨床試験が必須である。

略語

DTIC : ダカルバジン ; DNA : デオキシリボ核酸 ; EORTC : 欧州がん研究治療機関 ; FDA : 米国食品医薬品局 ; 5-FU : 5-フルオロウラシル ; FWGE : 発酵小麦胚芽抽出物 ; HPLC : 高圧液体クロマトグラフィー ; ICAM-1 : 細胞間接着分子 1 ; IGF-1 : インスリン様成長因子 1 ; MHC : 主要組織適合遺伝子複合体 ; NSCLC : 非小細胞肺癌 ; OS : 全生存期間 ; PARP : ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ ; PFS : 無増悪生存期間 ; PPP : ペントース-リン酸経路 ; TNF- α : 腫瘍壊死因子 α 。

著者の貢献

TM と WV は原稿の作成に等しく貢献した。両著者が最終原稿を読み、承認した。

著者の情報

Thomas Mueller, PhD は生化学者であり、内科、腫瘍学/血液学及び止血検査学部門における腫瘍生物学の長である。

Wieland Voigt, MD は腫瘍内科医であり、准教授である。内科、腫瘍学/血液学及び止血検査学部門における上級医師及び実験腫瘍科の長を務めている。

利益相反

著者らは、利益相反がないことを宣言している。

受付 : 2011 年 6 月 29 日受理 ; 2011 年 9 月 5 日

発行 : 2011 年 9 月 5 日

引用文献

1. Tisdale MJ: Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009, **89**(2):381-410.
2. Kumar NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, Reddy K, Hastings S, Exterman M, Balducci L, et al: Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* **11**(3-4):107-117.
3. Telekes A, Hegedus M, Chae CH, Vekey K: Avemar (wheat germ extract) in cancer prevention and treatment. *Nutr Cancer* 2009, **61**(6):891-899.
4. Szent-Györgyi A: Biological oxidation and cancer. *Int J Quant Chem: Quant Biol Symp* 1982, **9**:27-30.
5. Heimbach JT, Sebestyén G, Semjen G, Kennepohl E: Safety studies regarding a standardized extract of fermented wheat germ. *Int J Toxicol* 2007, **26**(3):253-259.
6. Mueller T, Jordan K, Voigt W: Promising cytotoxic activity profile of fermented wheat germ extract (Avemar(R)) in human cancer cell lines. *J Exp Clin Cancer Res* 2011, **30**:42.
7. Szende B, Marcsek Z, Kocsis Z, Tompa A: Effect of simultaneous administration of Avemar and cytostatic drugs on viability of cell cultures, growth of experimental tumors, and survival tumor-bearing mice. *Cancer Biother Radiopharm* 2004, **19**(3):343-349.
8. Boros LG, Cascante M, Lee WN: Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery. *Drug Discov Today* 2002, **7**(6):364-372.
9. Comin-Anduix B, Boros LG, Marin S, Boren J, Callot-Massot C, Centelles JJ, Torres JL, Agell N, Bassilian S, Cascante M: Fermented wheat germ extract inhibits glycolysis/pentose cycle enzymes and induces apoptosis through poly(ADP-ribose) polymerase activation in Jurkat T-cell leukemia tumor cells. *J Biol Chem* 2002, **277**(48):46408-46414.
10. Boros LG, Lapis K, Szende B, Tomoskozi-Farkas R, Balogh A, Boren J, Marin S, Cascante M, Hidvegi M: Wheat germ extract decreases glucose uptake and RNA ribose formation but increases fatty acid synthesis in MIA pancreatic adenocarcinoma cells. *Pancreas* 2001, **23**(2):141-147.
11. Reddy BS, Hirose Y, Cohen LA, Simi B, Cooma I, Rao CV: Preventive potential of wheat bran fractions against experimental colon carcinogenesis: implications for human colon cancer prevention. *Cancer Res* 2000, **60**(17):4792-4797.
12. Takeda E, Weber G: Role of ribonucleotide reductase in expression in the neoplastic program. *Life Sci* 1981, **28**(9):1007-1014.
13. Illmer C, Madlener S, Horvath Z, Saiko P, Losert A, Herbacek I, Grusch M, Krupitza G, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T: Immunologic and biochemical effects of the fermented wheat germ extract Avemar. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005, **230**(2):144-149.
14. Shao J, Zhou B, Chu B, Yen Y: Ribonucleotide reductase inhibitors and future drug design. *Curr Cancer Drug Targets* 2006, **6**(5):409-431.
15. Boros LG, Nichelatti M, Shoenfeld Y: Fermented wheat germ extract (Avemar) in the treatment of cancer and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005, **1051**:529-542.
16. Telekes A, Kiss-Toth E, Nagy T, Qvarnstrom EE, Kusz E, Polgar T, Resetar A, Dower SK, Duda E: Synergistic effect of Avemar on proinflammatory cytokine production and Ras-mediated cell activation. *Ann N Y Acad Sci* 2005, **1051**:515-528.
17. Saiko P, Ozsvar-Kozma M, Graser G, Lackner A, Grusch M, Madlener S, Krupitza G, Jaeger W, Hidvegi M, Agarwal RP, et al: Avemar, a nontoxic fermented wheat germ extract, attenuates the growth of sensitive and 5-FdUrd/Ara-C cross-resistant H9 human lymphoma cells through induction of apoptosis. *Oncol Rep* 2009, **21**(3):787-791.
18. Saiko P, Ozsvar-Kozma M, Madlener S, Bernhaus A, Lackner A, Grusch M, Horvath Z, Krupitza G, Jaeger W, Ammer K, et al: Avemar, a nontoxic fermented wheat germ extract, induces apoptosis and inhibits ribonucleotide reductase in human HL-60 promyelocytic leukemia cells. *Cancer Lett* 2007, **250**(2):323-328.
19. Hidvegi M, Raso E, Tomoskozi-Farkas R, Szende B, Paku S, Pronal L, Bocsi J, Lapis K: MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect. *Cancer Biother Radiopharm* 1999, **14**(4):277-289.
20. Hidvegi M, Raso E, Tomoskozi-Farkas R, Paku S, Lapis K, Szende B: Effect of Avemar and Avemar + vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals. *Anticancer Res* 1998, **18**(4A):2353-2358.
21. Fajka-Boja R, Hidvegi M, Shoenfeld Y, Ion G, Demydenko D, Tomoskozi-Farkas R, Vizler C, Telekes A, Resetar A, Monostori E: Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines. *Int J Oncol* 2002, **20**(3):563-570.
22. Tejeda M, Gaal D, Szucs I, Telekes A: Avemar inhibits the growth of mouse and human xenograft mammary carcinomas comparable to endocrine treatments. *J Clin Oncol* 2007, **25**:#21132.
23. Marcsek Z, Kocsis Z, Jakab M, Szende B, Tompa A: The efficacy of tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cells is enhanced by a medical nutriment. *Cancer Biother Radiopharm* 2004, **19**(6):746-753.
24. Zalatnai A, Lapis K, Szende B, Raso E, Telekes A, Resetar A, Hidvegi M: Wheat germ extract inhibits experimental colon carcinogenesis in F-344 rats. *Carcinogenesis* 2001, **22**(10):1649-1652.
25. Tejeda M, Gaal D, Szucs I, Telekes A: Avemar inhibits the growth of mouse and human xenograft mammary carcinomas comparable to endocrine treatments. *J Clin Oncol* 2007, **25**(20):#21132.
26. Johanning GL, Wang-Johanning F: Efficacy of a medical nutriment in the treatment of cancer. *Altern Ther Health Med* 2007, **13**(2):56-63, quiz 64-55.
27. Griffioen AW, Damen CA, Martinotti S, Blijham GH, Groenewegen G: Endothelial intercellular adhesion molecule-1 expression is suppressed in human malignancies: the role of angiogenic factors. *Cancer Res* 1996, **56**(5):1111-1117.
28. Hidvegi M, Raso E, Tomoskozi Farkas R, Lapis K, Szende B: Effect of MSC on the immune response of mice. *Immunopharmacology* 1999, **41**(3):183-186.
29. Demidov LV, Manziuk LV, Kharkevitch GY, Pirogova NA, Artamonova EV: Adjuvant fermented wheat germ extract (Avemar) nutraceutical improves survival of high-risk skin melanoma patients: a randomized, pilot, phase II clinical study with a 7-year follow-up. *Cancer Biother Radiopharm* 2008, **23**(4):477-482.
30. Koti C, Lengyel L: Tumours of the sigma and rectum: the completion of postoperative chemotherapy with Avemar. *Magy Seb* 2004, **57**:168.
31. Jakab F, Mayer A, Hoffmann A, Hidvegi M: First clinical data of a natural immunomodulator in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000, **47**(32):393-395.
32. Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh A, Nichelatti M, Hoffmann A, Kahan Z, Lapis K, Mayer A, Sapy P, Szentpetery F, et al: A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003, **89**(3):465-469.
33. Sukkar SG, Cella F, Rovera GM, Nichelatti M, Ragni G, Chiavenna G, Giannoni A, Ronzani G, Ferrari CA: A multicentric prospective open trial on the quality of life and oxidative stress in patients affected by advanced head and neck cancer treated with a new benzoquinone-rich product derived from fermented wheat germ (Avemar). *J Nutr Metab* 2008, **1**:37-42.
34. Gidali J, Hidvegi M, Feher I, Lapis K: The effect of Avemar treatment on the regeneration of leukocytes, thrombocytes and reticulocytes in sublethally irradiated or cyclophosphamide treated mice. *First Congress of the Hungarian Society of Clinical Oncology, Budapest* 2000.
35. Garami M, Schuler D, Babosa M, Borgulya G, Hauser P, Muller J, Paksy A, Szabo E, Hidvegi M, Fekete G: Fermented wheat germ extract reduces chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, **26**(10):631-635.
36. Tian WN, Braunstein LD, Apse K, Pang J, Rose M, Tian X, Stanton RC: Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in cell death. *Am J Physiol* 1999, **276**(5 Pt 1):C1121-1131.
37. Tuttle S, Stamato T, Perez ML, Biaglow J: Glucose-6-phosphate dehydrogenase and the oxidative pentose phosphate cycle protect cells against apoptosis induced by low doses of ionizing radiation. *Radiat Res* 2000, **153**(6):781-787.
38. Pfeiffer B, Preiß J, Unger C: Avemar. *Onkologie integrativ, Urban & Fischer Verlag München* 2006, **226**:229.
39. Cascante M, Boros LG, Comin-Anduix B, de Atauri P, Centelles JJ, Lee PW: Metabolic control analysis in drug discovery and disease. *Nat Biotechnol* 2002, **20**(3):243-249.
40. Boren J, Cascante M, Marin S, Comin-Anduix B, Centelles JJ, Lim S, Bassilian S, Ahmed S, Lee WN, Boros LG: Gleevec (ST1571) influences metabolic enzyme activities and glucose carbon flow toward nucleic acid and fatty acid synthesis in myeloid tumor cells. *J Biol Chem* 2001, **276**(41):37747-37753.

doi:10.1186/1475-2891-10-89

本論文を以下のように引用する: Mueller and Voigt: Fermented wheat germ extract - nutritional supplement or anticancer drug? *Nutrition Journal* 2011 10:89.

次の原稿を BioMed Central に提出し、以下を十分に活用してください:

- 便利なオンライン提出
- 完全なピアレビュー
- スペースの制約や色付き図の料金は不要
- 受理後即時に公開
- PubMed、CAS、Scopus、Google Scholar への収録
- 研究は無料で入手、再配布できる

投稿先: www.biomedcentral.com/submit

