



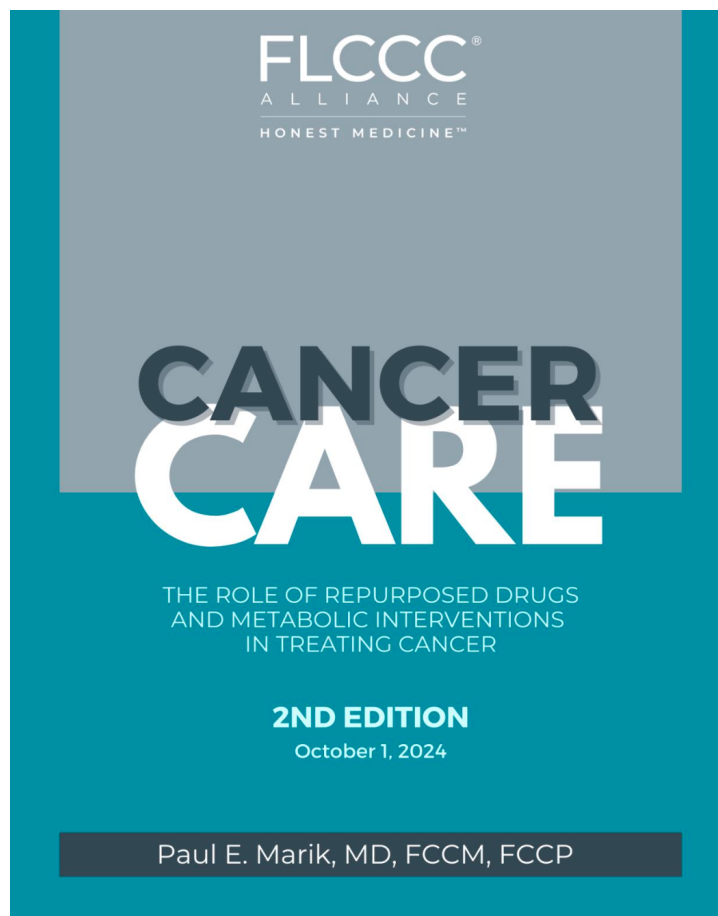
CANCER CARE (がん医療) 第2版 v.2.0

がん治療における転用医薬品と代謝的介入の役割

FLCCC ALLIANCE (COVID-19 重症治療最前線同盟)

HONEST MEDICINE (誠実な医療)

著者：ポール・E・マリク、MD、FCCM、FCCP



CC BY-NC-ND license

© 2024 FLCCC Alliance. クリエイティブ・コモンズCC BY-NC-NDライセンスに基づき一部の権利が留保されています。このライセンスは、一般的に、改変や商業的な利用を行わないことを条件に、他の人が帰属表示付きで作品を配布することを許可するものです。

原著

<https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2023/06/Cancer-Care-FLCCC-Dr-Paul-Marik-v2.pdf>



目次

まえがき	7
CANCER CARE（がん医療）第2版へのまえがき	8
序文	11
第2版への序文	13
第1章：はじめに	16
統合腫瘍学とその他の患者ケアモデル	16
がんが社会に与える影響	18
第2章：がんとは何か：その病態発生原因の理解	21
代替理論：がんは代謝疾患である	22
インスリンとがん	26
COVID-19、スパイクタンパク質、そして「ターボがん」	27
がんシグナル伝達経路	32
がん免疫	34
血小板とがん	40
血管新生と転移	40
がん幹細胞(CSC)	40
第3章：がんの予防	43
第4章：がん治療への代謝アプローチ	46
食事によるカロリー制限食、ケトン食、そして「本物」の食事	47
本物の食品：バンティング・ダイエット	50
がん悪液質の管理	52
断続的絶食、オートファジー、がん	53
がんに対するインスリン強化療法？	56
第5章：がん治療のための代謝および生活習慣介入	57
1. 血糖管理とケトン食（ケトジェニックダイエット）	57
2. 運動(有酸素運動と筋力トレーニング)	62
3. ストレス軽減と睡眠	63
4. 包括的なライフスタイルの改善	65
5. 太陽の光がもたらす健康効果	65
6. 太陽の光と皮膚がん	66
第6章：転用された医薬品	69
がん治療のための転用医薬品のまとめ	71
第一段階の転用医薬品：強い推奨	71
第二段階の転用医薬品：弱い推奨	72
第三段階の転用医薬品：データ不足	72
第四段階の転用医薬品 - 推奨しない	72
転移を抑制するための術前転用医薬品	73
第7章：第一段階の転用医薬品 - 強い推奨	76

1. ビタミンD	76
2. プロプラノロール	84
3. メラトニン	88
4. メトホルミン	92
5. クルクミン	93
6. イベルメクチン	97
7. メベンダゾール／フェンベンダゾール／アルベンダゾール	99
8. 緑茶	101
9. オメガ-3脂肪酸	104
10. ベルベリン	106
11. アトルバスタチンまたはシンバスタチン	107
12. ホスホジエステラーゼ5阻害薬：シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル	109
13. ジスルフィラム	110
14. アシュワガンダ（インド人参）	112
15. イトラコナゾール	114
16. ヤドリギ	116
17. シメチジン	118
第8章：第二段階の転用医薬品 - 弱い推奨	121
18. バルプロ酸	121
19. 低用量ナルトレキソン(LDN)	125
20. ドキシサイクリン	127
21. スピロノラクトン	128
22. レスベラトロール	130
23. ウィートグラス（大麦若葉）	133
24. カプトプリル	133
25. クラリスロマイシン	134
第9章：第三段階の転用医薬品 - データ不足	137
26. シクロオキシゲナーゼ阻害剤 - アスピリン(ASA)およびNSAID(ジクロフェナク)	137
27. ニゲラサティバ	142
28. 霊芝（レイシ）およびその他の薬用キノコ	142
29. ジピリダモール	144
30. 高用量ビタミンC点滴	145
31. ジクロロ酢酸(DCA)	147
32. ニトログリセリン	149
33. スルフォラファン	150
34. アルテミシニン	151
35. カンナビノイド	153
36. フェノフィブラート	156

37. ニクロサミド	156
38. パオペレイラ	157
39. タンポポエキス	158
40. アンノナムリカタ（サワーソップまたはグラビオラ）	159
第10章：第四段階の転用医薬品 - 推奨しない	162
41. ビタミンB複合体および抗酸化物質	162
42. コルヒチン	163
43. エシアクとフラワーエッセンス	164
44. サメ軟骨	166
45. レトリル（アミグダリン）	167
第11章：併用療法の可能性	170
温熱療法	170
腫瘍治療電磁場	172
光線力学療法	173
高気圧酸素療法	174
第12章：化学療法：基礎知識	176
メトロノミック化学療法（メトロノーム投与）	176
化学療法の基本	176
化学療法による副作用の治療に対する統合的アプローチ	183
付録	185
付録1. 転用医薬品／栄養補助食品の層別化のためのエビデンスの階層	185
付録2. その他の潜在的な抗がん作用を持つ物質で、限定的なエビデンスがあるもの	186
付録3. 図10の脚注	188
参考文献	190

免責事項

今回の研究論文は、がん患者に対する総合的な治療計画の一環として使用できる転用薬や生活様式・食事療法の変更に關する治療選択肢を評価した査読済みの文献のレビュー（総説）です。今回の研究論文は、がん治療の単独ガイドとして意図されたものではありません。本書の内容は、医療従事者の指導なしに治療を開始したり、担当医が処方する治療を回避したりする根拠として解釈されるべきではありません。この情報は、患者と医療提供者の相互の意思決定を支援するための基礎として提供されています。がん治療は常に医療提供者の監督下で行われるべきです。がん患者は、かかりつけの医療提供者だけでなく、統合医療の提供者にも必ず相談すべきです。

本書で概説されている治療介入は、主に腫瘍専門医による治療に加えて補助療法として使用されるべきです。その目的は、標準的な化学療法／放射線療法の毒性を軽減し（可能であれば化学療法の用量を減量し）、重度の免疫抑制、臓器毒性、標準的な化学療法による死亡を予防し、生活の質（QOL）を改善することです。しかし、患者は従来の化学療法や放射線療法を断念し、転用薬や生活介入に基づく「ホリスティック」な治療アプローチを選択することもできます。真のインフォームドコンセント、患者の自主性、個人の意思決定の原則に基づき、患者にはこの選択を行う権利があります。治療計画は、患者の家族および患者の治療を監督するプライマリケア提供者と話し合うのが最善です。

標準的な化学療法は、急速に分裂するがん細胞の集団を標的とします。これらの薬剤は一般的に腫瘍微小環境（TME）に悪影響を及ぼし、がん幹細胞（CSC）の増殖を促進して、転移の可能性を高める可能性があります。本書に列挙されている介入のほとんどすべてが、腫瘍微小環境への悪影響を制限する。さらに、本書で説明されている薬剤の多くはがん幹細胞も標的としています。このデータは、これらの介入を従来の化学療法と同時に使用することで、患者にとって最良の結果が得られることを示唆しています。

これは「生きている」文書であり、継続的に更新および改良されることにご留意ください。最新版を必ずご確認ください。

対象

この情報は、がん患者にとって特に興味深いものであり、転用薬の使用や生活習慣の改善といった複雑な問題について、がん治療の指針となるでしょう。しかし、前述の通り、患者が自己治療のために使用すべきではなく、有資格の医療従事者の監督下で使用すべきです。がん患者のプライマリケア医や統合医療医は、この文書に重要な情報を発見するでしょう。さらに、がんになるリスクを減らしたいと考えている方々にとっても、本書は興味深い内容となっています。すでにがんと診断されている患者は、食事によるカロリー制限と補助(同時)的転用薬について、かかりつけの腫瘍医と話し合うべきですが、明白な理由(既得権益)により、多くの腫瘍医はこれらの話題について話し合うことを嫌がるかもし

れません。このような状況では、患者は統合腫瘍医または統合プライマリケア医と関わるべきです。

患者への注意事項

本書は、最高レベルの科学的根拠に基づいています。患者は、この情報を確認し、データの信頼性を独自に検証し、治療の選択肢について家族または医療支援者と話し合うべきです。患者は、医療提供者と協力して、自身の価値観や目標に適合する治療計画を立てるべきです。ただし、患者は、悪徳な施術者だけが利益を得るような、未検証で非科学的な介入は厳に避けるべきです(代替医療を参照のこと)。

転用薬とは、「適応外使用」される薬のことであり、処方の一般的な根拠となっていますが、その適応症について米国食品医薬品局(FDA)による審査や承認を受けていないことを意味します。一部の推奨事項については、医療当局の間で意見の相違や論争の対象となる可能性があります。本書は、確固としたエビデンスと病態生理学の原則に基づいているため、科学の現状を正確に捉えていると考えられますが、公衆衛生機関や規制当局は異なる見解を示す可能性があります。

本書は、教育用資料を提供しようとする著者の努力の結晶であり、査読を経た出版物ではありません。著者、FLCCCおよびその経営陣、FLCCCに関わるいかなる個人も、提供された情報の使用または誤用について責任を負うものではありません。利益の保証や、害の不存在の保証は一切できず、提供された情報への依存は、あくまでも自己責任となります。

謝辞

この論文に貴重な貢献をしてくださったピエール・コーリー博士、ジャスティス・ホープ博士、モビーン・サイード博士、キャスリーン・ラディ博士、ネイサン・グッドイヤー博士に感謝いたします。さらに、私の考え方を導く上で非常に参考になった代謝腫瘍学に関する書籍の著者の方々にも感謝の意を表したいと思います。その中には、トーマス・セイフリード（『がんを代謝疾患として捉える』）、オットー・ワールブルグ（『腫瘍の代謝』）、ジェーン・マクレランド（『がんを飢餓状態にする方法』）、トラヴィス・クリストファーソン（『真実の足元をすくう』）、ジェフリー・ダッチ（『がんのツールキットを解説する』）、ナシャ・ウィンターとジェス・ヒギンズ・ケリー（『がんへの代謝的アプローチ： 深層栄養学、ケトン食、無害な生物学的個別化療法の統合』）。また、この研究の枠組みを提供してくれたアンチキャンサーファンドやレパースポージングドラッグインオノロジー（ReDO）グループのような団体にも感謝しています。

まえがき

ジャスティス・ホープ博士

医師として、また認定専門医として、私は30年以上にわたり、主に難治性疼痛に苦しむ患者のケアに携わってきました。2020年1月、私の友人が膠芽腫と診断されたとき、私は彼を助ける方法を見つけようと研究を始めました。

そこでわかったことが私をいらだたせました。友人の担当医が、化学療法、放射線療法、手術に転用薬の混合療法を加えれば、友人ははるかに良好な状態を保てるはずだったのです。

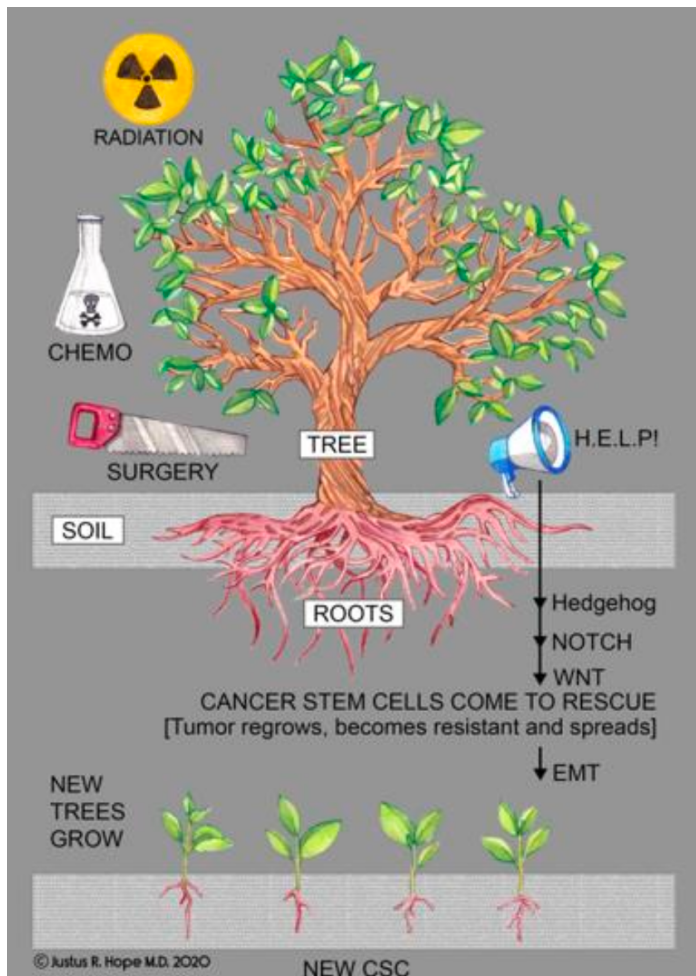


図1 がん幹細胞はがんの根源である（出典：ジャスティス・ホープ博士）

ハーバード大学の教授が、1990年代に自身の神経膠腫の治療に転用薬を使用したことが、転用薬のがん治療への使用を最初に思いついたきっかけでした。その教授は現在もご存命です。

私が繰り返し目にする最も深刻な問題は、がんが耐性転移を伴って再発することです。その時点で、転用薬を使用しても、それは多くの場合、負け戦です。この悲劇は、手術、放射線、化学療法といった標準的な治療が、がん幹細胞（CSC）の成長を刺激する(図1参照)ために起こります。転用薬をできるだけ早期に積極的に追加することで、がん幹細胞が腫瘍を再成長させ、より耐性があり、時には破壊できない形に変えるのを防ぐことができます。もし、すべての患者とその担当医にこの文書を読んでもらい、がんの診断時に生活習慣の改善とともに転用薬の混合薬を追加し(そして、手術、化学療法、放射線治療など、治療計画と併せて行う)、そうすれば、これらの患者の多くが、生存するだけでなく、より長く、より良い生活を送れるようになる可能性が高いでしょう。

ジャスティス・ホープはペンネームです。著者は本名で医療に従事しています。著者は『がん、コロナウイルス、その他の疾患を克服する：転用薬革命』を含む複数の著書があります。

CANCER CARE（がん医療）第2版へのまえがき

ジャスティス・ホープ博士

米国で最も多くの著書を持つ集中治療専門医であるポール・マリク博士が、がんに挑みました。マリク博士は数千件の研究を検証し、その過程で『CANCER CARE（がん医療）第1版』を出版するにあたり、基本的な真実を明らかにし、根強い誤解を打ち破りました。この第2版では、これらの内容をさらに拡充し、比較的有名ではない抗がん剤プロプラノロールを追加しています。さらに、新たなエビデンスに基づき、イベルメクチンを第一選択薬に格上げしました。

数多くの実際的な提案があり、すべてがPubMedの研究に基づいているため、科学的根拠やエビデンスの根拠を疑う余地はありません。マリク博士は、外科手術や生検の前に、転移リスクを減らすためにどの3つの転用薬を服用すべきかについて、いくつかの指針を示しています。腫瘍を切除するとがんが転移するリスクがあることは以前から知られていましたが、患者にはその旨が警告されていませんでした。マリク医師は、セレコキシブ、プロプラノロール、シメチジンを術前に使用することで、これらのリスクを軽減できることが研究で示されていると指摘しています。さらに良いことに、これら3つを併用することで相乗効果が得られる可能性もあります。

しかし、私がマリク博士の第2版を読んだところ、さらに多くのことが分かりました。ここにその内容を共有できることを光栄に思います。まず、がんの根本的な原因について説明します。マリク博士は、私たちが医学部で教わった体細胞突然変異説は、増え続けるデータによって裏付けられていないと指摘しています。何十年にもわたって言われ続けてきたように、がんは、最終的に制御不能な細胞分裂を引き起こす一連の突然変異によって引き起こされるものではありません。

むしろ、このデータは、トーマス・セイフリード博士が提唱するミトコンドリア機能不全モデルをより強く裏付けるものです。トーマス・セイフリード博士が唱えるように、がん細胞のミトコンドリアが正常な細胞に移植されると、正常な細胞はがん化します。しかし、がん細胞の核が正常な細胞に移植されても、がんは移りません。原因となる因子は核ではなくミトコンドリアに存在します。がんの中心的な問題は、DNAの突然変異ではなく、ミトコンドリアの欠陥です。

なぜ、がんはDNAの突然変異から生じるという神話が根強く残っているのでしょうか？

体細胞突然変異理論がシナリオであり、そのシナリオが費用が高く利益率の高い治療を生み出すからです。結果は依然として不十分です。しかし、マリク博士は、ミトコンドリア機能不全モデルに従ってがん治療に取り組むことで、異なる治療法が生まれ、はるかに優れた成果が得られると指摘しています。これらの治療法は、ほとんどの患者に対して標準的な治療に加えて実施することができ、生存期間の延長、場合によっては完全寛解をもた

らす可能性があります。さらに重要なのは、マリクの提言により、がんを完全に回避できる可能性があることです。これは、がん産業の利益を破壊する可能性がある見通しです。

話がそれてしまいました。

マリク医師が打ち破るその他の神話についても見ていきましょう。

「日光は体に悪い。なぜなら、日光はがんのリスクを高めるからだ。一方、日焼け止めは体に良い。なぜなら、日焼け止めはがんのリスクを低減させるからだ。」

これは間違いです。正反対です。第2版では、マリク医師は複数の研究結果を引用し、日光が黒色腫のリスクを低減させ、生存率を向上させる一方で、日焼け止めは逆の効果をもたらすことを説得力をもって示しています。

私の友人であり同僚でもある人物が、平均生存期間12.7ヶ月という深刻な脳腫瘍である膠芽腫を発症したとき、私は医学文献を調べ、転用薬を見つけました。2020年に『がん、コロナウイルス、その他の疾患を克服する：転用薬革命』という本を出版し、がん治療における転用薬に関する膨大なエビデンスベースを含む私の調査結果を公表した後、友人は米国ケア・オンコロジー・クリニックを通じて、アトルバスタチン、メベンダゾール、メトホルミン、ドキシサイクリンの4種類の転用薬を治療計画に追加し、約46か月間生存しました。これは、予想の4倍近い期間です。

このことについて、彼の家族は感謝していました。しかし、私たちは皆、もっと何かがあるのではないかと期待していました。そして、彼が最終的に亡くなったとき、最も大きな役割を果たしたのは放射線障害であり、がんではありませんでした。トーマス・セイフリード博士は、膠芽腫に関するインタビューで、同じ問題に気づきました。セイフリード博士は、脳は決して放射線を照射されるべきではないと説明しています。

2020年にこの情報があればよかったのと思います。私たちは当時、セイフリード博士とマリク博士のがんに関する知識を必要としていました。私の友人はもっとうまく対処でき、もっと長く生きられたかもしれません。

プロプラノロールについてお話ししましょう。マリク博士は、ビタミンD3に次いで、これをエビデンスに基づく支持の第2位に挙げています。なぜでしょうか？ この本はプロプラノロールの技術的かつ詳細な抗がん経路をすべて網羅しています。しかし、要点をまとめると次のようになります。プロプラノロールは、カテコールアミンの作用を遮断する β 遮断薬です。カテコールアミンはノルエピネフリンやエピネフリンなどの総称で、ストレスに遭遇すると放出されます。ストレスはがんを発症する可能性を高めます。そのため、カテコールアミンを遮断することで、プロプラノロールはがんを発症するリスクを低減します。しかし、この β 遮断薬の重要な特性は、転移の拡大を抑制することです。

ここで、マリク博士の最新刊のなかでもお気に入りの部分のひとつをご紹介します。転用薬3種類は、がん手術を受ける患者の転移拡大を予防する効果があります。これには、セレコキシブ、シメチジン、プロプラノロールが含まれます。

マリク博士は、これらの組み合わせは相乗効果がある可能性があるとして述べています。ポール・マリク博士は、がんにおける転用薬の科学を世界トップレベルにまで高めました。CANCER CARE（がん医療）第1版は、1200件以上のPubMed引用がある博士論文にふさわしい内容です。マリクは、この新版で1450件以上の参考文献を挙げ、さらに別の博士号を取得しました。米国で最も多くの論文を発表している集中治療専門医は、がんの予防と治療における転用薬に関する最も信頼性の高い科学的見解を発信する存在となっています。

また、個人的な意見としては、マリク博士と話をするのは楽しい冒険です。南アフリカ訛りで、人工知能のような専門知識ではあるものの、彼と話をするのは親友と話をするようなものです。私が知る限り、彼は知性、思いやり、謙虚さという最も素晴らしい組み合わせを備えています。

マリク博士の『マリク博士のCANCER CARE（がん医療）』の第1版と第2版は、世界のがんへの取り組み方を変えるでしょう。

ジャスティン・R・ホープ医師
カリフォルニア州レディング
2024年5月

序文

ポール・マリク博士

「どのような病気にかかっているかを知るよりも、どのような人物が病気にかかっているかを知る方が重要である。」

ヒポクラテス(紀元前460年~370年)

「助ける力があるとき、私たちはそうする義務がある。」

ミルコ・ベルヤンスキー(1923年~1998年)

何年も前のこと、私がまだ髪の毛も豊かにあった頃、そしてまだ誰もがコロナウイルス感染症(COVID-19)の存在を意識すらしていなかった頃、私は病院における主な死因のひとつである医療性敗血症の治療法を開発したことで知られるようになりました。医療性敗血症は、この国だけでも毎日約1,000人の命を奪っています。私の「カクテル」は、安全で安価、かつ入手が容易な3種類の薬剤を組み合わせたもので、敗血症の治療に転用できるものでした。ビタミンC、ヒドロコルチゾン、チアミンの3種類を患者に投与すると、たいていの場合、数時間以内に容態が好転しました。(1)

医薬品の転用は何も目新しいことではありません。米国では処方箋の約30%が適応外使用のために発行されています。(2) 新薬を市場に投入するには数十年を要し、数十億ドルの費用がかかる可能性がある一方で、既存の認可済み医薬品は、安全で手頃な価格で効果的な治療を短期間で提供するために再位置づけが可能です。

Front Line COVID-19 Critical Care Alliance(FLCCC、最前線の新型コロナウイルス感染症救命救急同盟)は、転用薬やビタミン、サプリメント、生活習慣の改善などを用いて、過去数年にわたってCOVID、ロングCOVID、COVIDワクチンによる合併症の治療に大きな成功を収めています。(3) 上記の症状に対するプロトコルの研究・開発を行っているうちに、膨大な量の情報を読み始め、興味深いパターンが浮かび上がってきました。そして、転用薬が断続的断食のような驚くべき非医薬介入とともに、がん治療において果たし得る潜在的な役割について調査することになりました。そうするうちに、かつて私が理解していたがんの原因や治療法の多くが誤っていたり、少なくとも見当違いであったことを知りました。

この文書をまとめるにあたり、私は数千時間を費やし、900以上の査読済み論文を読み、数十人の医師や専門家と協議しました。私は、がんの特効薬を発見したわけでも、転用薬をがん治療に用いることを最初に提案したわけでもないことを明確にしておきたいと思います。(4-7) 私が提供したいのは、従来のがん治療の限界を補う、よく研究された情報の集積所です。私は、がん患者をケアする医療従事者の方々が視野を広げ、患者の治療結果を改善できる可能性のある、科学的に有効性が裏付けられた、すぐに利用できる介入策について創造的に考えるよう促すことを目指しています。

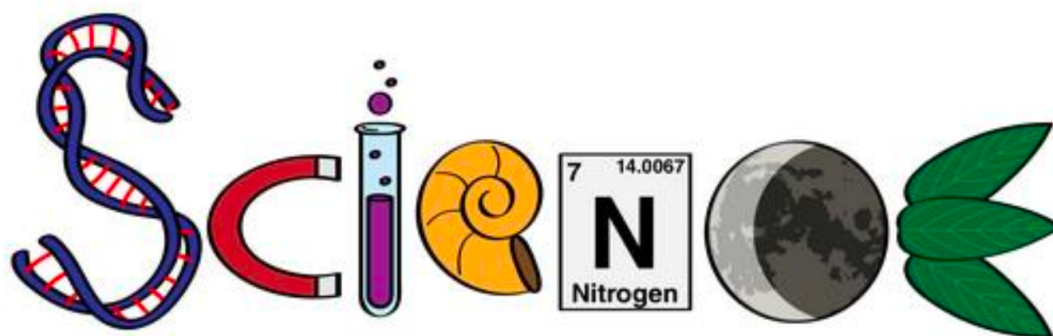
直接患者さんと接することはなくなりましたが、私は「まず患者に害を及ぼさないこと」というヒポクラテスの誓いによって、永遠に縛られることになります。この情報をまとめましたので、その目的のために私が最新情報として提供いたします。

さらに、社会の「化学物質化」により、人間は日々多数の発がん性物質にさらされています。(12) これらの環境発がん性物質ががんのリスク増加に寄与している可能性は高いですが、その影響を定量化することは困難です。

がんや転用薬に関する著書を持つ「ジャスティス・ホープ」というペンネームの医師は、がんになる人のほぼ全員が少なくとも1つの共通リスク要因を持っていると述べています。その要因には、喫煙(40%)、インスリン抵抗性(40%)、ウイルス(10%)、家族性腺腫性ポリポージス、BRCA変異などの遺伝性がん(10%)などがあります。(13)

第2版への序文

本研究の第1版で概説した基本概念および治療アプローチは変更されていません。しかし、多くの概念が洗練され、拡張されています。転用された医薬品のリストには、多数の追加が加えられています。最も重要なのは、新たに取得した臨床情報に基づき、推奨される再目的化された薬剤のリストの層別化が変更されたことです。これは動的なプロセスであり、今後の更新でこのリストが変更される可能性が高いと思われます。



We Need to follow the true science.

私たちは真の科学に従う必要があります。

一般的な略語の用語集

AKT：タンパク質キナーゼB(PKB)

ALA： α -リノレン酸

AMPK：アデノシンリン酸活性化キナーゼ

ARG1：アルギナーゼ1

BRCA1：乳がん遺伝子1

BAX/BAK：アポトーシスタンパク質のBCL-2ファミリーメンバー

CCR6：ケモカイン受容体6

CSC：がん幹細胞

CI：信頼区間

CGM：持続血糖測定器

COX：シクロオキシゲナーゼ

DC：樹状細胞

FOXO1：フォークヘッドボックスO1

EGFR：上皮成長因子（本書では上皮成長因子（本来はEGF）と上皮成長因子受容体のどちらもEGFRと略しています。原文のまま翻訳しました）

EGCG：エピガロカテキンガレート（緑茶ポリフェノール）

ERK：細胞外シグナル調節キナーゼ

FGF：線維芽細胞成長因子

GI：グリセミック指数

GTC：緑茶カテキン

GDH：グルタミン酸脱水素酵素

HDL：高比重リポタンパク質

HIF：低酸素誘導因子

HR：ハザード比

HK2：ヘキソキナーゼ2

HSP：熱ショックタンパク質

Hh：ヘッジホッグ経路

HER2：ヒト上皮成長因子受容体2

IGF-1：インスリン様成長因子-1

$\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ ：核因子カッパBの抑制因子

INF：インターフェロン

in vitro：インビトロ（試験管内または培養皿内）で実施されるもの

in vivo：生体内で実施されるもの

GH：成長ホルモン

IL：インターロイキン

JAK2：ヤヌスキナーゼ2

JNK：c-Jun N末端キナーゼ

MAPK：マイトジェン活性化プロテインキナーゼ

MAM：転移関連マクロファージ
MDSC：骨髄由来免疫抑制細胞
MMP：マトリックスメタロプロテアーゼ
mTOR：哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NAD：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NF- κ B：核因子カッパベータ
NOS：一酸化窒素合成酵素
NK細胞：ナチュラルキラー細胞
NSAID：非ステロイド性抗炎症薬
Nrf2：核因子E2関連因子2
OR：オッズ比
PDE5阻害薬：ホスホジエステラーゼ5阻害薬
PD-1/PD-1L：プログラム細胞死タンパク質1/受容体
PI3K：ホスホイノシチド3-キナーゼシグナル伝達経路
PGE2：プロスタグランジンE2
PUMA：p53 によって活性化するアポトーシス調節因子
RCT：ランダム化比較試験
REM：急速眼球運動
ROS：活性酸素種
ReDO：がん領域における薬剤の転用（再利用）
RFS：無再発生存期間
RR：相対リスク
STAT3：シグナル伝達および転写活性因子3
TAM：腫瘍関連マクロファージ
TGF：形質転換成長因子
TG：トリグリセリド（中性脂肪）
TME：腫瘍微小環境
TCR：T細胞受容体
TLR：Toll様受容体
TCGA：がんの分子基盤を理解するためのゲノム解析プロジェクト
TNF：腫瘍壊死因子
TRAIL：腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導因子
Treg：制御性T細胞
USPSTF：米国予防医療専門委員会
UV：紫外線
VDAC：電圧依存性アニオンチャネル
VCAM1：血管細胞接着分子1
VEGF：血管内皮増殖因子
WNT：WNTシグナル伝達経路
95%CI：95%信頼区間

第1章：はじめに

私たちは、がん患者の管理における統合的アプローチを強く支持します。統合腫瘍学の特徴については、患者(および多くの医療従事者)の間で多くの混乱が生じています。さらに、補完代替医療(CAM)戦略は従来の医療パラダイムの範疇外ではあるものの、全く異なるものであり、別個に検討されるべきです。CAMの使用は腫瘍学の現場で頻繁に見られ、がん患者のほぼ半数が診断後にCAMの使用を報告しており、積極的な化学療法や放射線治療を受けている患者では91%に上ります。(8, 9) したがって、補完医療と代替医療の区別を患者と話し合うことが不可欠であり、腫瘍医は患者とその家族と偏見のない率直な話し合いを行い、CAMの潜在的なリスクと利益を理解し、オープンで包括的な話し合いを促進することが重要です。これにより、補完医療(代替医療ではない)を従来の治療に安全に統合し、患者と医療提供者の知識共有を促進できる可能性があります。(10)

統合腫瘍学とその他の患者ケアモデル

・ **統合腫瘍学** 「真の統合腫瘍医」によるケアの提供は、がん患者にとって望ましいケアモデルです。統合腫瘍医は、正統派医学(腫瘍学)と統合医療(補完医療)の両方の資格・認定を有しています。イスラエル、ドイツ、スイス、インド、その他のアジア諸国を含む多くの国々では、ほとんどの腫瘍医は二重の訓練を受け、統合腫瘍医として機能しています。これは、ほとんどの腫瘍医が伝統的な正統派のアプローチに従う米国、オーストラリア、および一部のヨーロッパ諸国とは異なります。

統合腫瘍医は、さまざまなツール(治療オプション)をツールボックスに備えており、患者一人ひとりに合わせた独自の治療計画を立案します。統合医療医と患者は協力して統合医療治療計画を立案し、「両方の長所」を取り入れます。この場合、化学療法剤や放射線療法と補完医療を併用したり、補完医療のみを用いたりすることもあります。患者は、共同意思決定モデルに基づいて治療計画に参加します。患者の文化的信念を尊重し、批判的ではない患者と医師のコミュニケーションがオープンに行われます。

統合腫瘍学は、統合ケアモデルに専念する医療従事者による多分野にわたるチームを必要とします。ケアの主な焦点は、患者の生活の質であり、a) 症状、不安、痛みの緩和、b) 睡眠の質、c) 栄養、d) 栄養補助食品／ハーブおよび転用薬、e) 生活習慣の改善に重点が置かれます。統合腫瘍学は、科学的厳密性の範囲内で従来の医療を補完します。統合医療は、科学的厳密性に従って実施される厳密な研究に基づくことを目指しています。統合腫瘍学は実用的な研究に重点を置いており、実用的な試験では、適用性と一般化可能性を最大限に高めるために、日常的な臨床環境の全領域で介入を試験しています。このような実用的な試験では、多様な統合的アプローチが可能となり、個別化され、患者中心の成果が得られます。「正統派」の腫瘍医によるケアを受けている国の患者は、統合医療を専門とするプライマリケア医に相談すべきです。

・ **補完医療** 補完医療は、伝統的な正統派の医療の範囲内では考慮されない技術を伴いますが、科学的根拠があり、正統派以外の医療従事者によって実践されることが多いです。補完的アプローチの例としては、漢方薬、太極拳、ヨガ、鍼治療、マッサージ療法、脊椎操作、アートセラピー、音楽療法、マインドフルネスに基づくストレス軽減法などがあります。補完医療は伝統的な正統派の医療を補完するものであり、伝統的な医師によって適用される場合は統合医療と呼ばれます。

・ **代替医療** 代替医療とは、従来の医療に代わるものとして使用される医療です。代替医療は科学的根拠に基づくものではありません。代替医療とは、生物学的な妥当性、検証可能性、再現性、または有効性のエビデンスに欠けるにもかかわらず、医療の治癒効果を達成することを目的とするあらゆる行為です。科学的根拠のある治療法を、責任を持って倫理的な臨床試験によって検証し、効果があるかないかについて再現可能なエビデンスを提示します。正統派の統合医療とは異なり、代替医療は医学の範疇ではなく、科学的根拠に基づくものではありません。その代わり、証言、逸話、宗教、伝統、迷信、超自然的な「エネルギー」や疑似科学を信じることに依存しています。代替医療の中には、人体の仕組みに関する確立された科学に反する理論に基づいているものもあります。

がんが社会に与える影響

がんは、毎年1,000万人以上が死亡するという深刻な影響を人々の生活に与える世界的な脅威です。2023年には、米国で約200万人が新たにがんと診断され、約60万9,820人が死亡すると予測されています(表1参照)。(11)

がんは米国で2番目に多い死因であり、心臓病に次いで多いです。米国で新たにがんと診断される患者の少なくとも42%は、喫煙が原因のがん患者の19%を含め、過体重、アルコール摂取、栄養不良、運動不足の組み合わせが原因で発症する可能性があります。(11)

Types of Cancer (MALES)	# of cases	% of cases	Types of Cancer (FEMALES)	# of cases	% of cases
Lung & bronchus	61,170	21	Lung & bronchus	59,910	21
Prostate	34,700	11	Breast	43,170	15
Colon & rectum	28,470	9	Colon & rectum	24,080	8
Pancreas	26,620	8	Pancreas	23,930	8
Liver	19,000	6	Ovary	13,270	5
Leukemia	13,900	4	Uterus	13,030	5
ALL SITES	322,080		ALL SITES	287,740	

表1：がんによる死亡の多い部位 - 2023年推定値 出典：米国がん協会

左：男性 がんの種類 肺・気管 前立腺 大腸・直腸 膵臓 肝臓 白血病

右：女性 がんの種類 肺・気管 乳腺 大腸・直腸 膵臓 卵巣 子宮

さらに、社会の「化学物質化」により、人間は日々多数の発がん性物質にさらされています。(12) これらの環境発がん性物質ががんのリスク増加に寄与している可能性は高いが、その影響を定量化することは困難です。

がんや転用薬に関する著書を持つ「ジャスティス・ホープ」というペンネームの医師は、がんになる人のほぼ全員が少なくとも1つの共通リスク要因を持っていると述べています。その要因には、喫煙(40%)、インスリン抵抗性(40%)、ウイルス(10%)、家族性腺腫性ポリポージス、BRCA変異などの遺伝性がん(10%)などがあります。(13)

興味深いことに、がんとの関連性が最も高いのは、太り過ぎや肥満ではなく、インスリン抵抗性の存在です。(13) さらに、インスリン抵抗性とTG/HDL比(コレステロール値の指標)の上昇を併せ持つ患者は、心臓病やアルツハイマー病だけでなく、がんのリスクも高まります。(13, 14)

現在のがん治療は非常に複雑で、複数の治療法(図2参照)に基づいていますが、その多くは非常に高額で、効果(生活の質や5年生存率の観点から)も限定的であり、また多くの治療法は毒性も高いと言わざるを得ません。米国国立がん研究所は、2020年の米国におけるがん関連医療費は2089億ドルに上ると推定していますが、これは個々の薬剤のコストが上昇していることを考えると、明らかに過小評価です。(11)

2000年には、売上高が10億ドルを超えた抗がん剤はわずか2種類でした。わずか10年後には、がん治療薬トップ10の売上高がそれぞれ10億ドルを超えました。2010年には、米国では腫瘍医10人に対してがん治療薬の営業担当者が3人という状況でした。がんは大きなビジネスなのです。患者とその家族は、がん治療の結果として極度の経済的負担と苦痛に直面することが多く、これは「経済的毒性」として知られています。(15)

肺がん、乳がん、大腸がん、前立腺がん、膵臓がんなどの一般的ながんの治療に多額の費用が投じられているにもかかわらず、年齢調整死亡率は1930年以降、驚くほど安定しているか、あるいは増加さえしています。(11) 心臓病の予防と治療の改善に比べると、がんによる死亡率は過去30年間、ほぼ横ばい状態です。(16)

1992年から1997年の間に最も一般的な22種類の悪性腫瘍について収集されたデータに基づき、Morganらは、成人における治療的および補助的細胞毒性化学療法5年生存率への全体的な寄与は、オーストラリアでは2.3%、米国では2.1%と推定されるとしました。(17) 米国のより最近のデータによると、過去25年間(1995年から2018年)で、がん5年生存率は63%から68%に増加したに過ぎません。Ladanieらは、過去15年間における新しいがん治療による全生存率の改善はわずか2.4ヶ月であることを示しました。(18) Del Paggioらの研究では、過去30年間に3.4ヶ月の改善が報告されています。

(19) このデータは、がん治療に数十億ドルが費やされているにもかかわらず、「従来の」アプローチがほとんど失敗していることを示唆しています。代替医療、低コスト、低毒性、かつ効果的な治療法が早急に必要とされています。

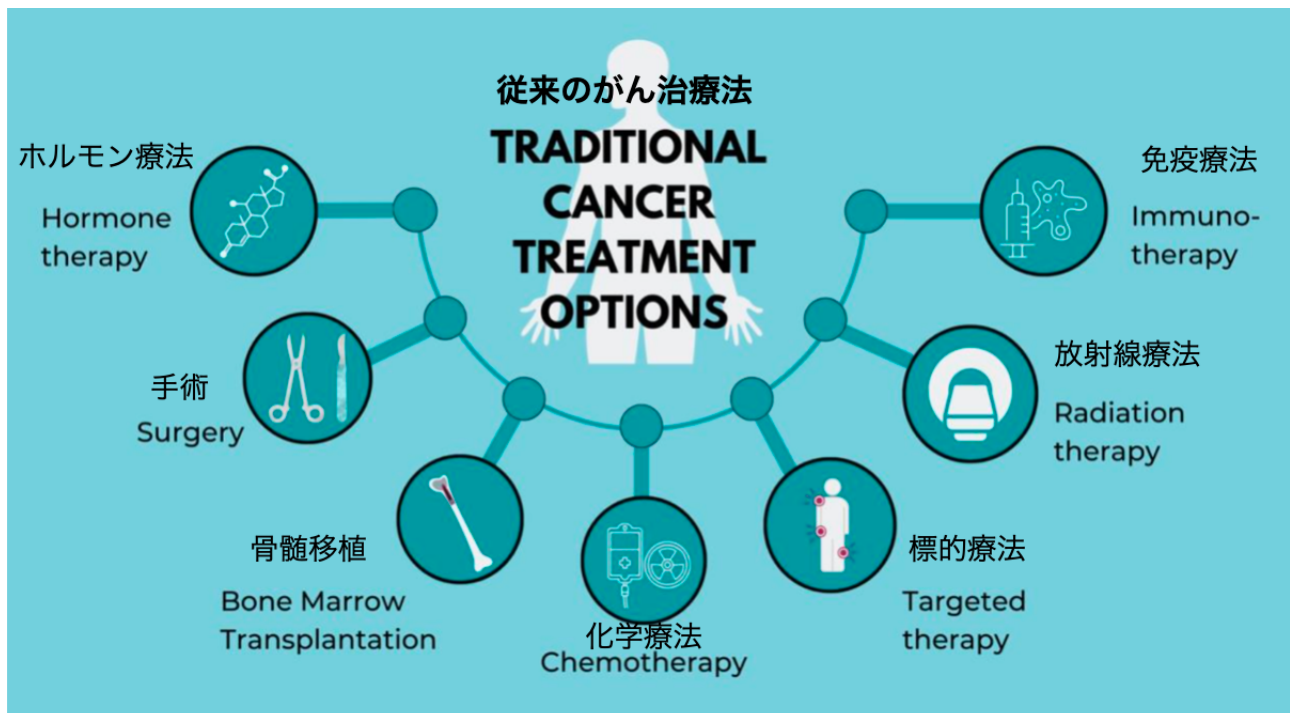


図2：「近代的」ながん治療は費用が高額で、効果も限定的である(出典：FLCCC)

第2章：がんとは何か：その病原原因を理解する

医学の基本原則は、病気を治療するには、その病気を理解する必要があるということです。がんは、簡単に言えば、制御不能な細胞増殖と分裂による病気であり、がんを抑制する様々な自然のプロセスが部分的に、あるいは完全に機能しなくなった状態です。

従来の理論では、がんは遺伝子変異および／または遺伝子不安定によって引き起こされ、以下の6つの「古典的な」生物学的特性を持つ細胞集団を駆動するとされています。(20)

1. 増殖シグナルの持続
2. 成長抑制因子の回避
3. 細胞死(アポトーシス)への抵抗
4. 複製による不死の実現
5. 血管新生の誘導
6. 浸潤および転移の活性化

「がんの特徴」を解明したHanahanとWeinbergは、すべてのがん細胞における最も重要かつ普遍的な発見、すなわち、好氣的解糖によるがん細胞の代謝リプログラミング（いわゆる「ワールブルグ効果」）を無視しました。(21) この点については、以下で詳しく説明します。(22, 23)

従来の考え方では、がんは特定の変異が起こった単一細胞に由来し、その変異が患者の「がん遺伝子」の特徴となるとしています。がん細胞の変異しやすさの増加を説明するために、DNA損傷の感知と修復に関与する遺伝子「管理者」または「保護者」の損失が提案されています。これらの管理者システムの損失により、遺伝子不安定性が生じ、前がん細胞ががんの6つの重要な特徴に到達することが可能になります。

ヒト全遺伝子解析計画をモデルとしたがん遺伝子解析アトラス計画（TCGA）は、一般的ながんの特異的変異を特定する試みでした。(24) TCGAは、ほとんどの種類のがんを網羅する4,645の遺伝子全体と19,184のエクソーム配列から得られた84,729,690の体細胞変異を使用して、変異の特性を評価しました。(25, 26) この大規模プロジェクトの成果は、がんの変異理論に深刻な疑いを投げかけています。

TCGAは、49の単一塩基置換、11の二重塩基置換、4つのクラスター化塩基置換、および17の小規模挿入・欠失パターンを特定しました。しかし、特定のがんに特徴的な特定の突然変異は認められませんでした（慢性骨髄性白血病とフィラデルフィア染色体は例外）。多くの腫瘍では突然変異は認められず、同じ細胞型の腫瘍間（腫瘍間異質性）および同じ腫瘍内（腫瘍内異質性）で突然変異に著しい異質性が認められました。(7) 髄芽腫などの小児腫瘍では、原因遺伝子の数は少なかったことが報告されています（0～2個）。膵臓がん、大腸がん、乳がん、脳腫瘍などの一般的な成人のがんでは、変異した主

要遺伝子の数は3～6個であることが多かったものの、いくつかの腫瘍では変異した主要遺伝子が1個または2個しか認められませんでした。がんは主要遺伝子の変異のみによって引き起こされるという考え方はもはや維持することが難しくなっています。(7) 矛盾はあまりにも多く、顕著です。

代替理論：がんは代謝疾患である

トラヴィス・クリストファーソンは著書『真実の誤り』の中で、次のように明確に述べています。

「どの研究者が、単一の突然変異または突然変異の組み合わせを指摘して、それだけががんの原因であると自信を持って言えるでしょうか。また、研究者が突然変異によって機能不全に陥った一連の細胞システムを指摘して、自信を持って同じ主張ができるでしょうか。」(7)

2009年のニューヨーク・タイムズ紙の社説で、「DNAの父」として知られるノーベル賞受賞者ジェームズ・ワトソンは、「私たちは、がんの背後にある遺伝的指示の解読から、がん細胞内の化学反応の理解へと、研究の主眼を移さなければならないかもしれない」と提案しました。(27)

悪性変異の根底には非常に特異的な現象があるものの、放射線、化学物質、ウイルス、炎症など、多くの非特異的な影響が病気の発症につながる可能性があります。実際、環境中のほとんどの刺激物質に長期間さらされると、がんを引き起こす可能性があるようです。(28) 非常に特異的な現象が非常に非特異的な方法で引き起こされる可能性があることは、セント・ジェルジによって「発がんのパラドックス」と考えられました。(28) このパラドックス（矛盾）は、依然としてほとんど解決されていません。(29)

それでも、遺伝子変異と遺伝的不安定性の概念は、ほとんどの従来のがん治療の基礎となっています。大手製薬会社と医療機関は、この概念を広め、非常に高価で有毒な化学療法薬の使用を促進してきました。前述の通り、がんは製薬業界にとって利益をもたらすもののなのです。がんを治すことが目的なのではありません。

遺伝子変異説が完全に正しいものではないことを示すエビデンスは数多く存在します。トーマス・セイフリード博士は、がんは主として遺伝性疾患というよりも代謝性疾患であるという説得力のある論拠を提示しています。(29, 30) 博士の仮説の根底にある考えは、がんはミトコンドリアの障害による酸化的リン酸化とエネルギー生産の障害であり、遺伝子異常はエネルギー生産と細胞代謝の障害による二次的なものであるというものです。セイフリード博士は、ミトコンドリア機能障害とエネルギー生産障害はあらゆるがんに共通していることを明確に示しています。(29, 30) がんを主に代謝疾患として捉えるという見解は、がんの管理と予防のアプローチに劇的な影響を与えるでしょう。しかし、遺伝的不

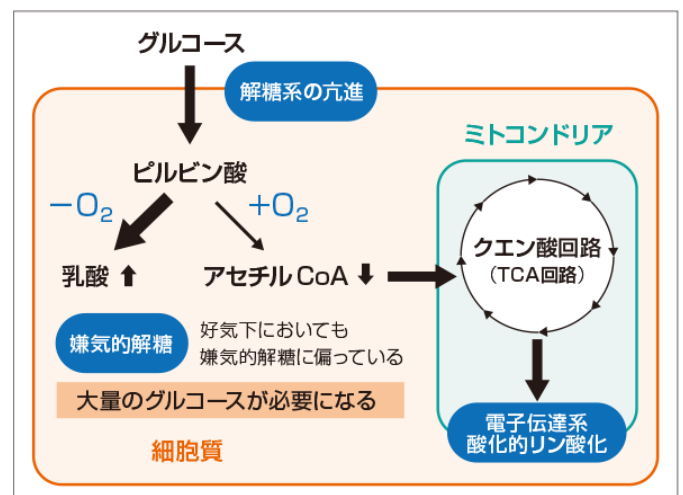
安定性とミトコンドリア機能障害の間には、非常に複雑な双方向の関係があることは明らかです。

がんは代謝性疾患であるという考え方は、1927年にオットー・ワールブルグによって初めて指摘されました。ワールブルグは、その発見により1931年にノーベル生理学・医学賞を受賞しています。(22, 23) ワールブルグ博士は、がん細胞は嫌氣的解糖（ブドウ糖の乳酸への分解）に依存しており、酸化リン酸化が損なわれている（ミトコンドリア内のクエン酸回路にピルビン酸が入り込まない）と報告しました。(22, 23) 簡単に言えば、これはがんがブドウ糖を栄養源としていることを意味します。

通常分化細胞は、細胞プロセスに必要なエネルギーを主にミトコンドリアの酸化リン酸化に依存しているのに対し、ほとんどのがん細胞は嫌氣的解糖に依存しています。この現象は「ワールブルグ効果」（訳注1）と呼ばれています。(31) ワールブルグ博士は、呼吸の不可逆的損傷ががんの主な原因であると提唱しました。がん細胞における嫌氣的解糖は、酸素の存在下でブドウ糖の取り込みが増加し、乳酸が産生されることを伴います。(29)

（訳注1）ワールブルグ効果とは、酸素が豊富に存在していても、ATP生成効率の高い好気性呼吸ではなく、非効率な嫌氣的呼吸（発酵）を行う現象です。がん細胞や免疫細胞、幹細胞、大腸菌や酵母など、さまざまな増殖細胞で見られます。

右図は「癌細胞におけるワールブルグ効果」
Published 2021年9月30日 癌ケトン食療法の現状と課題 | 萩原圭祐 先生（大阪大学）・ <https://eiyonews.com/ganketonshoku/warburg-effect-in-cancer-cells/> より引用



腫瘍代謝に関する広範な研究の後、ワールブルグ博士は次のように述べました。「がんは、他のあらゆる病気よりも、無数の二次的要因があります。しかし、がんにも、主要な原因は1つです。簡単にまとめると、がんの主要な原因は、正常な体細胞における酸素呼吸が糖の発酵に置き換わることです。」(22, 23)

この代謝表現型は、標識ブドウ糖アナログを使用した腫瘍イメージング(PET-CT)の基礎であり、がんの検出と管理のための重要な診断ツールとなっています。調査されたがんの大部分で、解糖系の遺伝子は過剰発現しています。(29) 多数の研究により、腫瘍のミトコンドリアは構造的および機能的に異常であり、正常なレベルのエネルギーを生成できないことが示されています。(32-37) さらに、ミトコンドリアの機能障害は、主にRTG反応（ミトコンドリアストレスシグナル）を通じて作用し、がん細胞の突然変異誘発表現型の根底にあるという説得力のあるエビデンスがあります。(38-42) ミトコンドリア機能の低下は、がん抑制遺伝子やがん遺伝子に異常を誘発する可能性があります。

正常細胞の核を除去した細胞の細胞質をがん細胞と融合させてキメラ細胞を形成すると、腫瘍形成性が抑制されることがよく知られており、正常ミトコンドリアが腫瘍形成性の表現型を抑制できることを示唆しています。(43, 44) Singhとその共同研究者らは、ミトコンドリアが腫瘍形成性の抑制に果たす役割について、ミトコンドリアが枯渇したrho0細胞におけるAPE1の発現の変化と腫瘍形成の表現型が、rho0細胞における野生型ミトコンドリアの外来性導入によって逆転しうることを示し、さらなるエビデンスを提示しました。(45) また、がん細胞の核を正常な細胞質に移植すると、腫瘍に関連するゲノム（DNAの文字列に表された遺伝情報すべて）の欠陥が派生した組織の細胞に継続的に存在しているにもかかわらず、正常な組織を形成するように再プログラムされることがよく知られています。(46, 47)

ウイルスが一部のがんの原因であることは以前から知られていました。興味深いことに、いくつかの発がん性ウイルスはミトコンドリアに局在したり、ミトコンドリアに蓄積したりすることが報告されています。ウイルスによるミトコンドリア機能の変化は、エネルギー代謝を混乱させ、その結果、がん抑制遺伝子やがん遺伝子の発現を徐々に変化させる可能性があります。ミトコンドリアの機能に影響を与える可能性のあるウイルスには、エプスタイン・バー・ウイルス(EBV)、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)のほか、SARS-CoV-2などがあります。(48-50)

細胞ががん化するのを防ぐ最初の防御策はアポトーシスです。アポトーシス経路は抗アポトーシス因子によって抑制されています。この2つのシステムはバランスを保って機能しており、どちらか一方が優勢になると、細胞はアポトーシスを起こすか、アポトーシスシグナルに抵抗します。がん治療における代謝アプローチは、アポトーシス経路を促進します。

ミトコンドリアおよびミトコンドリア関連膜における超微細構造異常に加え、酸化リン酸化(OxPhos)に寄与するクリステに富むリン脂質であるカルジオリピンの正常な含有量または組成を持つがん細胞は発見されていません。カルジオリピンは、クリステの超微細構造に直接的に関連する電子伝達系(ETC)超複合体の正常な機能に不可欠であることが知られています。(51) このようなミトコンドリアの構造および機能における異常が報告されているほか、ミトコンドリアの機能を変化させる遺伝子異常も多くのがんで認められています。多くのがんで認められるp53変異は、ミトコンドリアの酸化リン酸化を阻害することがあります。網膜芽細胞腫のがん抑制タンパク質であるRbは、ミトコンドリアの量と酸化リン酸化機能の異常に関連しています。(51) 構造的または機能的な異常を問わず、ミトコンドリアの異常がないがんはほとんどないと思われます。したがって、酸化リン酸化の非効率性は、がんの代謝上の特徴です。がん細胞が浸潤を行うには、かなりのATP/ADP比が必要であるため、酸化リン酸化の非効率性を補うために、ATP合成の代替システムが存在しなければなりません。細胞質基質レベルリン酸化とミトコンドリア基

質レベルリン酸化に依存することで、好氣的または嫌氣的増殖環境のいずれにおいても、がん細胞の増殖と浸潤に必要なATPと代謝の構成要素の両方が供給されます。(51)

酸素消費によるATP合成を行う細胞は、低酸素状態下やシアン化物処理により速やかに死滅します。多くのがん細胞はシアン化物処理や低酸素状態下でも生存できるため、これらの細胞におけるATP合成は酸化的リン酸化(OxPhos)以外のソースによるものでなければなりません。(51) ほとんどのがんに見られる遺伝子の不安定性と無作為な体細胞変異は、主に活性酸素の産生とOxPhosの機能不全による二次的な現象として生じています。1950年代以降、腫瘍の増殖と生存には大量のグルタミンが必要であることが認識されました(そのため、ほとんどの培養液にグルタミンが含まれています)。高親和性グルタミン輸送体SLC1A5(ASCT2)は、多形性膠芽腫(GBM)を含む複数の種類のがんで発現が上昇しており、グルタミンの純吸収を媒介していることが示唆されています。(52) それから数十年後、グルタミンがGBMを含むがん細胞の主要なエネルギー源であることが認識されるようになりました。(29, 30, 51-54) グルタミンとグルタミン酸の相互変換は正常細胞では双方向性であり、グルタミン合成酵素がグルタミンの形成を触媒しています。しかし腫瘍では、グルタミン分解酵素の過剰発現とグルタミン合成酵素の抑制により、グルタミン酸への前向き反応が促進されます。グルタミン分解酵素活性は、in vivoでの腫瘍の成長率とよく相関しています。グルタミンは、核酸や非必須アミノ酸の合成に必要な窒素を供給するだけでなく、クエン酸回路における基質レベルのリン酸化によるATP合成の前駆体となる α -ケトグルタル酸も供給します。

がん細胞のミトコンドリアネットワークに異常が生じると、酸化的リン酸化の効率が低下し、その結果、細胞はATP合成に基質レベルのリン酸化 (SLP) をより多く利用せざるを得なくなります。コハク酸-CoAリガーゼ (SUCL) は、ミトコンドリアマトリックス (訳注2) 酵素であり、コハク酸-CoAとADPをCoA-SH、コハク酸、およびATPに変換する触媒作用を担っています。注目すべきは、SUCLがATP形成に向かう場合、それは「ミトコンドリア基質レベルのリン酸化 (mSLP)」と呼ばれ、酸素が存在しない場合でも高エネルギーリン酸を生み出すことができるプロセスであることです。mSLPによるエネルギー生成は、いくつかの代謝経路において極めて重要であり、がん細胞における酸化的なリン酸化による非効率的なエネルギー生産を補う可能性もあります。グルタミン分解酵素経路は、グルタミン→グルタミン酸→ α -ケトグルタル酸→コエンザイムA→コハク酸の順に代謝されることで、高エネルギーリン酸の生成をサポートすると考えられています。(29, 30, 51-54) グルタミンは、長い間、がん細胞の増殖に必須の代謝物質と考えられてきました。(55) グルタミン分解酵素は、アミノ酸であるグルタミンからグルタミン酸を生成する酵素であり、グルタミン酸はTCAサイクルに供給されます。

(訳注2) ミトコンドリア内膜の内側の液体がマトリックスです

Chenらは、グルタミンの利用は、影響を受ける特定の酸化的リン酸化(OxPhos)複合体を問わず、OxPhosに部分的な欠陥のある細胞に共通する特徴であることを示しました。(56) がんのグルタミン依存症の大部分は、OxPhosの非効率性によるものである可能性

があります。グルタミンによってサポートされたミトコンドリア基質レベルのリン酸化（mSLP）は、低酸素または正常酸素の増殖環境のいずれにおいても、OxPhosの欠陥を補うことができます。

がん細胞のすべてではないにしても、そのほとんどがブドウ糖とグルタミンに依存して増殖していることはよく知られています。グルタミン以外のアミノ酸もミトコンドリア基質レベルのリン酸化（mSLP）を介してエネルギーを供給することができますが、グルタミンは、コエンザイムAのサクシニル体を生成するために必要な代謝変換にエネルギーを費やす必要がない唯一のアミノ酸です。（51）

グルタミンが駆動するグルタミン分解経路におけるミトコンドリア基質レベルのリン酸化（mSLP）は、TCAサイクルにおけるコハク酸-CoAリガーゼ反応によって裏付けられており、酸化的リン酸化と解糖の両方によるATP合成の低下を部分的に補うことができます。酸化的リン酸化の長期にわたる不十分な状態が、高まった解糖と補助的なミトコンドリア基質レベルのリン酸化（mSLP）の完全な機能と結びつくと、細胞は制御不能な増殖という既定の状態に入り、その結果、脱分化とアポトーシス抵抗性を引き起こします。すなわち、がんです。（51）ブドウ糖とグルタミンの同時制限は、がんの管理のための治療戦略となります。

インスリンとがん

インスリン、インスリン様成長因子-1（IGF-1）、ホスホイノシチド3-キナーゼ（PI3K）、mTORは栄養素センサーであり、細胞増殖因子はがんの発生と増殖に関係しています。（57）肥満、運動不足、高インスリン血症とインスリン抵抗性を特徴とする2型糖尿病は、がんのリスク要因として確立されています。（58）血中インスリンおよびCペプチド（インスリン抵抗性および長期的なインスリン分泌のマーカー）の増加も、がんのリスク増加と関連しています。高インスリン血症とがんの関連性は、インスリン反応を高める食事は腫瘍の成長を促進する可能性があることを示唆しています。最近の研究では、高血糖負荷の食事は、ステージIIIの大腸がん患者における再発および死亡のリスク増加と関連していることが示されました。（59）Yuanらは、結腸直腸がんと診断された2つの大規模前向きコホート研究の患者2006人を対象に、診断後の食事によるインスリンスコアと生存率との関連性を調査しました。（58）インスリンスコアは、さまざまな食品の食後インスリン反応を定量化するために開発されました。Yuanらの研究では、食事性インスリン負荷の最高五分位群と最低五分位群を比較した結腸直腸がん特異的死亡率の調整ハザード比（HR）は1.82；95%CI 1.20–2.75；p=0.006でした。

発がん物質

発がん物質やその他の環境要因は、がんの発生と強く関連しています。これらの要因は、おそらく慢性的な細胞損傷やミトコンドリアの損傷によるものです。表3を参照。

COVID-19、スパイクタンパク質、そして「ターボがん」

公表された症例報告やソーシャルメディアの報告では、特にCOVID-19のmRNAワクチン接種後にスパイクタンパク質に曝露すると、「ターボがん」（超進行性疾患）と関連することが報告されています。(60-69) これには、悪性度の高い新規のがん、特に若年患者やまれな細胞型／部位のがん、寛解後の患者における腫瘍の再発が含まれます。また、ロングCOVIDは、回復した患者ががんを発症しやすくし、がんの進行を加速させる可能性があることも示唆されています。(70) 米国防総省の医療疫学データベース（DMED）は、軍におけるCOVID-19mRNAワクチン接種後の悪性新生物の664%増加を報告しました（このデータは誤って削除されました）。この情報は、多くのがん、特に乳がん、結腸がん、肝臓がん、肺がん、腎臓がんに対して強い「安全性シグナル」を示したVAERSデータベースの分析によって裏付けられています。(71) 米国における15歳から44歳までの個人のがんによる死亡傾向（ICDコードC00-D48）は、2020年（1.7%）から上昇し始め、2021年（5.6%）と2022年（7.9%）に大幅に加速しました。(72) 同様の傾向は英国でも報告されています。(73) この傾向は2023年と2024年も続いている可能性が高いです。がんは主に高齢者の疾患であるため、この若い患者集団におけるがんによる死亡の増加は憂慮すべき事態です。最近の日本の研究では、がん全体および白血病、卵巣がん、前立腺がん、口腔咽頭がん、膵臓がん、乳がんといった特定のがん種における年齢調整死亡率が大幅に増加していることが示されました。(74) この研究では、第1回および第2回のワクチン接種の大規模接種後、2021年に一部のがんによる死亡が増加し、2022年の第3回接種の大規模接種後には、全がんによる死亡が大幅に増加しました。「接種」の回数を増やすことでがんリスクが高まるのは、免疫学的刷り込み（抗原性シンドローム）によって免疫抑制が強まることと関係している可能性があります。(75, 76) さらに、ワクチン接種回数が増えると、スパイクタンパク質の全身毒性（スパイク病）も高まります。(77)

SARS-CoV-2は、中心的な代謝経路を調節したり、ゲノムの完全性維持機構を妨害したりすることで、正常な細胞をがん細胞に変え、その結果、アポトーシス機構を阻害したり、細胞増殖を促進したりすることが示唆されています。(70,78) 免疫監視が損なわれたCD8+細胞の減少がターボがんの主な要因である可能性が高いです。これは、ワクチン接種シリーズの初回よりもむしろ「ブースター」を繰り返した後にターボがんが爆発的に増加したことを説明できるかもしれません。AnguesとBustosは、COVID mRNAワクチン接種に関連するがんリスクの増加を説明するために、マルチヒット仮説を提唱しています。(79) SARS-CoV-2および／またはスパイクタンパク質が腫瘍形成の増加につながる具体的な病態機序については、あまり研究されていませんが、いくつかの可能性のある機序が存在します。スパイクタンパク質はミトコンドリアを損傷し、ミトコンドリアの機能を変化させます。これは、がん細胞の発生と増殖において中心的な役割を果たしている可能性があります。(80-83) SARS-CoV-2は、自然免疫および獲得免疫の制御異常を引き起こします。CD8+細胞およびナチュラルキラー細胞の枯渇は、免疫監視を低下させ、腫瘍微小環境（TME）を変化させて腫瘍の増殖および転移を促進します。(84) 網膜芽細胞

腫タンパク質（pRB）は、細胞が分裂する準備ができるまで細胞周期を阻害することで過剰な細胞増殖を防ぐがん抑制タンパク質です。コロナウイルスの非構造タンパク質15（Nsp15）は、pRBの核外輸送とユビキチン化を誘導し、プロテアソームを介した分解につながります。(85) SARS-CoV-2における2つ目の潜在的な発がんメカニズムとして、Nsp2とNsp3が媒介するがん抑制タンパク質p53の分解が仮説として立てられています。(86) SARS-CoV-2のオープンリーディングフレーム8（ORF8）タンパク質は、主要なオートファジー（訳注3）の荷物受容体であるp62と相互作用し、それによってオートファジーを阻害します。(87) Jiangらは、スパイクタンパク質が核に局在し、DNA修復タンパク質のBRCA1および53BP1の損傷部位への動員を阻害することで、DNA損傷修復を阻害することを報告しています。(88) スパイクタンパク質は、I 型 IFNシグナル伝達を阻害し、I 型 IFNシグナル伝達がp53およびさまざまなサイクリン依存性キナーゼ阻害因子の活性化を介して、細胞周期を停止させることで、がん細胞の増殖を抑制していることから、がんのリスクを高めます。(89, 90) 代謝プログラムの再構築は SARS-CoV-2の特徴的な特徴であり、これは腫瘍形成に役割を果たしている可能性があります。代謝リプログラミングには、アミノ酸および脂質代謝、糖質代謝、エネルギー代謝、および免疫関連経路が含まれます。(70) さらに最近では、COVID-19ワクチンのバイアルから、サルウイルス 40(SV40)DNAプラスミドが単離されたとの報告があります（ソーシャルメディアによる報告）。SV40は発がん性ウイルスとして知られています。(91) IgG4抗体は、繰り返しCOVID-19ワクチンを接種することで誘導されます。(92, 93) IgG4は、がんの免疫回避に不可欠な役割を果たします。(94-96) IgG4は、寛容性M2様マクロファージを誘導し、結腸がんの病状進行と相関します。(97) また、ZangらはグルタチオンとIgG4の併用が Fc-Fc 反応を介して腫瘍の増殖を促進することを明らかにしています。

（訳注3）オートファジーとは、細胞内の不要な物質を分解してリサイクルするシステム

がん患者の場合、SARS-CoV-2／スパイクタンパク質との因果関係を立証することは困難である可能性があります。しかし、腫瘍をスパイクタンパク質で染色し、この因果関係を立証することは可能です。これらの「ターボ」がんは悪性度が高いことが多いため、本書で提供されている指針を含め、積極的な治療が推奨されます。

因子	傾向	単独のがんへの影響	曝露レベル
喫煙	1990年から2019年の間に、男性は28%、女性は38%減少(100)	男性の現喫煙者と、一度も喫煙したことのない男性とを比較した場合の小細胞肺癌(SCLC)のRR=46。 女性の現喫煙者と、一度も喫煙したことのない女性とを比較した場合のSCLCのRR=22(101)。	米国の成人の11.5%が喫煙(2021年)(102)
職業上の農薬曝露	1996年から2011年の間に農薬使用量が7%増加(103)	グリホサート曝露に関連する非ホジキンリンパ腫: RR=1.3 (104) RR=2.02 (105)	米国の農業労働数:240万人(2013)(106) 米国の農地面積の0.6%が有機農法
グリホサートの使用	グリホサートの使用量は、1990年から2014年の間に毎年平均17%増加した(107)	オーガニック食品の摂取は非ホジキンリンパ腫のリスク低下 (RR=0.79) と関連した (108)	米国では、平均して1ヘクタールあたり1.0kgの農薬が散布されている(107) トウモロコシと大豆のサンプルの59%からグリホサートとグルホシネートの残留物が検出された
化粧品	過去20年間の年間世界成長率は4.5% 1998年から2007年の北米での減少率は13%	乳がんの危険率 美容製品を頻繁に使用する白人女性は、使用頻度が低い女性と比較して1.15倍(109)	思春期の少女の85%が日常的にボディケア製品を使用している(110)
家具に含まれる難燃剤	塩素化有機リン系難燃剤の生産量は、1980年代半ばの年間1万4000トンから、2012年には3万8000トンに増加している(111)	デカブロモジフェニルエーテルとトリス(2-クロロエチル)ホスフェートの難燃剤は、乳頭性甲状腺がんのリスクが高い (RR=2.3) ことが関連付けられています(112)	家具の難燃性要件により、家具に広く使用されている(113, 114)
ラドンへの被ばく	安定しているはずである。ラドンは主に地質学的な起源である(115)	ラドン濃度が100Bq/m ³ 増加するごとに、肺がんの相対リスクが8~16%増加すると推定されている(116)	喫煙に次いで職業以外の肺がんの2番目の原因(116)

アゾ染料	EU(欧州連合)域内でアゾ染料が禁止(117)	不明	アゾ染料は工業用染料の大部分を占めている(118)
抗生物質	米国における近年の減少。2011年から2016年の処方箋数は5%減少。2016年から2020年には25%減少 2000年の1000人当たり1日あたり9.8定義日用量(DDD)から、2018年には1000人当たり1日あたり14.3DDDへと世界的に増加(119)	がん(120)について、最低用量群と最高用量群のRR=1.37	米国では、2020年に1000人あたり613件の抗生物質の処方箋が発行された。
電磁界(EMF)曝露	増加中(121)	小児白血病のRRは、曝露量が $0.4\mu\text{T}$ 以上の場合、 $0.1\mu\text{T}$ 未満の場合と比較して2.0に増加した(122)	どこにでもある
座りがちな生活スタイル	1998年から2013年の間に、身体活動ガイドラインを満たす割合が39%増加した。(123)	健康的なライフスタイルの組み合わせにより、がんのリスクが減少した(身体運動や健康的な行動を全く行っていないと報告した人と比較して、RR=0.29)(124)	成人の3分の2は、身体活動ガイドライン(中程度から激しい身体活動を週150分)を満たしていない(123)
睡眠不足	成人では睡眠時間は比較的安定しているが(125、126)、睡眠の質は低下している(127)。	睡眠状態が悪いカテゴリー(109)では、結腸直腸がん(RR=1.08)および肺癌(RR=1.11)のリスクが増加する。	米国成人の3分の1以上が、一晩に7時間未満しか眠っていない(2014年)(129)
ストレス	ヨーロッパでは、仕事上のストレスが増大している(130)	職業ストレスと結腸直腸癌(RR=1.36)、肺癌(RR=1.24)、食道癌(RR=2.12)のリスクとの関連(131)	従業員の71%は通常、勤務中に緊張やストレスを感じている(2019年)
帝王切開分娩	帝王切開率は、2003年の30%から2010年には37%に増加(132, 133)	小児腎臓がんの発生率増加(RR=1.25)(134)	2010年の北米における出生数の約3分の1(135)

家族構成	1960年の3.33から202年の2.50に減少	ホジキンリンパ腫のリスクは、年長者の兄弟姉妹の数が多いほど低い 兄弟姉妹が3人以上いる場合、いない場合と比較してRR=0.72(136) 兄弟姉妹が5人以上いる場合、いない場合と比較してRR=0.41(137) 急性単球性白血病 兄弟姉妹が3人以上いる場合、いない場合と比較してRR=0.35(137) 急性リンパ性白血病 兄弟姉妹が3人以上いる場合、いない場合と比較してRR=0.69(137)	2022年の平均家族人数は2.50人
母親の初産年齢	増加中 (138)	18歳未満で出産する女性は、35歳以降に出産する女性と比較してRR~1/3(139, 140)	米国の平均年齢は27.1歳(2020年)
発熱性疾患	救急外来への搬送率に傾向は見られない(141)	小児期の発熱性疾患を経験した成人における乳がん以外の疾患の発症率低下(142)	米国では、2歳未満の子ども280万人が毎年、発熱を伴って救急外来を受診している(141)
ホルモン避妊	英国では、ホルモン避妊薬の処方率は2000年から2018年の間に45%減少した。(143) 1995年から2010年の間、性経験のある女性の約82%がピルを使用しており、ほぼ一定を保っている。(144)	乳がんのRRは、使用者と非使用者を比較して1.20(145)	経口避妊薬を使用している15歳から44歳までの米国女性の4人に1人(2013年)(146)
母乳育児(母親)	母乳育児をしている母親の割合が、2010年の75%から2016年には81.1%に増加	母乳育児を5ヶ月間延長するごとに乳がんリスクが2%減少する。(147) 閉経前乳がんリスクの減少(RR=0.88) (148) 浸潤性上皮性卵巣がんのRR=0.76 (149)	81.1%の母親が出生時に母乳で育てる(2016年)
母乳育児(子供)	上記の欄をご参照ください	関連なし (148)	乳児の83.2%が母乳で育つ(2019年生まれ)

がんシグナル伝達経路

シグナル伝達経路は、細胞が様々な生理学的プロセスを制御し、外部刺激に応答する中枢システムです。通常、細胞はシグナルの受信、カスケード伝達、そして最終的には遺伝子発現を開始および／または阻害するための完全な一連の調節メカニズムを備えています。がん細胞ではシグナル伝達経路が通常過剰に活性化され、バランスが崩れています。本書に記載されているほぼすべての栄養補助食品および転用医薬品は、重要なシグナル伝達経路の複数のリンクを標的とする調節を通じて、シグナル伝達を促進および／または阻害することで抗がん作用を発揮します。最も関連性の高い経路には、以下のものが含まれます。

ヘキソキナーゼ2(HK2)経路 1977年、Pete Pedersenは、ワールブルグ効果の原因となる代謝異常を特定しました。すなわち、ヘキソキナーゼ2(HK2)による正常ヘキソキナーゼの乗っ取りと、それに続く大量の過剰生産です。(7,150) ヘキソキナーゼは、細胞質における解糖の第一段階です。がん細胞は、ヘキソキナーゼの胚性型(HK2)に切り替わり、細胞質からミトコンドリア外膜へと移動し、電圧依存性アニオンチャネル(VDAC)に結合します。(151-153) VDACは、ミトコンドリアの外膜にある孔状の開口部であり、ミトコンドリア内外の栄養素やシグナル分子の輸送に関与しています。HK2は、ワールブルグ効果を示すがん細胞で発現する主要な結合型ヘキソキナーゼアイソザイムです。ミトコンドリア外膜に局在することで、HK2はがん細胞の不死化を助け、生成阻害を回避し、新たに合成されたATPへの優先的なアクセスを獲得し、ブドウ糖をリン酸化します。(154) HK2がミトコンドリア外膜のVDACに結合すると、アポトーシス抵抗性の状態が生じ、ATPがミトコンドリアから細胞質へとバイパスされ、解糖が促進されます。HK2と結合すると、VDACゲートは「ロック」され、チトクロームCの放出が妨げられ、アポトーシスが阻止され、細胞は事実上不死化されます。HK2を標的とするいくつかの薬剤は、酵素をミトコンドリア外膜から分離します。これには、3-ブロモピルビン酸、クルクミン、レスベラトロール、およびその誘導体であるプテロスチルベンとケルセチンが含まれます。

p53経路(がん抑制経路)(155) p53経路は、細胞のDNAの損傷やエラーを監視するセンサーキナーゼによって活性化されます。損傷が検出されると、p53がん抑制タンパク質の核局在因子がリン酸化され、細胞核への移行が可能となり、p21、p16、p15、p19の発現が開始されます。これにより、細胞周期停止経路が活性化され、DNA修復が開始され、細胞分裂が阻止されます。修復が失敗したと判断された場合、BAX、BAK、および／またはPUMAが発現し、ミトコンドリアカスパーゼカスケードが開始され、アポトーシスが開始されます。

TGF- β 経路 TGF- β 経路は、細胞の成長、分化、およびアポトーシスを制御する上で重要な役割を果たしています。(156) TGF- β は、細胞表面の受容体に結合すると、SMAD転写因子（訳注4）を活性化し、抗アポトーシス遺伝子の抑制とアポトーシス促進遺伝子

の活性化をもたらします。この経路は、異常細胞のアポトーシスを促進し、前がん細胞の成長を抑制することで、がん抑制因子として作用します。この経路に欠陥があると、細胞増殖が制御不能となり、がんが発生する可能性があります。

(訳注4) 転写因子とは遺伝子の発現を制御するタンパク質

WNTシグナル伝達経路 WNT/ β -カテニン経路は、幹細胞の再生や器官形成など、多くの重要な細胞機能に関与するタンパク質のファミリーです。WNTシグナル伝達経路は、細胞増殖と分化の制御に重要な役割を果たしています。(157) 通常の状態では、WNTシグナル伝達は細胞増殖とアポトーシスのバランスを維持し、健全な組織の成長を確保します。しかし、この経路が過剰または不適切に活性化されると、がんの発生につながる可能性があります。WNTの活性化は、乳がん、肺がん、造血器悪性腫瘍で観察されており、腫瘍の再発の一因となっています。(158) WNT経路はNotch経路およびソニックヘッジホッグ経路と相互作用しており、これはがんの治療介入に影響を及ぼす可能性があります。

Notch (ノッチ) シグナル伝達経路 Notchシグナル伝達経路は、細胞分化、増殖、アポトーシスに関与するシグナル伝達機構です。(159) Notch受容体またはリガンド（特異的に結合する物質）における突然変異などのNotch経路の障害は、細胞増殖と分化の制御異常につながり、がんの発生の一因となる可能性があります。Notchシグナル伝達は結腸がんの発生に重要な役割を果たしており、Notch経路を標的とすることで、結腸がんをさまざまな補助療法に対して感受性のあるものにできる可能性があります。(160)

PI3K/AKTシグナル伝達経路 ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)シグナル伝達経路は、成長制御とブドウ糖代謝の両方に結びついています。PI3K/AKTシグナル伝達経路の活性化は、細胞表面の成長因子受容体が発動すると結合し、PI3Kの活性化が引き起こされることで起こります。(161) 活性化されると、AKTはBADやFOXOなどのアポトーシス促進タンパク質をリン酸化し、その活性を阻害します。AKTはまた、mTORC1を活性化します。mTORC1は細胞代謝を制御し、抗アポトーシス遺伝子であるBCL-2およびBCL-XLの発現を促進することで細胞の生存を促します。

ヘッジホッグ(Hedgehog)経路 ヘッジホッグ(Hh)は、発生過程において細胞間コミュニケーションに頻繁に使用される数少ないシグナル伝達経路のひとつです。(162) Hhは、哺乳類のほぼすべての器官の器官形成、および再生と恒常性維持に重要です。さらに、Hhシグナル伝達は多様なタイプのがんで障害されています。メベンダゾールは、グリオーマ、黒色腫、肺がん、卵巣がん、結腸直腸がんに共通して見られるヘッジホッグ経路の活性を低下させます。(163)

インスリン様成長因子-1 (IGF-1)経路 インスリン様成長因子1(IGF-1)は、主に肝臓で内分泌ホルモンとして産生され、また標的組織ではパラクリン/オートクリン様式でも産生されます。IGF-1シグナル伝達は主に、インスリン様成長因子1受容体(IGF-1R)という特定の受容体と結合することで媒介され、AKTシグナル伝達経路を活性化し、細胞の成長、増

殖、プログラム細胞死の抑制につながります。血中IGF-1濃度の上昇は、多くのがんのリスク要因であることが証明されています。一方、IGF-1濃度の低下は、がん発生率の低下と関連しています。

がん免疫

炎症は免疫防御の重要な柱です。しかし、慢性炎症はがんの発生と進行の兆候であると考えられています。慢性炎症は、分子、細胞、および臓器レベルで複雑な変化を引き起こし、腫瘍微小環境(TME)を変化させる可能性があります。がん細胞は、しばしば骨髄形成を刺激し、骨髄系細胞をTMEに動員する複数の成長因子を頻繁に分泌させます。(図3参照)。(164, 165) したがって、さまざまながんの腫瘍微小環境(TME)は、単球、マクロファージ、顆粒球、樹状細胞の高度な浸潤によって特徴づけられます。腫瘍微小環境(TME)内のほとんどの骨髄系細胞は未熟な状態で存在していますが、がん由来の成長因子がこれらの骨髄系細胞を、増殖、移動、および転移を促進し、がん細胞の生存と免疫回避を可能にすることで、発がんをサポートする細胞へと変化させます。したがって、がん患者はアポトーシスの異常に加えて、免疫系ががん細胞を異物として認識できないという免疫異常も併せ持つことになります。図3の細胞は、腫瘍微小環境(TME)を変化させ、発がんを促進する上で重要な役割を果たしています。

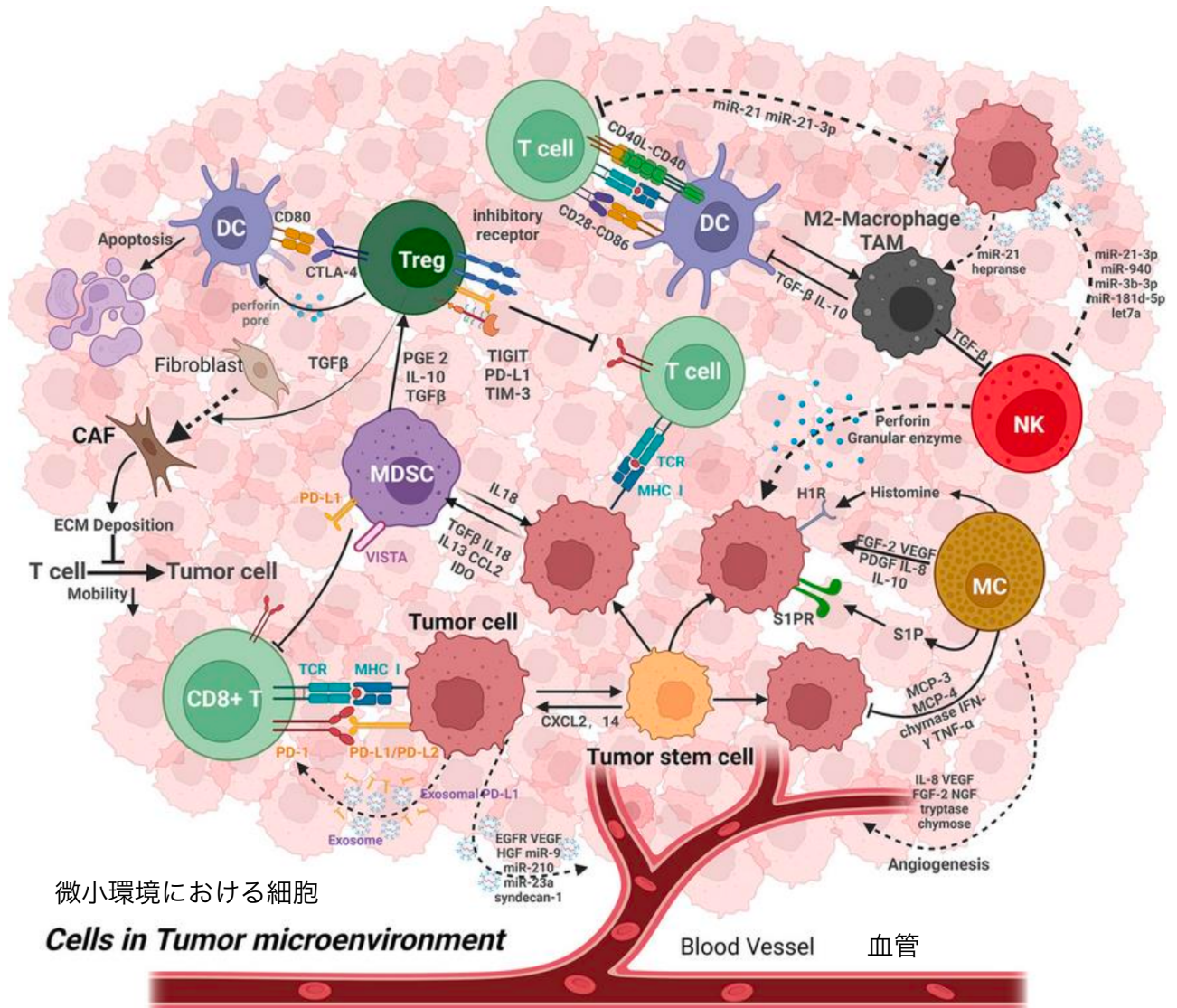


図3. 腫瘍微小環境(TME)における細胞および構造的構成要素(出典：Wang et al. クリエイティブ・コモンズ表示国際ライセンスに基づき転載)(165)

骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) 遠隔臓器における原発がん細胞の定着は、転移と呼ばれ、がんによる死亡の主な原因となっています。原発腫瘍の「根治的」切除にもかかわらず、診断時にすでに播種性がん細胞を有する患者は多くいます。原発腫瘍切除時に、がん患者の骨髄にがん細胞が認められることがあります。(166) このような患者は、数ヶ月、数年、あるいは数十年後に明らかな転移を発症することがあります。この潜伏期間中、がん細胞は増殖せず、静止状態または平衡状態を維持します。この状態は「がんの休眠」として知られています。転移休眠のタイムラインは、腫瘍、その微小環境、血管新生、腫瘍抗原特異的T細胞反応の相互作用によって制御されています。休眠の媒介因子のひとつに骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) があり、浸潤性腫瘍におけるその数は、幅広い腫瘍病理学において、がんの病期、悪性度、患者の生存期間、および転移に関連しています (図4 参照)。(167, 168)

広範な研究により腫瘍が適応免疫および自然免疫の反応から逃れる際に、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) が重要な役割を果たし、腫瘍の進行と転移を促進することが明らかになっています。(167,169-173) 腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球を介した宿主免疫は、播種性がん細胞の増殖を制御することができ、その結果、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) が宿主T細胞反応を逆転させることによって休眠状態から解放されるまで、病変は数年間から数十年間静止状態を維持することができます。

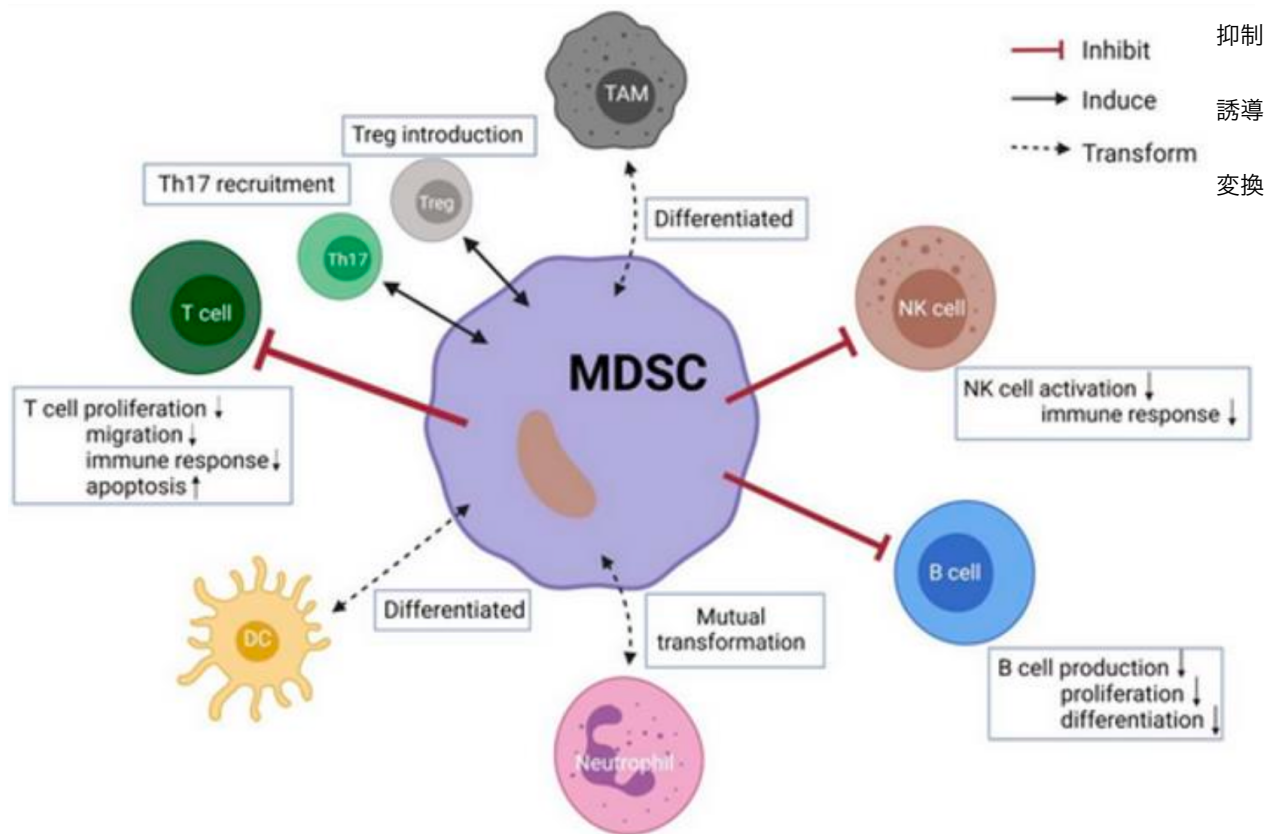


図4. MDSC(骨髄由来免疫抑制細胞)と他の免疫細胞間のクロストーク(情報伝達系の間の相互作用)。上向きの矢印は増加、下向きの矢印は減少を意味する。(出典：Ma et al. クリエイティブ・コモンズ表示国際ライセンスに基づき転載) (147)

骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) は活性酸素種、アルギナーゼ-1(ARG1)、一酸化窒素合成酵素(NOS)の産生によりT細胞の機能不全を誘導することで、免疫回避に寄与しています。ARG1は細胞外のL-アルギニンを尿素とオルニチンに分解します。L-アルギニンはT細胞の増殖、サイトカインの産生、T細胞受容体の発現に必要です。(174)

骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) は活性化エフェクターT細胞のクローン増殖を抑制するだけでなく、腫瘍特異的Treg (制御性T細胞) を誘導し、腫瘍を持つ宿主におけるT細胞の寛容を確立し維持することもできます。(172, 175, 176) さらに、インターフェロンの発現抑制、炎症性サイトカインの過剰発現、マトリックスメタロプロテアーゼ-9やその他の細胞外マトリックスや基底膜の完全性を損なうリモデリング因子の過剰発現による血管透

過性の亢進により、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) はがん細胞の浸潤を促進します。(171)

制御性T細胞 (Treg) Tregは、CD4+CD25+FOXP3+CD127low/-という普遍的なマーカーによって標識され、従来のTリンパ球から分化します。(177-180) 免疫恒常性を維持するために、Treg細胞は自己および非自己抗原に対する異常な免疫反応や過剰な免疫反応を抑制します。エフェクターT細胞、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞の抗腫瘍免疫応答を抑制することで、Treg細胞は腫瘍微小環境(TME)における腫瘍の増殖と拡散に寄与します。(178, 180, 181) さまざまな種類のがん患者において、腫瘍微小環境(TME)におけるTreg細胞の浸潤が多いことと予後不良とは関連します。(181-187) Treg細胞は、免疫抑制性サイトカインの産生、インターロイキン2およびIL-2受容体の消費、樹状細胞によるCD80およびCD86発現の調節、ならびにエフェクターT細胞の直接的な殺傷によって免疫抑制を引き起こします。(181) Tregはまた、血管内皮増殖因子 (VEGF) /VEGFR経路を介して血管新生にも大きく寄与しています。

ナチュラルキラー細胞 (NK細胞) NK細胞は、先天性免疫システムの中で最もがんと戦うのに適した細胞です。NK細胞は、免疫システムの中でがん細胞や感染細胞などの異常細胞を認識し、それらに反応する上で重要な役割を果たしています。T細胞は、T細胞受容体 (TCR) を保有しており、それによって細胞表面のMHC-I-ペプチド複合体と結合することが可能となり、免疫反応が開始されるかどうかが決まります。抗原処理関連トランスポーター (TAP) 複合体と β 2-ミクログロブリンの異常により、MHC-I自己抗体の輸送と表面提示能力が失われ、NK細胞ががん細胞を破壊できなくなります。

腫瘍関連マクロファージ (TAM) 循環単球から腫瘍に動員され、がんの存在に影響されて腫瘍の悪性度と進行を促進するマクロファージは、しばしば腫瘍関連マクロファージ (TAM) と呼ばれます(図5参照)。(188-190) マクロファージは、形態学的、表現型的、機能的変異性に基づいてM1とM2の2つのサブグループに分けられます。M2マクロファージは腫瘍促進性であることが示されており、腫瘍の増殖と転移を促進するのに対し、M1マクロファージは抗腫瘍免疫において重要な役割を果たし、腫瘍微小環境 (TME) (TME) における炎症促進作用を主に媒介します。(190-192) 転移性腫瘍では、マクロファージは原発性腫瘍とは異なる表現型と機能を持ち、しばしば転移関連マクロファージ (MAM) と呼ばれます。

腫瘍関連マクロファージ (TAM) は主に骨髄由来の単球から生じ、がん細胞が産生するケモカインCCL2が主な動員因子となります。骨髄由来の単球には、古典的単球と単球性骨髄由来免疫抑制細胞 (M-MDSC) の両方が含まれ、(193) 免疫応答の負の調節に不可欠です。(194, 195)

骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) によるIL-10の放出により、マクロファージによるIL-12の分泌が阻害されるため、免疫システムは腫瘍促進反応に偏ります。また、マクロファージは骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) によるIL-10の産生を促し、マクロファージ内のIL-6と

TNF- α のレベルを上昇させます。(194) 骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) のIL-6はがん細胞によって上昇し、その逆も起こることが報告されています。(194) がん細胞と骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) およびマクロファージの比率は固形腫瘍内の炎症を制御しており、これらの細胞間の相互作用は腫瘍微小環境 (TME) 内の炎症環境を劇的に変化させる可能性があります。(191,194) ヒトの固形腫瘍におけるマクロファージの高度浸潤は、不良な臨床転帰と関連しています。(190-192, 194-203) 同様に、腫瘍内または循環血中のマクロファージ成長因子またはその走化因子(CSF1やCCL2など)の発現は、しばしば予後不良と関連しています。(188)

腫瘍関連マクロファージ (TAM) は腫瘍微小環境(TME)において重要な役割を果たす免疫細胞であり、血管新生を促進し、T細胞機能を抑制することで腫瘍免疫抑制を媒介し、腫瘍微小環境における制御性T細胞 (Treg) の動員に寄与するケモカインを分泌し、血管内皮増殖因子 (VEGF)の発現を介してがん細胞の血管外遊出を促進することで、腫瘍の進行に大きく寄与しています(図5参照)。腫瘍関連マクロファージ (TAM) は、Th2、Treg細胞、IL-10、TGF- β などの腫瘍浸潤リンパ球から分泌されるメディエーターによって活性化されます。(204) 抗腫瘍免疫を抑制することで、FOXP3+制御性T (Treg) 細胞と腫瘍関連マクロファージ (TAM) はともに腫瘍の増殖を助長します。研究者らは、腫瘍関連マクロファージ (TAM) とTregが腫瘍の免疫回避に直接的に関与していることを突き止めました。(205) 腫瘍関連マクロファージ (TAM) とTregは結合して細胞ネットワークを形成し、そのネットワークは部分的に重複して、腫瘍の免疫抑制の頑強性と免疫療法への抵抗性に寄与しています。(191, 205)

腫瘍関連マクロファージ (TAM) は腫瘍転移において重要な役割を果たしています。(206) 腫瘍の増殖中に内皮細胞が間葉系転換を起こすことで、がん関連線維芽細胞が産生され、熱ショックタンパク質90 α (HSP90 α) を分泌します。(207) 腫瘍促進性腫瘍微小環境 (TME) を変化させるさまざまなメディエーターを分泌することで、腫瘍関連マクロファージ (TAM) は腫瘍の増殖を加速させることができます。血管内皮増殖因子 (VEGF)、血小板由来成長因子 (PDGF)、線維芽細胞成長因子 (FGF)、形質転換成長因子 (TGF-) などや、NF- κ Bを介したアポトーシスを阻害する因子、およびがん細胞の移動と転移を促進する血管内皮増殖因子 (198) などがあります。(191) 腫瘍関連マクロファージ (TAM) はまた、腫瘍の幹細胞性を高めることもあり、これはIL-1RA(IL-1受容体アンタゴニスト) などの免疫抑制性サイトカインの放出を増加させます。(191, 208) また、上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) のような成長因子を放出することで、がん細胞の増殖を促す腫瘍関連マクロファージ (TAM) は、がん細胞の増殖を直接的に促進する可能性もあります。(209) 肝細胞がんにおいては、より多くの浸潤性マクロファージによって誘発される活性化WNT/カテニンシグナル伝達が腫瘍前駆細胞の増殖を促進し、標的とするマクロファージの減少によりWNTが減少し、腫瘍の成長が遅くなる可能性があります。(210)

腫瘍関連マクロファージ (TAM) は、がん細胞におけるPI3K/AKT経路を制御することで、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導受容体 (TRAIL) などのアポトーシス促進性サイトカインを阻害する可能性があります。(211) 大腸がんや膵管腺がん細胞などのがん細胞にmiRNAを導入すると、M2マクロファージが産生するエクソソームが転移を促進します。(212) 転移性細胞は、マクロファージ炎症性タンパク質-3 α (MIP3 α) としても知られるケモカインリガンド20 (CCL20) とケモカイン受容体6 (CCR6) の経路を利用して単球を誘導し、転移関連マクロファージ (MAM) へと分化させます。MAMは、T細胞を抑制することで腫瘍細胞の生存と転移をサポートします。(191, 197) さらに、腫瘍関連マクロファージ (TAM) はマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) やシクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) などのいくつかの酵素を放出します。これらはすべてマトリックスを破壊し、内皮細胞の侵入を可能にすることで血管新生を促進する働きをします。(213) 腫瘍関連マクロファージ (TAM) は腫瘍形成を促進する特性を持つにもかかわらず、がん細胞を取り込み、NO、活性酸素、IL-12を放出することでがん細胞の細胞死を引き起こすことがあります。これは、特定の状況下で抗腫瘍反応を促し、腫瘍の成長を抑制します。(214) このことから、免疫抑制性および免疫刺激性の腫瘍関連マクロファージ (TAM) が同じ腫瘍内に共存しうることが示唆されます。(191, 194, 215)

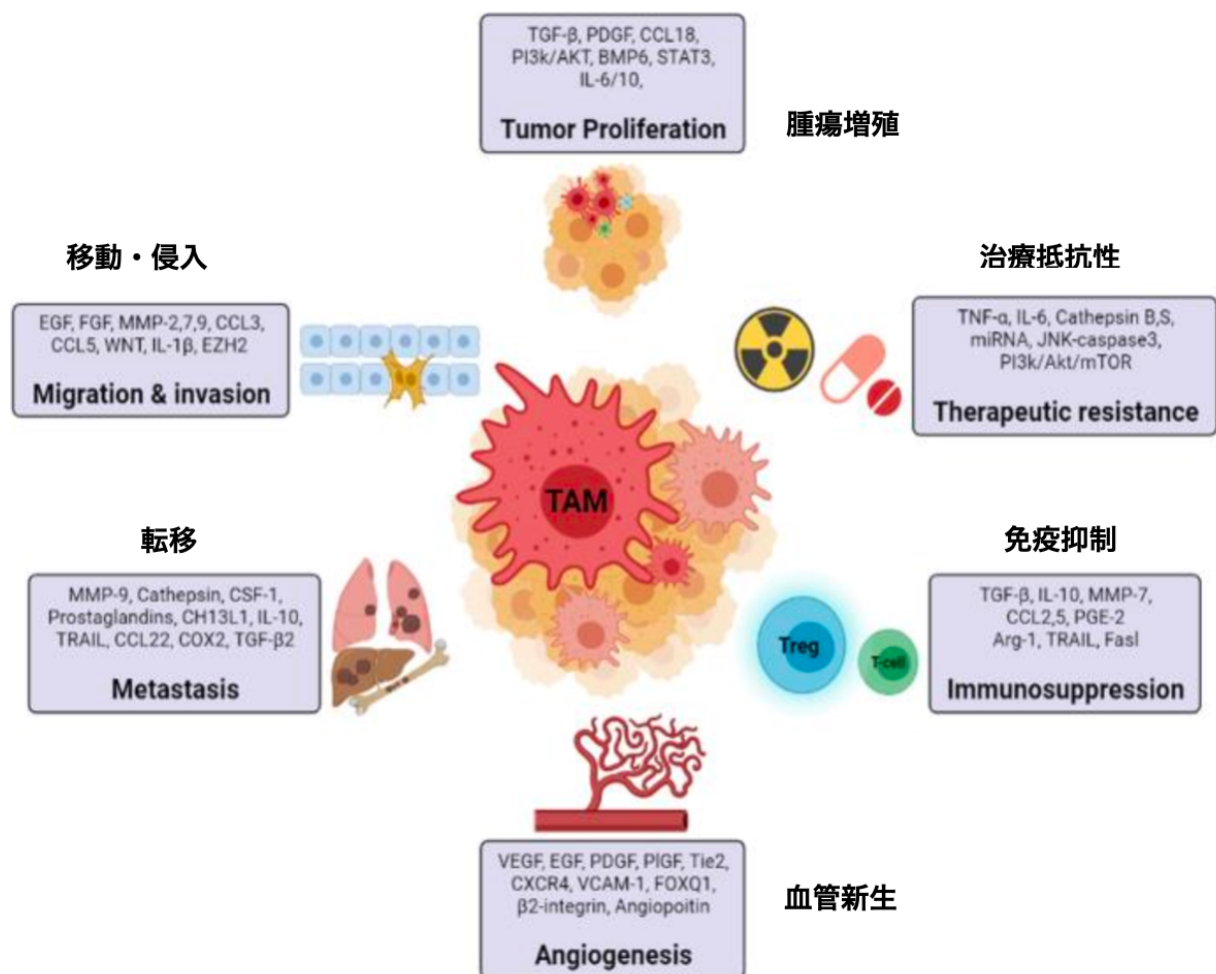


図5. がんにおける腫瘍関連マクロファージ(TAM)の役割。(出典: Kumari et al.よりクリエイティブ・コモンズ表示4.0国際ライセンスに基づき転載。) (169)

血小板とがん

血小板は、がん細胞を免疫による排除から守り、がん細胞の停留と血管外遊出を促進することで、がん患者の転移を成功させ、予後を悪化させることが示唆されています。(216-218) 血小板とがん細胞間の直接的なシグナル伝達は、上皮間葉転換を誘導し、転移を促進します。血小板由来のTGF β と血小板とがん細胞の直接接触は相乗的に作用し、がん細胞内のTGF β /SMADおよびNF- κ B経路を活性化させ、その結果、浸潤性間葉系細胞のような表現型への変化とin vivoでの転移の増大が起こります。(216) 共生的な方法で、腫瘍由来の生物活性分子は血小板の活性化と産生の増加を促すことが示されています。(219, 220)

血管新生と転移

血管新生は、既存の血管から新しい毛細血管が形成される新生血管形成を伴い、組織の炎症、創傷治癒、腫瘍形成のプロセスに関連しています。血管新生は、ほとんどの腫瘍が0.2~2.0mm程度の大きさを超えて成長するために必要です。低酸素状態への反応として解糖を促進する役割に加え、低酸素誘導因子(HIF-1 α)は血管新生を促進する血管内皮増殖因子(VEGF)の主要な転写因子です。

転移とは、がん細胞が原発腫瘍から周辺の組織や遠隔臓器に広がることを指す一般的な用語であり、がんによる罹患率および死亡率の主な原因となっています。転移の過程を完了するには、がん細胞が原発腫瘍から遊離し、血管内へ侵入して循環系およびリンパ系に入り、免疫攻撃を回避し、遠隔の毛細血管床に滲出し、遠隔臓器に侵入して増殖しなければなりません。転移に関するマクロファージ仮説では、転移細胞はマクロファージまたは骨髄由来の造血細胞と分化したがん細胞の融合により生じると考えられています。(206)

がん幹細胞 (CSC)

がん幹細胞(CSC)は、1990年代に急性骨髄性白血病(AML)において初めて確認されました。(221) さらに研究が進むと、がん幹細胞は、膠芽腫、乳がん、子宮内膜がん、膵臓がん、前立腺がん、肺がん、大腸がんなど、幅広い種類の悪性腫瘍に存在することが観察されました。(221-223) がん幹細胞は、自己複製能、分化能、活性化アポトーシス経路、CD44、アルデヒド脱水素酵素、CD133、および正常組織特異的体性幹細胞によっても発現される他のマーカーの発現など、明確な特徴を有することが特徴として挙げられます。(221, 224)

最初は単一の細胞から発生するにもかかわらず、ほとんどの腫瘍は非常に不均一になり、異なるマーカーを発現し、増殖性の細胞(未分化な細胞)から分化した細胞(分化した細胞は増殖性が低くなります)を含みます。腫瘍の不均一性は、腫瘍の進行、転移、治療抵抗性、および再発の原因となる可能性があります。(225) 急速に増殖するがん細胞が腫瘍

の大半を占め、がん幹細胞（CSC）の数は少ないです。がん幹細胞（CSC）は、自己複製能と腫瘍組織における分化能という特徴を持つ幹細胞に似た細胞集団です。(226) がん幹細胞（CSC）は幹細胞と機能が似ていますが、幹細胞が持っている自己複製に対する抑制性フィードバック調節機構が欠如しているため、がん幹細胞（CSC）の強力な増殖能力と多方向への分化能力は無制限であり、化学療法や放射線療法中にも一定の活性を維持することができます。外部環境が適している場合、がん幹細胞（CSC）は急速に増殖し、腫瘍の形成と成長を再び活性化させます。(224)

がん幹細胞（CSC）は機能的特性によって定義され、自己複製と腫瘍の長期増殖が可能であり、原発腫瘍に見られるさまざまな細胞系譜を再現することができます。がん幹細胞（CSC）は、その増殖、再生、分化、幹細胞としての特性を制御する上で重要な役割を果たす特定の腫瘍微小環境（TME）領域に存在します。(225) 炎症と低酸素状態は、がん幹細胞（CSC）の表現型の獲得と維持を促進します。(225) 化学療法は、がん幹細胞（CSC）の生存と腫瘍の再発を支える腫瘍微小環境の変化を誘発します。

がん幹細胞（CSC）集団は増殖が遅く、多くの点で正常細胞に似ています。化学療法や放射線療法は、いずれも増殖の速いがん細胞を死滅させようとするものですが、同時に、毛髪、胃腸管の内層、骨髄などの増殖の速い正常細胞も死滅させてしまいます。(13) しかし、化学療法は正常細胞と同様にがん幹細胞（CSC）を死滅させません。さらに、化学療法と放射線療法の両方ががん幹細胞（CSC）集団に刺激効果をもたらし、耐性のある新たながん細胞を生み出し、切除された大部分の細胞と置き換えることになります（図1参照）。(13, 225, 227) ホープ博士は、このことを「樹木の剪定により新たな成長が刺激される」効果に例えています（序文参照）。乳がんの脳転移患者の腫瘍は、がん幹細胞様の細胞が非常に多く含まれていることが報告されており、おそらくがん幹細胞の特徴を持つがん細胞が播種することで脳転移が生じると考えられています。(228) 膀胱がんでは、がん細胞の化学療法に対する耐性は、化学療法サイクルの合間に増殖が刺激されたゆっくりと分裂するがん幹細胞（CSC）によって引き起こされていました。(229) がん幹細胞（CSC）の増殖反応は、化学療法によって死滅したがん細胞から放出されたプロスタグランジンE2（PGE2）によって促進されました。PGE2をモノクローナルブロッキング抗体で標的としたり、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤を投与したりすることで、化学療法抵抗性が弱まり、化学療法サイクルの間にこの経路を標的とすることで膀胱がんの治療反応が向上する可能性が示唆されました。

がんの根絶を成功させるには、分化したがん細胞とがん幹細胞（CSC）の両方に影響を与える抗がん療法が必要です。現在、放射線療法、化学療法、免疫療法などの従来の療法は、増殖の速い分化細胞を標的としています。これらの治療法は腫瘍を縮小させることはできても、再発を防ぐことはできません。したがって、増殖の速いがん細胞と休止状態または増殖の遅いがん幹細胞の両方を標的とする治療法の併用が必要です。(154)

がん幹細胞（CSC）を攻撃するために転用薬を追加することは優先事項であり、化学療法および放射線療法の開始時に実施すべきです。(13) がん幹細胞（CSC）を攻撃する可能性がある一般的な転用薬には、緑茶抽出物、メラトニン、ビタミンD3、メトホルミン、クルクミン、スタチン（アトルバスタチン）、ベルベリン、メベンダゾール、ドキシサイクリン、イベルメクチン、レスベラトロール、アスピリン、ジクロフェナク、ホスホジエステラーゼ5阻害薬、オメガ3脂肪酸などがあります。(13, 230-233)

化学療法ががんの攻撃性を活性化させる仕組み

化学療法のもうひとつの問題は、薬が体内で大規模な炎症を活性化させることで、がんをより攻撃的にしてしまうことです。化学療法は、炎症性サイトカインIL-6を産生する炎症性制御因子NF- κ Bを活性化します。(234) 化学療法によって引き起こされる炎症の大幅な増加は、以下の結果をもたらします。(154)

- ・がんの成長（増殖）をより急速に促進する。
- ・アポトーシス（プログラム細胞死）に対する抵抗力が強まる。
- ・がんの浸潤性および転移性が高まる。
- ・血管新生が促進される。
- ・化学療法抵抗性のがん細胞集団が形成される。

これらの知見は、患者は化学療法剤と併用して抗炎症療法を受けるべきであることを示唆しています。さらに、本文章で挙げたほぼすべての転用抗がん剤は標準化学療法剤の効果を増強するため、これらの薬剤の用量を減らすことができます。

第3章：がんの予防

前述の通り、米国で新たにがんと診断される患者の少なくとも42%は、潜在的に回避できる可能性があるのです。(11,235) がんのリスクを低減する最も重要な介入には、禁煙、アルコール摂取の制限（または中止）、栄養状態の改善、時間制限のある食事（断食と健康的な食事に関するFLCCCガイドを参照）、メタボリックシンドローム／インスリン抵抗性の治療（FLCCCインスリン抵抗性プロトコルを参照）、適度な運動、ビタミンD3の補給などがあります。(11) 燻製肉や加工肉は、いくつかの種類のがん、特に胃がんとの関連性が疑いようもないため、避けるべきです。(236, 237) さらに、発がん性物質の局所塗布、摂取、吸入はできる限り制限すべきです。(12) 世界がん研究基金（WCRF）／米国がん研究協会（AICR）は、健康的な食事、健康的な体重を維持し、適切な運動を行うことを推奨しています。(238) これらの推奨事項への順守率が高いと、すべてのがんを合わせたリスクおよび乳がん、大腸がん、腎がん、食道がん、卵巣がん、肝がん、胆嚢がんのリスクが低下することが関連付けられています。(235)

DO-HEALTH試験は、3年間にわたって実施された多施設、2×2×2要因計画による二重盲検ランダム化比較試験であり、ビタミンD3（2000IU/日）の補給、および／または海洋性オメガ3脂肪酸（1g/日）、および／または簡易的な家庭での筋力トレーニングプログラムの、それぞれ単独および併用による有益性を検証することを目的としたものでした。これらはプラセボおよび対照運動と比較されました。(239, 240) 個々の介入はそれぞれがんのリスクを減少させましたが、組み合わせると相乗的にがんのリスクを減少させる非常に高い効果が認められました（調整ハザード比は0.39）。否定的な研究として報告されているものの、NIHが資金提供したビタミンDとオメガ3トライアル（VITAL）では、ビタミンDのがん死亡率に対する保護効果がさらに裏付けられ、ビタミンD3とプラセボに無作為に割り付けられた参加者の間で、がんによる死亡率が低いことが報告されています（HR 0.72；95%CI 0.52-1.00】）。(241) さらに、その他多くの栄養補助食品もがん予防に高い効果があるようです。専門家の査読を経た研究結果では、緑茶カテキンのがんリスク低減効果が強く支持されています。(242, 243) また、メラトニンには健康寿命の延長や神経変性疾患のリスク低減など、数多くの健康効果があります。この天然成分はがん予防にも高い効果がある可能性が高いと考えられます。

メトホルミンは腫瘍の発生、成長、および転移を抑制し、非糖尿病患者に対しても有効ながん治療薬として認識されています。メトホルミンを服用している糖尿病患者は、メトホルミンを服用していない正常な非糖尿病患者よりも全原因死亡率が低くなっています。(244) メトホルミンは、2型糖尿病の男性における前立腺がんのリスクを低減することが実証されています。(245) メタ解析では、がんの一次予防におけるメトホルミンの役割が調査され、がんの発生率全体を有意に減少させることが明らかになりました。(246, 247) メトホルミンは、がんを発症するリスクが高い患者、すなわち、家族歴が強い、以前にがんを患った、遺伝的リスクが高い、などの患者に対して追加で投与することを検討すべきです。

このデータに基づき、がんのリスクを低減するために、すべての個人に対して以下の介入を推奨します。

- ・禁煙し、大気汚染を避ける。
- ・アルコールの使用を減らすか、制限する。
- ・減量：健康的な食事を取り、インスリン抵抗性を管理し、時間制限のある食事計画に従う。
- ・加工食品および加工植物油を避ける。(248)
- ・甘い飲料および純粋なフルーツジュースを避ける。(249, 250)
- ・赤肉の摂取は週3回までにとどめる。(238)
- ・ビタミンD3を摂取します。1日5000IUを摂取し、ビタミンD3レベルに応じて調整する(表3を参照)。ビタミンDレベルは50~70ng/mLを目標とする。
- ・オメガ3脂肪酸を摂取する。1日2~4g。
- ・緑茶カテキンを摂取：500~1000mg/日。(242, 251) 緑茶抽出物は、空腹時よりも食事中または食後に摂取すべきです。(252)「緑茶」の項に記載された注意事項を参照してください。
- ・メラトニンを摂取：夜間に0.75~5mg(徐放性)を摂取する。(230, 253)
- ・メトホルミン 250-2000mg/日：がんのリスクが高い人はすべて、メトホルミンを検討すべきです。そのリスクが糖尿病、糖尿病予備軍、インスリン抵抗性、慢性ウイルス感染、喫煙、遺伝のいずれに起因するかを問いません。医師の評価、承認、処方箋が必要です。(13)
- ・1日30分間の有酸素運動と筋力トレーニング(ウォーキング、自宅での筋力トレーニングなど)を定期的に行う。
- ・ストレスを軽減する(瞑想、ヨガ、マインドフルネスエクササイズなど)。(254-256)
- ・少なくとも8時間の良質な睡眠をとる(適切な睡眠衛生を確保する)。(256-259)
- ・既知の発がん物質を避ける。(12)

家族性大腸腺腫症(FAP)は、若年性大腸がんを引き起こす遺伝性の疾患です。多くの患者は、致命的ながんの発生リスクを負うので、20歳前に結腸全摘術を受けることを決断します。FAPのマウスモデルでは、メベンダゾールとスリンダック(非ステロイド性抗炎症薬)の併用により、ポリープの数が90%減少しました。(260) 実験的大腸腺腫症モデルでは、アシュワガンダは腫瘍およびポリープの発生と進行を59%減少させました。(261)

これらの前臨床試験の結果は、FAP患者やその他の高リスクのがん患者を対象とした臨床試験の実施を検討する上で有益です。ホスホジエステラーゼ-5阻害剤(シルデナフィルなど)の使用は、良性の大腸腫瘍を持つ男性における大腸がんのリスク低下と関連しています。(262)

BRCA1および2の変異を有する女性患者は、生涯に乳がんを発症するリスクが約70%、卵巣がんを発症するリスクが20~40%です。(263) しかし、これらの患者が悪性腫瘍を

発症するリスクは過去40年間で2倍に増加していることから、環境や生活様式の要因がこの集団におけるがんのリスクを高める可能性があることが示唆されています。これらの患者の管理は複雑であり、個別に対応する必要があります。経口セレンは、BRCA1遺伝子に変異を有する女性における発がん予防の有望な候補です。(264) 予防的手術を選択する患者においても、本書で提供されている指針を考慮すべきです。非選択性 β 遮断薬であるプロプラノロールは、乳がんのリスクを低減し、乳がん患者における転移および死亡率も低下させることが実証されています（プロプラノロールのセクションを参照）。(265, 266) 乳がんを発症するリスクが高い女性は、プロプラノロールの服用を検討すべきです。

第4章：がん治療への代謝学的アプローチ

ミトコンドリア置換療法は、理論的には、がん細胞のエネルギー代謝と分化状態をより正常な状態に回復させる可能性があるものの、この治療法が近い将来に利用可能になる可能性は低いと思われます。(29, 30) しかし、がんが主にエネルギー代謝の病気であるならば、エネルギー代謝を標的とする治療法にがん管理の合理的な方法を見出すことができます。

代謝療法の目標は、がん細胞の生存に重要なエネルギー経路を調節することで「がん細胞を飢えさせる」こと、そしてそれによってがんの増殖と転移（がん患者の90%以上の死因）を減らすことです。従来の化学療法と併用した代謝を標的とした薬物カクテルの使用が素晴らしい結果をもたらしているという研究結果により、がん治療へのアプローチが新たに登場しています。代謝療法は、主にがん細胞がエネルギーを取り込み利用する（すなわち「代謝する」）能力を制限することで機能するように設計されています。がん細胞をエネルギー基質から飢餓状態にすることで、代謝介入は、化学療法や放射線に対するがん細胞の防御能力を低下させる可能性があります。代謝療法はまた、がん細胞内の多くの制御不能なシグナル伝達経路に作用し、アポトーシス（「プログラム細胞死」）を可能にすることで、化学療法や放射線ががん細胞をより効果的に死滅させることを可能にするかもしれません。

がんの代謝療法において最も重要かつ中心的なアプローチは、食事によるカロリー（ブドウ糖）制限です。これに、特定のがん経路を標的とする薬理学的および栄養補助食品、および「正常な」抗がん免疫を回復させる介入を補います。

重要なのは、単一の「特効薬」は存在せず、複数の介入が相乗的に作用し、同時にがん細胞死を促進することです。相乗効果のある食事療法と転用された複数の薬剤／栄養補助食品の併用が強く推奨されます。このアプローチは、ケア・オンコロジー・クリニック(the Care Oncology Clinic)のそれと類似しており、理論的には協調して作用し、がん細胞がエネルギーを取り込み利用する能力を全体的に制限する、従来の医薬品（メトホルミン、アトルバスタチン、メベンダゾール、ドキシサイクリン、非ステロイド性抗炎症薬）の併用からなる特許取得済みの代謝腫瘍学COCプロトコル(Metabolic Oncology COC Protocol)を使用しています。(267) しかし、ジェーン・マクレランドの研究と同様に、(4) 私たちは、ブドウ糖制限とケトン食を組み合わせた、より広範囲での絞った薬理学的および栄養補助食品の化合物のリストを提案しています。（ケア・オンコロジー・クリニックは現在、米国で解散しており、本稿で言及していることは、いかなる形でも推奨や推薦を意味するものではありません。）

がんに対する代謝学的アプローチは、より「伝統的」ながん治療のアプローチを補完するものとして考慮されるべきです。代謝療法は、従来の治療法と相乗的に作用し、腫瘍の反応率を高め、標準的な化学療法の毒性を制限し、転移のリスクを低減し、全体的な生活の

質の改善につながる可能性が高いです。この併用アプローチにより、標準的な化学療法剤の投与量を減らすことができ、劇的にその毒性を低減することができます（メトロノミック化学療法（メトロノーム投与）、第12章を参照）。

食事によるカロリー制限、ケトン食、そして「本物」の食事

数多くの研究が、食事によるエネルギー制限は一般的な代謝療法であり、血中ブドウ糖値を自然に低下させ、乳がん、脳腫瘍、結腸がん、膵臓がん、肺がん、前立腺がんなど、多くの腫瘍の成長と進行を大幅に抑制することを示しています。(268-274) 食事によるエネルギー制限は、腫瘍内に発現する特定の遺伝子異常に関係なく、多くの腫瘍の成長速度を遅らせることができることを示す、説得力のあるエビデンスが数多くあります。(268-274) 高インスリン血症を伴う高血糖は腫瘍の再発と関連しています。(58,275) 砂糖入り飲料はがんのリスクを高めることが知られています。(276-278) 実験データおよび臨床データは、フルクトース（果糖）、特にフルクトース・コーン・シロップ（訳注5）はブドウ糖よりも発がん性が高いことを示唆しています。(250, 279, 280)

（訳注5）人工甘味料で、ブドウ糖果糖液糖とも呼ばれます

オットー・ワールブルグ博士が示したように、ほとんどすべてのがん細胞は好氣的解糖による代謝燃料としてブドウ糖に依存しており、高血糖はがん細胞の増殖を強力に促進し、生存率の低下と関連しています。(281) カロリー制限による腫瘍形成の減少に関わる作用機序は明確に特定されていませんが、カロリー制限によるエピジェネティック（DNAの塩基配列は変えずに、細胞が遺伝子の働きを制御する仕組み）な変化、および成長シグナルと長寿遺伝子（サーチュイン）経路の変化が関与している可能性があります。(282)

インスリン抵抗性は、がんの発生と増殖に大きな役割を果たしています。(260) したがって、がん患者にとってインスリン抵抗性を改善することは重要な目標となります。食事によるエネルギー制限は、特に細胞増殖、アポトーシス回避、血管新生など、いくつかのがんの特徴的な性質を支えるIGF-1/PI3K/AKT/HIF-1 α シグナル伝達経路を標的とします。IGF-1（インスリン様成長因子-1）の産生は成長ホルモン（GH）によって刺激されますが、カロリー制限によって抑制することができます。このことから、カロリー制限の保護効果においてIGF-1が中心的な役割を果たしている可能性が示唆されます。この点に関して、GH受容体に変異のある人（Laron症候群として知られる）は、血清IGF-1レベルが低く、がんを発症するリスクが著しく低いことが知られています。(282) ブドウ糖の減少はインスリンを減少させるだけでなく、がん細胞の代謝と成長を促進するために必要なIGF-1の血中レベルも減少させます。糖尿病患者では、インスリンまたはインスリン分泌促進薬を投与されている患者の方が、メトホルミンを投与されている患者よりも固形がんを発症する可能性が高いことが示されています。(284)

食事によるエネルギー制限は、炎症と腫瘍の血管新生を促進するシグナル伝達経路を標的としています。実際、カロリー制限は腫瘍の血管新生と炎症を標的とする、シンプルで効果的な治療法と考えられています。カロリー制限は、解糖を制御する複数の遺伝子と代謝

経路の抑制をもたらします。食事によるエネルギー制限は、循環ブドウ糖値を低下させるだけでなく、脂肪酸とケトン体（ β -ヒドロキシ酪酸とアセト酢酸）の循環レベルを上昇させます。脂肪、特にケトン体は、カロリー制限下ではブドウ糖に代わって主要な代謝燃料となります。これは飢餓時にタンパク質を温存するために進化した保存された生理学的適応です。しかし、多くの腫瘍では、ケトン体をエネルギーとして代謝するために必要な遺伝子や酵素に異常があります。ケトン体の増加は、腫瘍の成長の主な要因である血糖値と解糖を抑制することがよく知られています。エネルギー源として炭水化物からケトン体に切り替えることは、解糖に依存するがん細胞のエネルギー代謝を標的にする簡単な方法であり、同時に正常な細胞の代謝効率を高めることにもなります。エネルギー源としてのケトン体と脂肪酸の代謝には、ミトコンドリア内膜の完全性と効率的な呼吸が必要ですが、がん細胞にはそのどちらもほとんどありません。絶食状態では、脂肪酸から肝臓でケトン体が生成され、これが脳の主なエネルギー源となります。ケトン体は細胞質内の解糖経路を飛び越え、ミトコンドリア内で直接アセチルCoAに代謝されます。

ケトン食は、高脂肪・低炭水化物で、タンパク質とカロリーを十分に摂取する食事療法で、もともとは難治性てんかんの治療法として1920年代に開発されました。(285) 従来のケトン食は、脂肪と（炭水化物＋タンパク質）の割合が4：1となっています。(285) 典型的な4：1のケトン食では、カロリーの90%を脂肪から、8%をタンパク質から、そして炭水化物からはわずか2%しか摂取しません。1920年代および1930年代のケトン食は極めて質素で制限の多い食事であったため、コンプライアンスが守られにくいものでした。近年、代替のケトン食療法が登場し、食事療法の遵守がずっと容易になりました。(286) 従来のケトン食の代替として、中鎖脂肪酸（MCT）をベースとするケトン食やアトキンスダイエットなどがあります。長鎖脂肪酸トリグリセリドと比較すると、中鎖脂肪酸トリグリセリドは、膜を能動的に拡散する能力があるため、血流に急速に吸収され、エネルギーとして酸化されます。中鎖脂肪酸トリグリセリドのもう一つの特徴は、肝臓におけるケトン体合成を促進する独自の能力です。そのため、ケトン生成食に中鎖脂肪酸トリグリセリドを加えると、はるかに多くの炭水化物を摂取することができます。(286)

ケトン食（KD）は腫瘍の増殖を制限する効果があり、化学療法や放射線による損傷から健康な細胞を保護し、がん細胞に対する化学療法の毒性を加速し、炎症を軽減します。(286) ブドウ糖の利用しやすさの変化とケトーシスの誘導は、がんの古典的に定義された特徴すべてに影響を与えます。(287) Weberらは、ケトン食が腫瘍の遺伝学や代謝の可塑性に関係なく、*in vivo*で黒色腫の増殖を遅らせることを実証しました。(288) さらに、ケトン食は同時に複数の代謝経路に影響を与え、黒色腫細胞の増殖に不利な環境を作り出しました。神経膠腫の動物モデルでは、ケトン食が血管新生、炎症、腫瘍周囲の浮腫、転移および浸潤を減少させることが示されています。(289) 同様に、ケトン食は低酸素応答を変化させ、マウス神経膠腫モデルにおける血管新生、浸潤性、血管透過性に関連するタンパク質の発現に影響を与えています。(290) ケトン食は、免疫抑制を緩和することで微小環境における腫瘍反応性免疫応答を促進し、免疫増強剤として一部作用する可能性があります。(291) 動物モデルにおけるケトン食の使用に関するメタ解析では、生存期間の大幅

な延長と腫瘍重量および腫瘍容積の減少が実証されました。(292) ケトン食は幅広い種類のがんに有効でした。悪性神経膠腫の治療における放射線療法の補助療法として、ケトン食療法は有効です。(293)

ケトン体はヒストン脱アセチル化酵素を阻害することが示されており、腫瘍の増殖を減少させる可能性があります。さらに、ケトン体 β -ヒドロキシ酪酸は内因性のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として作用し、酸化ストレスから保護する下流シグナル伝達をもたらします。(294-297) カロリー制限は血糖値を低下させ、血中 β -ヒドロキシ酪酸値を上昇させ、リン酸化NF- κ B (p65) の核内発現、リン酸化I κ Bの細胞質内発現、総I κ B、および活性化NF- κ BのDNAプロモーター結合活性を低下させます。(298) NF- κ Bは腫瘍微小環境 (TME) における炎症の主な要因です。Chiらによるランダム化比較試験では、カロリー制限食を6ヶ月間続けることで前立腺がんの増殖を遅らせる治療効果が得られることが報告されています。(299) 対照群の男性には食事内容を変えないよう指示し、カロリー制限群の男性には栄養士の指導のもと、炭水化物の摂取量を1日20グラム未満に制限するよう指導しました。著者らは、3ヶ月および6ヶ月の両方において、血清ケトン体 (3-ヒドロキシ-2-メチル酪酸) のレベル上昇が、前立腺がんの成長率の指標である前立腺がん抗原倍加時間の大幅な延長 ($p < 0.0001$) と関連していることを発見しました。同様に、CAPS2無作為化試験の事後探索的分析では、低炭水化物食群と対照食群 (28カ月対13カ月、 $P = 0.021$) でPSA倍加時間が有意に長くなりました。(300) これらの知見は、ケトン体の上昇が腫瘍増殖の減少と関連するという概念を裏付けるものです。子宮内膜がんまたは卵巣がんの女性を対象としたランダム化試験では、ケトン食は身体機能スコアの著しい改善と疲労の軽減と関連していました。(301) この研究では、ケトン食は脂肪質の選択的損失と除脂肪体重の維持、および空腹時血清インスリン値の低下をもたらしました。(302) Khodabakshiらによるランダム化比較試験では、局所進行性または転移性乳がん患者で化学療法を予定している患者を対象に、中鎖脂肪酸を基本とするケトン食の実行可能性、安全性、有益な効果を検証しました。(303) 対照群と比較して、介入群では空腹時血糖値、BMI、体重、脂肪率が有意に減少しました。($P < 0.001$) 術前補助療法患者の全生存期間は、対照群と比較してケトン食群で高くなりました。($P = 0.04$)

化学療法および放射線療法の完了後にケトン食を摂取すると、転移性非小細胞肺癌患者の長期生存と関連することがさらに報告されています。(304) ケトン食を摂取している膠芽腫患者において「長期」生存が報告されています。(304, 305) さらに、治療的ケトosisは、従来の化学療法薬、放射線療法、手術と相乗的に作用し、がんの管理を強化し、無増悪生存期間と全生存期間の両方を改善することが示されています。(305) また、治療的ケトosisは、本書で検討されている転用抗がん剤と相乗的に作用する可能性が高いです。治療的ケトosisでは、血糖値90mg/dl (4.95mmol/l) 未満、血中ケトン体2mmol/l超が求められ、グルコース (ブドウ糖) ・ケトン指数 (GKI) 2未満 (単位mmol/lで計算) を目指します。(306) カロリー制限のセクションにあるグルコース・ケトン指数計算機を参照してください。カロリー制限ほど多くの腫瘍関連シグナル伝達経路を同時に標的とできる薬剤は知られていません。したがって、食事によるエネルギー制

限は、エネルギー制限よりも毒性が高く、費用がかかり、治療効果も限定的な従来の化学療法や放射線療法に比べ、費用対効果の高い補助療法となり得ます。ケトン食の摂取中に存在する中鎖脂肪酸はグルタミン酸受容体を直接阻害することが知られています。(307) Shuklaらは、ケトン体による治療によりがん細胞における解糖の流れが減少したことを観察しました。また、ケトン体は、アポトーシスを誘導する一方で、グルタミン取り込み、全体的なATP含有量、および複数の膵臓がん細胞株における生存率を低下させました。(308) セイフリード博士によると、「ほとんどのヒト転移がんはマクロファージの複数の特性を持っています。私たちは、マクロファージの特性を持つがん細胞が、成長にグルタミンを大きく依存していることを発見しました。また、ブドウ糖とグルタミンの制限を長期間続けた場合でも生き延びることができるがん細胞は、まだ発見されていません。さらに、ブドウ糖やグルタミンの代わりに成長代謝物として働く脂肪酸やケトン体も、まだ発見されていません。したがって、がんの治療を成功させるには、栄養学的ケトーシス状態に置くと同時にブドウ糖とグルタミンの両方を制限することが不可欠となります。

多くの腫瘍は、その成長に解糖系とブドウ糖に大きく依存しているため、食事によるエネルギー制限や抗がん剤は治療効果を発揮しますが、ブドウ糖よりもグルタミンをより多くエネルギー源として依存しているがん細胞に対しては、これらの治療アプローチは効果が低い可能性があります。グルタミンは多くのがん細胞、特に造血系または骨髄系の細胞にとって主要なエネルギー代謝物質です。緑茶ポリフェノール（エピガロカテキンガレート、EGCG）は、低血糖条件下でグルタミン酸脱水素酵素の活性を阻害することでグルタミン代謝を標的とします。(242, 309-313) さらに、メベンダゾール、クルクミン、レスベラトロールはグルタミン分解を阻害します。(13, 314) 神経膠腫、乳がん、膵臓がん、肺がん、前立腺がん、リンパ腫は、エネルギー源としてグルタミンに依存している可能性があります。(13)

本物の食品：バンティング・ダイエット

患者には加工食品ではなく「本物の食品」を食べよう強く推奨されています。食品のように見えるものは、おそらく食品です。箱やカートンに入っており、食品ラベルが付いており、かつ／または、長い複雑な名称の化学物質や添加物の長いリストが付いているものは食品ではありません。西洋式の食事をしている人口の大部分（60～80%）は加工食品中毒になっています。(315) 加工食品中毒は「物質使用障害」（SUD）として認められており、そのように扱われるべきです。(315) 動物実験では、砂糖と果糖はコカインやヘロインよりも中毒性が高いことが示されており、炭水化物中毒患者はSUD患者の行動の多くを示しました。(315) ニュートリネット・サンテ前向きコホート研究の結果から、食事における高度加工食品の割合が10%増加すると、全体および乳がんのリスクが10%以上大幅に増加することが示されました。(248) EPICコホート研究では、欧州がん・栄養調査（EPIC）のデータを使用して、食品加工の程度に応じた食事摂取と25の解剖学的部位におけるがんリスクとの関連性を調査しました。(316)

この研究では、多変量モデルにおいて、加工食品の10%を同量の低加工食品に置き換えることで、がん全般（HR 0.96；95%CI 0.95-0.97）、頭頸部がん（0.80、0.75-0.85）、食道扁平上皮がん（0.57、0.51-0.64）、結腸がん（0.88、0.85-0.92）、直腸がん（0.90、0.85-0.94）、肝細胞がん（0.77、0.68-0.87）、閉経後乳がん（0.93、0.90-0.97）のリスク低下と関連していました。

低炭水化物・高脂肪（LCHF）の食事パターンは、特にがん患者にとって重要です。すでに述べたように、低炭水化物・ケトン食は血糖値のコントロールに不可欠です。さらに、水溶性および不溶性食物繊維と発酵食品を多く含む本物の食品を摂取することは、微生物叢を正常化するために極めて重要です。微生物叢の変化は、腫瘍形成と腫瘍増殖の両方に重要な役割を果たしています。変化した腸内細菌叢は化学療法剤への耐性と関連していますが、正常な微生物叢が回復すると抗がん剤への反応が改善します。(317-320) 抗生物質は重度の微生物叢の不均衡を引き起こします。これは、がんのリスクの増加と化学療法への反応の低下と関連しています。(321, 322)

バンティング・ダイエットは、理想的な本物の食事の基準にほぼ合致しています。(323-325) ヴィクトリア朝時代の葬儀屋であったウィリアム・バンティング（William Banting、1796-1878）は、低炭水化物ダイエットの父とみなされています。1863年、バンティングは『肥満に関する手紙、一般市民への提言』という小冊子を執筆し、彼が実践したダイエットの特別な計画を記載しました。(323, 325) これは、個人的な証言という形の公開書簡として書かれました。バンティングは、さまざまな医療専門家から助言を受けて試したことのある断食、食事制限、温泉療法、運動療法など、すべて失敗に終わったものをすべて説明しました。そして、別の医療専門家の助言に従って最終的に成功した食生活の改善について説明しました。「親切で頼りになる私の医療アドバイザーは肥満専門の医師ではありませんが、別の病気の治療では世界的に有名な人物であり、その病気は、彼もよく知っているように、肥満によって引き起こされることが多いのです。彼の食事は肉、野菜、果物、そして辛口のワインで構成されていました。砂糖、甘味料、でんぷん、ビール、牛乳を避けることに重点が置かれていました。バンティングのパンフレットはその後も長年にわたって人気を博し、現代のダイエットのモデルとなりました。

バンティング・ダイエットは主に動物性タンパク質（家禽類、卵、魚を含む）、飽和動物性脂肪（ラード、アヒル脂、バターを含む）、ココナッツオイル、オリーブオイル、マカダミアナッツオイル、一部のチーズや乳製品、一部のナッツや種子、主に地上で栽培された新鮮な野菜、そしていくつかのベリー類で構成されています。(324) バンティング・ダイエットでは、加工されたパッケージ食品やファーストフードはすべて除外します。また、砂糖、果糖、麦芽糖を含む食品、穀物製品（小麦、大麦、オート麦、ライ麦）、大豆製品もすべて除外します。(324) 大豆製品は遺伝子組み換えされた有毒な非食品です。(324) すべての種子油（キャノーラ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、綿実油、大豆油）を健康的な飽和脂肪、エキストラバージンオリーブオイル、バージンココナッツオイルに置き

換えることが推奨されています。高脂肪の乳製品は推奨されていますが、無脂肪または低脂肪の乳製品は推奨されていません。

がん悪液質の管理

がん患者の多くは栄養状態が悪く、栄養不良のリスクがあります。(326) がんに伴う悪液質は、骨格筋および脂肪組織の特異的な損失を伴う体重減少を特徴とする障害です。(327, 328) タンパク質およびエネルギーのバランスが負になることが特徴です。がん悪液質は、食事摂取量の減少と代謝変化（エネルギー消費量の増加、異化亢進、炎症など）のさまざまな組み合わせによって引き起こされます。(327) がん悪液質は、体重減少が5%を超える場合、またはBMIが20未満で体重減少が2%を超える場合、あるいはサルコペニア（筋肉量の減少：男性では7.26kg/m²未満、女性では5.45kg/m²未満）に一致する骨格筋指数の場合に定義されます。(329) がん悪液質は、身体機能の低下、抗がん療法に対する耐性の低下、生存期間の短縮と関連しています。(327, 328) がん悪液質は進行がん患者に多くみられます。

治療戦略は、併存する治療可能な因子に対処することです。がん性悪液質の治療は、患者の体調や生活様式に合わせて継続できる方法を選択すべきです。運動プログラムを完了できる進行がん患者では、身体機能および生活の質（QOL）の改善がみられます（がん治療のための代謝および生活習慣介入に関するセクションの(2)運動（p.62）を参照のこと）。進行がん患者を対象としたRCT（ランダム化比較試験）では、栄養療法単独では体重、生活の質、生存期間のいずれにおいても一貫した有効性が示されていません。

(330, 331) しかし、それでもなお、私たちは1日3回の栄養価の高い食事（バンティング・ダイエット）を推奨します。断続的断食／時間制限給餌は避けるべきです（化学療法中は例外）。ただし、患者は食事と食事の間におやつを食べることは避け、就寝の3～4時間前には食事を済ませるべきです（就寝中のオートファジーを促進するため）。

シュクラらは、膵臓がん細胞におけるケトン体による細胞内代謝プログラムの再編成が、培養細胞モデルにおいて著しい悪液質の減少につながることを実証しました。悪液質的な表現型は、がん細胞における代謝変化が原因のひとつであり、ケトン食によってこれを元に戻すことができ、腫瘍の成長を抑制し、筋肉および体重の減少を抑制することができます。(308) さらに、植物性タンパク質、緑黄色野菜、オメガ3脂肪酸、ビタミン、アダプトゲンハーブ（ストレスに対する抵抗力を高める働きがあるハーブや生薬）、プロバイオティクス、食物繊維、キノコ類、ベリー類（例：Ka'Chava TM <https://www.kachava.com/> および 310 ShakesTM <https://310nutrition.com/>）などのスーパーフードを含む完全栄養の「シェイク」を提案します。これらの「スーパーフードシェイク」は、通常のプロテインシェイクよりも好まれています。経管栄養は生活の質に悪影響を及ぼす可能性があるため、避けるべきです。悪液質に対する薬理的療法は効果に限界があり、悪液質患者の筋肉量が著しく減少している状態を改善することは困難です。(328) 現在、がん悪液質に対して使用できる薬剤は、グレリン受容体作動薬であるアナモ

レリンが限られた国々で1種類だけです。(332) しかし、アナモレリンは腫瘍増殖を促進するIGF-1を上昇させることが報告されています。(333)

断続的断食、オートファジー、がん

断食は、免疫系の恒常性を促進し、ミトコンドリアの健康を改善し、正常な幹細胞の生産量を増加させる上で、多大な影響を及ぼします。(334-348) 断食は、損傷したミトコンドリア（ミトファジー）、異常な折りたたみ構造のタンパク質および損傷した細胞（オートファジー）の除去を促進します。断続的断食／時間制限のある食事は、オートファジーを活性化する上で最も効果的な方法です。しかし、がんにおける断続的断食とオートファジーの役割は複雑です。

2016年のノーベル医学生理学賞は、1990年代にオートファジーの作用機序と分子メカニズムを初めて解明した大隅良典博士に授与されました。(339, 340) マクロオートファジー（以下、オートファジー）は、細胞内での高分子のリサイクルと、損傷を受けた小器官や異常なタンパク質の除去を行い、細胞の恒常性を維持するための、リソソームによる分解経路です。(341) 機能不全のオートファジーは、がんを含む多くの疾患の一因となっています。しかし理論的には、腫瘍の発生段階や種類によっては、オートファジーが腫瘍を抑制したり促進したりすることがあります。がん治療におけるオートファジーの調節は、現在、精力的に研究が進められている治療的アプローチです。

オートファジーの際には、細胞質成分（損傷したタンパク質、異常なタンパク質、外来タンパク質）がオートファゴソームと呼ばれる二重膜小胞に包み込まれ、その後リソソームと融合してオートリソソームを形成し、そこで荷物が分解またはリサイクルされます（図6を参照）。オートファジーは生理学的条件下で通常レベルで起こり、低酸素、栄養飢餓、DNA損傷、細胞毒性物質などのストレス刺激に応答して活性化されます。(341) オートファジーのプロセスを仲介する分子機構は、進化の過程で高等真核生物に保存されており、酵母で最初に特徴づけられた特定の遺伝子（ATG遺伝子）によって制御されています。また、マクロオートファジーのプロセスは、細胞質にオートファゴソームとオートリソソームが蓄積した結果、細胞死、すなわち「オートファジー細胞死」を引き起こすこともあります。断食、オートファジー、がんの影響については現在も研究中ですが、多くの研究者が断続的な断食が腫瘍やがん細胞の治療と根絶に役立つ可能性があるとして提唱しています。(342)

断続的断食／時間制限食は、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、および2型糖尿病の治療に最も効果的な療法です。断続的断食には、健康寿命を延ばし、多くの慢性疾患の症状を緩和または治癒し、さらに心臓血管疾患、アルツハイマー病、がんを予防する追加の利点があります。(343, 344) 断続的断食の最大限のメリットを得るには、栄養素の代謝が健康な生理機能に適うよう、摂食時間を概日リズムと活動に合わせるべきであると考えられています。

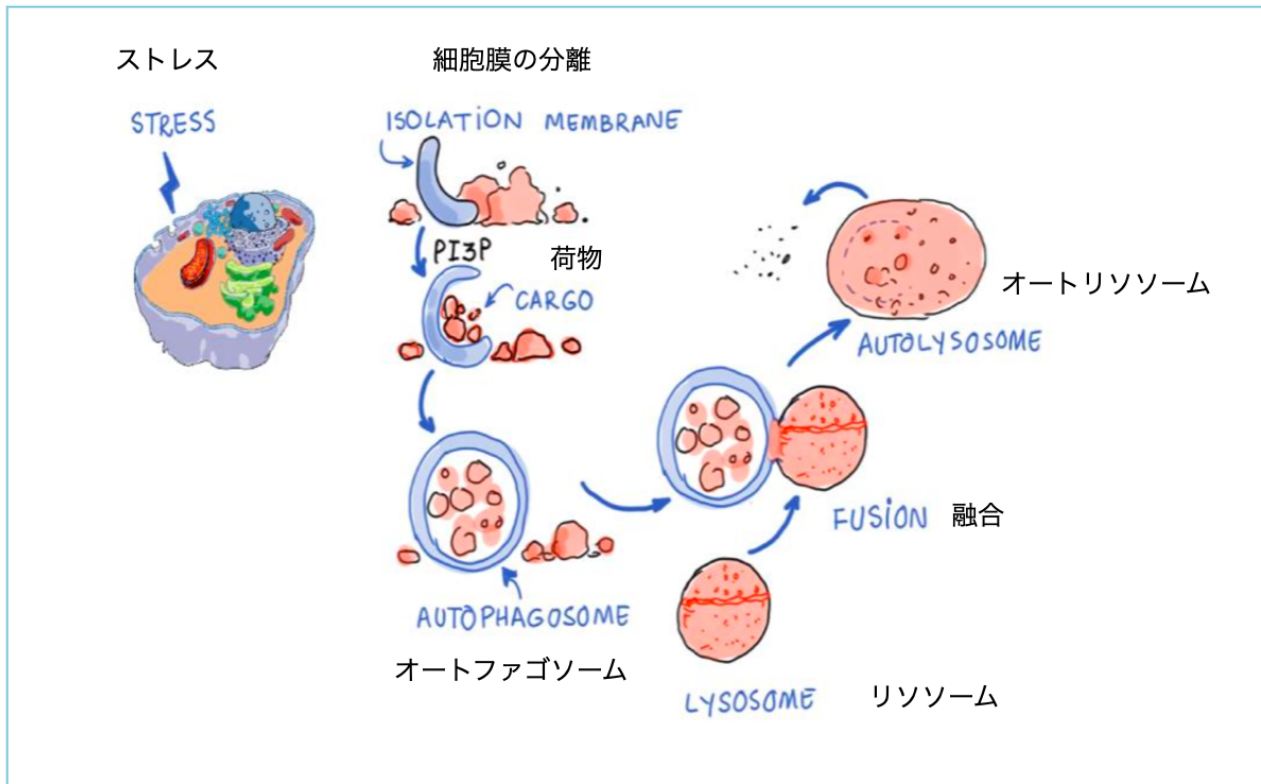


図6. オートファジー経路（出典：Dr. Mobeen Syed）

断続的断食の代謝効果は数多くあり、インスリン感受性の向上、血糖値の低下、インスリン値の低下、インスリン様成長因子(IGF-1)の低下、サーチュイン経路の活性化、オートファジーの活性化などが含まれます。断続的断食はオートファジーを活性化する最も効果的な手段であり、その有益な効果の多くを占めています。これらの効果は、がん患者における断続的断食の利点を説明している可能性が高いです。

オートファジーががんの発生を防ぐ上で重要な役割を果たす一方で、逆説的にがん細胞の増殖を促進するのではないかと懸念がありました。腫瘍が形成されると、オートファジーの主な機能は、低酸素状態、栄養や成長因子の欠乏、有害刺激などの細胞ストレスに対処する手段を提供することになり、それによって腫瘍の適応、増殖、生存、および拡散が可能になります。オートファジーは、高分子や欠陥のある細胞小器官を分解することで代謝物を供給し、ミトコンドリアの機能を向上させ、がん細胞の生存を支えています。理論的には、オートファジーががん細胞の増殖を促進する可能性もありますが、多くの研究により、オートファジーががん細胞の死につながる事が証明されています。(345) この論文で挙げられていたほぼすべての転用薬が、オートファジー経路を活性化することでがん細胞の死を促進することが実証されています。

限られた齧歯類の研究とヒトを対象とした研究では、がんの進行を調節する断続的絶食／時間制限食の独立した効果を評価しています。高脂肪食で誘導した閉経後の乳がんのマウスモデルの研究では、カロリー制限や体重減少のない状態で自由摂食させたマウスと比較

して、断続的絶食は腫瘍の発生、進行、および転移を著しく抑制しました。(346) この間欠的摂食の有益な効果は、おそらく少なくとも部分的にインスリンシグナル伝達の減少によって媒介されたものであり、埋め込みポンプによる全身へのインスリン注入は、間欠的絶食によるがん予防作用を逆転させました。(346) その他の動物モデルでも、間欠的絶食ががんの進行に有益であることが実証されています。(347-349)

最近のin vitroおよびin vivoモデルでは、間欠的断食により、神経膠腫、神経芽細胞腫、黒色腫、線維肉腫、乳がん、結腸がん、膵臓がん、肝細胞がん、および肺がんのモデルにおいて、複数の化学療法剤に対する化学療法反応が改善することが示されています。(341) 断食は、以下の複数の作用機序により、化学療法に対する反応を改善するようです。

- ・ 正常細胞のDNA修復を促進するが、悪性細胞のDNA修復は促進しない
- ・ 細胞小器官へのダメージに対する保護として、オートファジーのメカニズムを改善する
- ・ がん細胞のアポトーシス刺激に対する感受性を高めると同時に、アポトーシスによる正常細胞へのダメージを回避することで、アポトーシスを促進する
- ・ 制御性T細胞（Treg）を減少させ、CD8細胞の刺激を強化する

興味深いことに、細胞毒性薬剤と組み合わせた断食は、正常細胞とがん細胞で異なる反応を引き起こし、これは異なるストレス抵抗性（DSR）として知られる現象です。DSRでは、正常細胞は栄養素が欠乏すると、維持経路を優先し、成長因子シグナル伝達を不活性化します。一方、がん細胞は、がん遺伝子の活性化により、ストレス抵抗経路を阻害しないため、細胞毒性治療に対して脆弱になります。結腸がんモデルでは、間欠的断食により、恒久的な体重減少を引き起こすことなく腫瘍の増殖が抑制され、マウスの腫瘍関連マクロファージのM2分極が減少しました。(350) 間欠的断食サイクルを化学療法と組み合わせた場合、乳がん、黒色腫、神経芽細胞腫の動物モデルにおいて腫瘍の増殖が遅くなり、全生存期間が延長しました。(351)

がん患者における断続的絶食とオートファジーの促進の役割は複雑です。動物モデルでは、いくつかの腫瘍モデルにおいて断続的絶食の有益性が示されていますが、ヒトにおける臨床データは限られています。時間制限給餌（断続的絶食）は理論的にはがん細胞の増殖を促進する可能性もありますが、この仮説はがん患者では観察されていません。さらに、24～96時間というより長時間の断食はがん患者に十分耐えられ、生活の質や症状の改善につながるようです。(12) このデータは、断続的断食のアプローチは、がん患者一人ひとりの反応に応じて個別化されるべきであることを示唆しています。

ヒトを対象とした小規模な試験のデータによると、多くの種類の断続的絶食療法が、ブドウ糖調節、炎症、肥満、睡眠障害など、乳がんの予後不良のリスク因子に好影響を与えることが示唆されています。実験動物モデルとヒトのデータは、夜間の絶食時間を延長する（時間制限のある食事）ことで、がんリスクが減少し、がんの予後が改善するという仮説を裏付けています。Marinacらは、早期乳がんの女性患者において、夜間の絶食時間の長

さが再発と死亡率を予測するかどうかを調査しました。(352) データは、診断時に27歳から70歳で、糖尿病ではない乳がん女性2413人から収集され、前向き研究である「女性の健康的な食事と生活」研究に参加しました。毎晩の絶食時間は、ベースライン、1年目、4年目に収集された24時間食事回顧法から推定されました。絶食時間の平均は、毎晩 12.5 ± 1.7 時間でした。反復測定Cox比例ハザード回帰モデルでは、1晩あたり13時間未満の絶食は、1晩あたり13時間以上の絶食と比較して、乳がん再発リスクの増加と関連していました(HR 1.36 ; 95%CI 1.05-1.76)。

がんに対するインスリン強化療法？

In vitro実験では、インスリンが化学療法薬の効果を増強する可能性を示唆しています。(353) しかし、この概念を裏付ける臨床研究は存在しません。さらに、このような治療は危険(重度の低血糖を引き起こす)であり、がん細胞の増殖を促進する可能性が高いため、直感的にも逆効果です。インスリンは、がん細胞における細胞内ブドウ糖取り込みと分裂促進シグナル伝達カスケードに作用し、細胞増殖、生存、浸潤性、血管新生、免疫調節、および化学療法耐性を促進する可能性があります(詳細は本書で解説)。(354) がん細胞は、正常細胞と比較して、細胞表面に著しく多くのインスリン受容体を発現しています。(12) インスリンはさらに解糖を促進し、がん細胞に燃料を供給します！

一部の医療従事者は、インスリンとブドウ糖の併用(インスリン強化療法)ががん患者の転帰を改善し、がん治療の縮小を促進できると主張しています。(154, 355) がん患者に対するインスリン強化療法(IPT)および低用量化学療法併用インスリン強化療法

(IPTLD)の支持者たちは、インスリン受容体がん細胞に高発現しているため、インスリンはがん細胞の化学療法剤に対する透過性を、周辺の正常組織と比較して高めると主張しています。(354) 他の支持者たちは、抗がん剤がブドウ糖と同じ作用機序で細胞内へ取り込まれると提唱しており、ブドウ糖輸送と多剤取り込み輸送を混同しています。

インスリン強化療法を評価した臨床試験は、2件しか発表されていません。Damyanovらは、去勢抵抗性前立腺がん患者16人を対象に、インスリン(0.4 U/kg)とドセタキセル、または標準外の薬物併用療法を行いました。(354) インスリンと化学療法を受けた患者は、予後が悪化しました(生存期間中央値は11ヵ月で、18.9ヵ月の生存期間中央値と比較)。第2のプロスペクティブ研究では、転移性乳がん患者30人におけるメトトレキサートの反応と毒性について調査しました。(356) メトトレキサートとインスリンを投与した群では、メトトレキサート単独投与群と比較して、病勢安定がより多くみられたことが報告されていますが、患者中心の転帰は示されていません。

インスリン強化療法の実践者は、説得力のある科学的根拠が不足しているにもかかわらず、この技術の有効性を確信しています。したがって、この治療法の役割は依然として不明です。

第5章：がん治療のための代謝および生活習慣介入

1. 血糖管理とケトン食

飽和脂肪とオメガ3脂肪酸を多く含む炭水化物制限食（1日あたり25g未満）が推奨されます。加工食品はすべて避けてください。(248) 現在の定説とは逆に、飽和脂肪酸は「健康に良い」ものですが、加工されたオメガ6植物油は避けてください。(357, 358) グリセミック指数の高い食品は避け、血糖曲線を平坦にする「裏技」に従ってください（下記参照）。(359)

血糖値の変化を追跡するには、持続血糖測定器（CGM）が不可欠です。患者は、血糖値を急上昇させる可能性のある食物を特定し、それを避けるために、正確な記録を維持する必要があります。血糖値のベースラインは60～80mg/dl（3.3～4.4mmol/l）、食後血糖値は120mg/dl（6.6mmol/l）未満を目標とします。理想的には血糖曲線は平坦で、食後血糖値は20mg/dlを超えて上昇しないことが望ましいです。さらに、患者がケトosis（正常値は0.5mmol/l未満）に入っていることを確認するために、血中ケトン体測定器（ β -ヒドロキシ酪酸の血中濃度）の使用が推奨されます。理想的には、血中ケトン体濃度は2mmol/l以上であるべきです。最適な治療範囲は3～5mmol/lです。絶食時および運動時の血糖値とケトン体の変化を追跡することが重要です。治療のためのケトosisには、血糖値90mg/dl未満、血中ケトン体2mmol/l超が必要であり、グルコース（ブドウ糖）・ケトン指数(GKI) 2未満（単位mmol/lで計算）を目指します。(306)

GKIは、<https://keto-mojo.com/glucose-ketone-index-gki/>および<https://perfectketo.com/glucose-ketone-index-calculator/>で計算できます。

グリセミック指数

グリセミック指数（GI）とは、食品が血糖値を上昇させる速さとその程度に基づいて食品に割り当てられる数値です。グリセミック指数は、0から100までの数値で食品をランク付けします。純粋なブドウ糖は、2時間後の血糖値上昇の相対値を表す数値として、任意に100が割り当てられています（図7参照）。特定の食品のGI値は、主にその食品に含まれる炭水化物の量と種類によって決まります（表4参照）。GI値が低い食品は、ゆっくりと安定してブドウ糖を放出する傾向があります。GI値が高い食品は、ブドウ糖を急速に放出します。GI値は個人によって異なることに留意すべきです。(360, 361) 持続ブドウ糖モニターを使用することで、さまざまな食品のブドウ糖変動（GI）を個別に評価することができます。

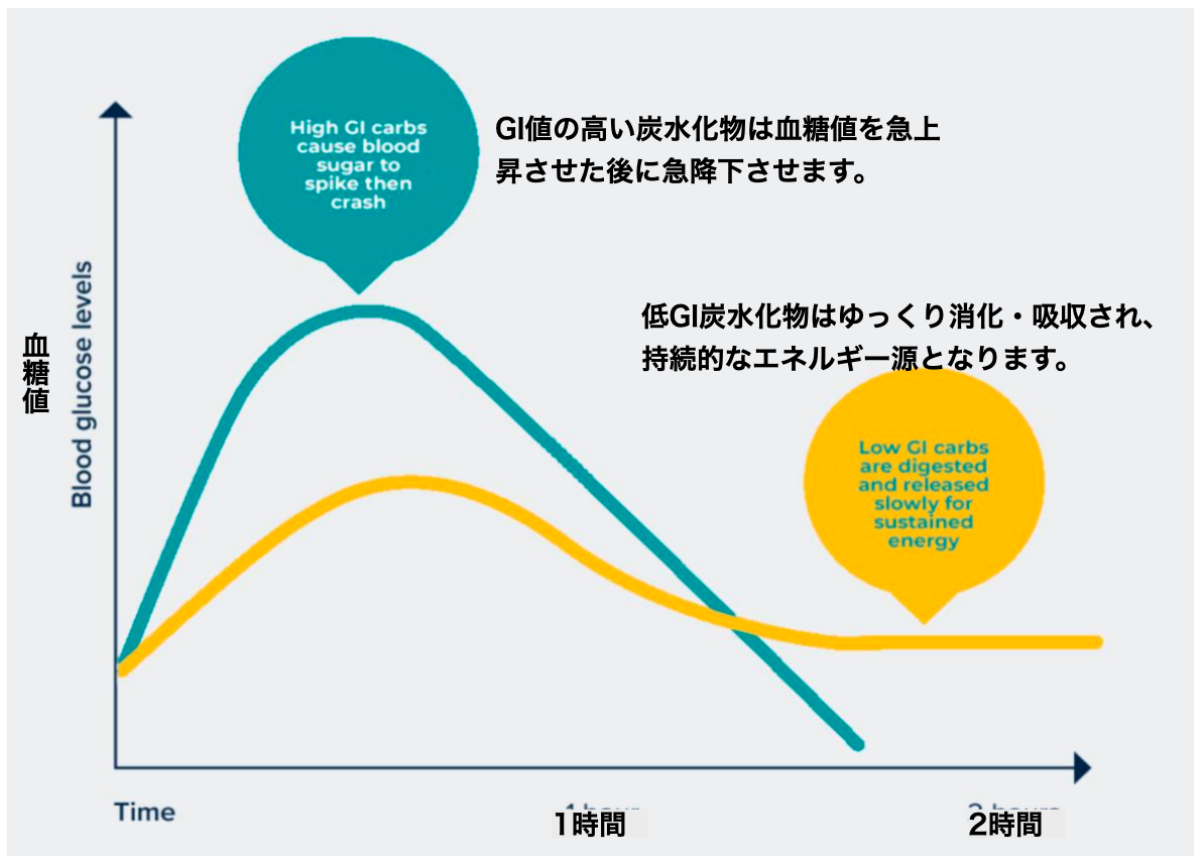


図7：高GI値食品と低GI値食品の血糖値プロファイル（出典：Glycemic Index Foundationより改変）

何を食べ、何を食べないか

肥満、メタボリックシンドローム、2型糖尿病、がん、心臓病、神経変性疾患、自己免疫疾患などを減らすために最も重要な対策は、加工食品ではなく本物の食品を食べることです。(248, 315, 362) その違いを見分けるのはとても簡単です。食品のように見えるものは本物です。箱に入っていたり、食品ラベルが付いているものは加工されている可能性が高いです。商品のラベルに記載されている原材料の数が多いほど、また、発音できないような奇妙な名称の化学物質が記載されているほど、その商品には多くの加工が施されていることになります。最近の研究では、加工食品そのものがインスリン抵抗性を引き起こす可能性があることが示唆されています。(363)

健康的な食品には以下のようなものがあります。

- ・すべての野菜、特にアボカド、アブラナ科や葉野菜
- ・ナッツ類、特にアーモンド、ブラジルナッツ、カシューナッツ、ピスタチオ
- ・無糖のピーナッツバター（ただし、白パンとグレープゼリーは避けてください！）とチアシード(メキシコ中南部原産の食用種子)
- ・魚（天然の獲れたての魚、特にアラスカ／太平洋サーモンとイワシ）
- ・鶏胸肉（放し飼い、ホルモン剤や抗生物質不使用）
- ・卵（これまでは悪者扱いされてきました！）放し飼いの「有機」卵がお勧めです

- ・肉（牧草飼育、ホルモン剤不使用、加工肉は避ける）
- ・ブルーベリー（インスリン抵抗性がある場合は量を制限する）
- ・コーヒー（生クリームまたはココナッツオイル入り）、砂糖や人工甘味料ではなくステビア（エリスリトール不使用）を選ぶ。

表4： 特定の食品のグリセミック指数（出典：FLCCC）

食品	グリセミック指数（GI）
白米	87
スイカ	76
白パン	75
オレンジジュース	53
バナナ	51
パイナップル	66
パパイア	60
ブドウ	46
オレンジ	42
イチゴ	40
りんご	34
グレープフルーツ	25
新鮮なベリー	25
ほとんどの野菜	20以下
ピーナッツ	7

血糖曲線を平坦化する

炭水化物の制限／ケトン食や時間制限食以外にも、いくつかの簡単な介入（または裏技）で、がんの燃料となる高血糖の急上昇を防ぐことができます。ジェシー・インチョスピー著の「Glucose Revolution」は、血糖曲線を平坦化する介入について詳しく説明しており、非常に推奨できる本です。（359）

食品は正しい順番で食べる

野菜（緑黄色野菜／食物繊維）を最初に、次にタンパク質と脂肪、最後にでんぷん（糖質）を食べるようにします。これにより、胃からの排出が遅くなり、ブドウ糖の分解と吸収も遅くなります。果物は最後に食べ、常に食物繊維を先に食べます。食事をパン（でんぷん）から始めないようにします。

- ・すべての食事をサラダまたは緑黄色野菜から始めます。サラダのドレッシングにはオリーブオイルとビネガーを使用します。
- ・食物繊維を含まないでんぷん質の食品は避けます。
- ・果物ジュースやスムージーは避けましょう。これらは血糖値を急上昇させます。
- ・朝食は抜きにしましょう。朝食時に糖分やでんぷん質を摂取するのは最悪のタイミングです。これは血糖値を急上昇させます。シリアルを朝食に食べると、血糖値が急上昇します。
- ・1日中間食は避けましょう。
- ・でんぷん質や甘いものを食べる前に、水の入った大きめのグラスに大さじ1杯の酢を混ぜて飲みましょう。りんご酢が推奨されます。酢に含まれる酢酸は、でんぷんの酵素による分解を減らし、グリコーゲンの合成（およびブドウ糖の取り込み）を増やし、脂肪酸酸化を増やします。（364-367） 酢は、でんぷん質の食品を摂取してから20分後までであれば、摂取しても有益である可能性があります。りんご酢は通常、非加熱殺菌のため、妊娠中は避けるべきです。

・酢が手に入らない場合は、でんぷん質や甘いものを食べる前に、食物繊維の錠剤（特にグルコマンナン錠）を数錠摂取します。

・でんぷん質を摂取した1時間以内に20分間歩きます。運動中は、筋肉がミトコンドリアの酸化能力を高めながら、エネルギー源としてブドウ糖を取り込みます。ジムに通ったり、筋力トレーニングを行うのも一案です。職場では、数段の階段を上るのも選択肢のひとつです。座りっぱなしの仕事の場合は、座ったままふくらはぎの上げ下げ運動（足底ポンプ運動）を行いましょう。足底ポンプ運動は強く推奨されており、食後血糖値を約50%減少させ、高インスリン血症を軽減し、脂質代謝を改善することが実証されています。（371）空腹時の運動（食事前）では、肝臓から血流中にブドウ糖が放出され、筋肉のミトコンドリアの燃料となるため、血糖値が急上昇します。これは、コルチゾール、エピネフリン、ノルエピネフリン（グルカゴン減少）の放出増加、すなわち有害なストレスホルモンの放出によって媒介されます。食事の前に運動をする場合は、通常のプロテインシェイクではなく、「スーパーフード」入りのシェイクを検討することをお勧めします。例え

ば、Ka'Chava TM や 310 Shakes.TM などのシェイクには、植物性タンパク質、緑黄色野菜、オメガ3脂肪酸、ビタミン、アダプトゲンハーブ、プロバイオティクス、食物繊維、スーパーキノコ、ベリー類などの成分が含まれています。

「正常な」マイクロバイーム（訳注6）の確立／回復

（訳注6）マイクロバイームとは「多様な微生物が集まったコミュニティ」のことですが、ここでは腸内細菌叢のことです。

マイクロバイームは血糖値とインスリン感受性に著しい影響を与えます。(372-378) 正常なマイクロバイームを確立することは、血糖値を調整し、インスリン感受性を改善するために重要です。さらに、マイクロバイームの変化は、腫瘍形成と腫瘍増殖の両方において重要な役割を果たします。「正常なマイクロバイーム」を確立するために、以下の提案に従ってください。

- ・多種多様な食品を食べる。
- ・野菜、豆類、豆類を多く食べましょう。
- ・無糖のヨーグルト、ケフィア、リンゴ酢、昆布茶
- ・ピクルス、ザワークラウト、テンペ、キムチなどの発酵食品を食べましょう。ポリフェノール（濃い色の果物）を多く含む食品を食べましょう。レスベラトロールのサプリメントも摂取しましょう。
- ・プレバイオティクス繊維を摂取しましょう。グルコマンナンは、こんにゃく芋から作られる水溶性および不溶性の食物繊維です。
- ・不溶性および水溶性食物繊維を多く含むチアシードを摂取しましょう。
- ・砂糖や甘味料の摂取を減らす。
- ・ストレスを軽減する。
- ・むやみに抗生物質を服用しない。
- ・間食をやめる。
- ・定期的に運動する。
- ・屋外で自然に触れ、何百万もの微生物に触れる時間を確保する。その多くはマイクロバイームの多様性に有益です。
- ・十分な睡眠をとる。

正常な微生物叢を回復・維持する上で、発酵食品の摂取は特に重要である可能性があります。大規模なコホート研究や限定的な介入研究により、発酵食品の摂取と体重維持、および糖尿病、がん、心血管疾患のリスク低下との関連性が指摘されています。(379)

飽和脂肪とコレステロールに関するデマ

コレステロールと飽和脂肪酸に関するデマ（357、380、381）は、1960年代に広まり始めました。

アンセル・キーズ博士は、飽和脂肪とコレステロールが高いことが動脈硬化性心臓病の主な原因であるという考えを広めました。いわゆる「食事心臓仮説」です。（382、383）

この概念は、多くのRCTを含め精力的に研究され、誤りであることが説得力を持って証明されています。(357, 384, 385) 実際、飽和脂肪を植物油（リノール酸）を多く含む食事に置き換えると、死亡率、心血管疾患および冠動脈性心疾患の発生率が高くなり、がんのリスクも著しく増加しました。(386)

健康的な油と不健康な油

リノール酸を多く含む種子油は避けましょう。リノール酸は、私たちの体が少量必要とするオメガ6脂肪酸です。残念ながら、種子油を使った食品の過剰摂取により、リノール酸を推奨量の10倍も摂取している人が多くいます。リノール酸の過剰摂取は、炎症、肥満、心臓病、その他の好ましくない状態と関連しています。したがって、以下の油は避けましょう。

- ・大豆油
- ・コーン油
- ・綿実油
- ・ヒマワリ油
- ・ごま油
- ・グレープシード油
- ・サフラワー油
- ・米油（米ぬか油）
- ・マーガリン

代わりに、以下に挙げるような健康的な油や脂肪を選びましょう。高品質な製品のみを使用し、製造日と消費期限を確認してください。

- ・オリーブオイル（オレイン酸、オメガ9系一価不飽和脂肪酸）：オリーブオイルは煙が出るほど熱してはいけません。
- ・アボカドオイル（オレイン酸、オメガ9系一価不飽和脂肪酸）
- ・ココナッツオイル（中鎖脂肪酸）
- ・亜麻仁油（アルファ・リノレン酸、ALAオメガ3）
- ・クルミ油とペカン油（腐敗を防ぐために冷蔵保存する必要があります）
- ・バター（飽和脂肪）

2. 運動（有酸素運動および筋力トレーニング）

生活様式の改善（運動、健康的な食事、ストレス軽減に重点を置く）は、がんによる死亡リスクの低減と生活の質の改善に大きな役割を果たします。(387, 388) すでに述べたように、肥満およびメタボリックシンドロームはがん患者の死亡リスクを高めます。早期乳がんを対象としたある研究では、メタボリックシンドロームの患者は、同症候群のない患者と比較して、遠隔転移のリスクが有意に高くなりました（HR 2.45、95%CI 1.24–4.82）。(389)

がんの治療を受けている患者には、有酸素運動と筋力トレーニングを組み合わせた定期的な運動が推奨されます。ウォーキング、高強度インターバルトレーニング (HIIT)、サイクリング、水泳などの有酸素運動は、認知力や気分が改善し、疲労や不安感、うつ状態が軽減するなど、生活の質を示す指標が改善し、全体的な心血管の適応能力が向上します。(390-395) 筋力トレーニングは除脂肪体重（筋肉量）を維持し、インスリン抵抗性を軽減し、血糖コントロールを改善します。サルコペニア（筋肉量の減少）はがん患者にとって主要な予後不良因子であるため、筋力トレーニングは全生存期間を延ばす重要な要因である可能性があります。(396)

有酸素運動と筋力トレーニングの併用（CARE）試験では、乳がん化学療法中に実施される運動の種類と用量を比較しました。(397) この研究では、有酸素運動と筋力トレーニングを組み合わせた50～60分の運動を週3回行うと、有酸素運動のみを行う場合と比較して、患者の報告による結果と健康関連の結果が有意に改善することが示されました。特定のがんに焦点を当てたメタ解析では、補助化学療法および／または放射線療法を受けた乳がん、化学療法を受けた結腸直腸がん、化学療法を受けた肺がん、放射線療法を受けた前立腺がん、および血液悪性腫瘍において有益性が報告されています。(390) 22件の前向きコホート研究のメタ解析では、乳がん診断後にレクリエーションとしての運動に参加したと報告した女性の間で、乳がんによる死亡率が有意に減少していることが分かりました (HR 0.59 ; 95%CI 0.45-0.78)。(398)

患者は、少なくとも週5日は30分以上の適度な運動、または週に75分以上のより激しい運動を行うよう奨励されるべきであり、また、主要な筋肉群の運動を含む筋力トレーニングを週2～3回行うべきです。(387, 395) しかし、より長時間の運動（より激しい運動ではない）は、より大きな利益をもたらす可能性があります。2つの分析により、1週間の運動時間と乳がんによる死亡率との間には、実質的な逆用量反応効果が認められました。(399, 400) 特に日光の下でのウォーキングは、肉体面、情緒面、心理面で多大な利益をもたらします。(401, 402)

3. ストレスの軽減と睡眠

ストレスに関連する心理社会的要因とがんの転帰との関連性については、相当数の研究が行われています。(403) このデータは、心理社会的ストレスが、がんの発生率の上昇と、がんと診断された患者の生存率の低下に関連していることを示しています。(403) 患者がストレスを軽減する活動（瞑想、ヨガ、マインドフルネスエクササイズなど）を行い、少なくとも8時間の良質な睡眠をとる（適切な睡眠衛生を確保する）ことは極めて重要です。(254-259, 404) カテコールアミン誘発性のがん増殖と転移を軽減するためのプロプラノロールとその使用に関するセクション（p.73~74、p.84~88）を参照してください。

アダプトゲンは、ストレスに対抗するのに役立つハーブです。これらのハーブは生理学的プロセスを正常化し、ストレスに対する身体の適応を助けます。アーユルヴェーダ医学（インドの伝統医学）では、アシュワガンダが安全で効果的なアダプトゲンであることが証明されています。ランダム化比較試験（RCT）では、ストレスの軽減、認知力および気分の改善、睡眠の質の向上において、著しい効果が示されています。(405-407) 慢性ストレスを抱える被験者を対象とした二重盲検プラセボ対照RCTでは、被験者はアシュワガンダ抽出物（1日2回300mg）またはプラセボに無作為に割り付けられ、60日間投与されました。(408) 60日後、有効治療群の参加者はストレススコアが44% ($p<0.001$) 減少し、コルチゾールレベルが28% ($p<0.001$) 減少しました。同様の研究では、アシュワガンダは不眠症患者の睡眠の質を著しく改善することが示されています。(409) 12件のRCTのメタ解析では、アシュワガンダの補給がプラセボと比較して、不安($p=0.005$) およびストレスレベルを有意に減少させることが示されました ($p=0.005$)。(410) この研究では、非線形用量反応分析により、不安には1日あたり12,000mgまで、ストレスには1日あたり300~600mgまでのアシュワガンダの補給が、好ましい効果をもたらすことが示されました。

アシュワガンダは免疫システムを活性化させるため（NF- κ Bを阻害する）、タクロリムスやシクロスポリンなどの免疫抑制剤とは併用しないでください。さらに、妊娠中および授乳中の女性におけるアシュワガンダの安全性は確立されていません。

健康的な睡眠は、神経の発達、学習、記憶、心血管、代謝の調整に不可欠です。睡眠は、起きている間の活動の回復と、その後の覚醒時の最適な機能の確保に必要です。(411) 米国睡眠財団が推奨するように、健康な成人では、若年成人の推奨睡眠時間は7~9時間、高齢成人の推奨睡眠時間は7~8時間です。(412) 適切な睡眠時間に加えて、健康的な睡眠は質の高い睡眠です。23,620人のヨーロッパ人を対象としたある研究では、1日6時間未満しか眠らない人は、脳卒中になる可能性が41%高く、心臓発作になる可能性が44~78%高いことが分かりました。(413)

全米睡眠財団は、以下の睡眠の質に関する指標を推奨しています。1) 入眠までの時間が15分以内、2) 一晩に5分以上目が覚めるのは1回まで、3) 入眠から20分未満のノンレム睡眠、4) 睡眠効率が85%以上です。(414) 不眠症は入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒の訴えによって定義され、疲労、認知障害、気分障害（うつ病）などの1つ以上の日中の症状を伴います。(415) 系統的レビューにより、24時間あたり6時間未満の睡眠時間という短い睡眠時間が、著しい死亡率の増加と関連していることが示されました。(416)

多数の研究により、睡眠不足とがんの関連性が指摘されています。50歳以上の10,036人を対象とした英国の研究では、睡眠不足はがんのリスクを33~62%増加させることが分かりました。(417) 23,620人のヨーロッパ人を対象とした研究では、1日6時間未満しか眠らない人は、がんを発症する可能性が43~46%高いことが分かりました。(413) 健康な若い男性が4時間しか眠らなかった場合、8時間眠った夜と比較すると、循環ナチュラ

ルキラー細胞は72%減少しました。(418) この発見は、がん免疫監視の観点から特に重要です。さらに、睡眠薬（正常な睡眠を妨げる）は、がんのリスクを大幅に増加させることがデータから示されています。(419, 420)

ほとんどの睡眠薬は鎮静剤であり、睡眠導入剤ではありません。つまり、服用した人は意識を失うことになってしまいますが、これは脳を鎮静させているだけなので、回復睡眠機能を開始する能力は著しく損なわれます。その結果、睡眠薬を服用した人は睡眠時間が大幅に短くなり、その代わりに（回復的な睡眠が取れないため）1日中疲れを感じ、睡眠不足に関連する幅広い健康問題を発症するリスクが高くなります。例えば、ある研究では、睡眠薬を使用した人は使用しなかった人に比べて2倍、毎日使用した場合は3倍も死亡の可能性が高いことが分かりました。(421) また、10,529人の睡眠薬使用者と23,676人の対照群を比較した別の研究では、2.5年間にわたって睡眠薬使用者は3.6～5.4倍も死亡の可能性が高いことが分かりました。(420)

5件のRCTのメタ解析により、アシュワガンダの補給が特に不眠症と診断された成人のサブグループにおいて、睡眠を有意に改善することが示されました。治療用量は1日600mg以上、治療期間は8週間以上でした。(415) アシュワガンダは、睡眠の質、入眠潜時、総睡眠時間、入眠後の覚醒時間、睡眠効率の各項目において、プラセボと比較して睡眠の改善を示しました。さらに、広範な研究により、アシュワガンダにはin vivoおよびin vitroで強力な抗がん作用があることが実証されており、化学療法を受けている乳がん患者の生活の質を改善することが示されています。(422) このため、がん患者に対する補助療法として、アシュワガンダの補給を強く推奨します。

4. 包括的なライフスタイルの改善

がんの予防と治療の両方において、包括的なライフスタイルの改善を推奨します。画期的な前向きランダム化研究では、手術を受けたステージIIまたはステージIIの乳がん女性患者を対象に、包括的なライフスタイル介入の短期および長期効果を評価しました。(423-427) 介入には、ストレスを軽減し、「生活の質」を改善し、健康的な行動を促進する技術が含まれ、食事、運動、リラクゼーション技術、社会的支援、健康的な生活に関する指導が行われました。介入グループの患者は、生活改善プログラムの遵守を確実にするために、フォローアップの予約を入れた定期的なセッションに参加しました。11年後、介入プログラムに参加した女性は、対照グループの女性よりもがん再発のリスクが45%低く、対照グループの女性と比較して乳がんにより死亡する可能性が56%低いことが分かりました。介入を受けた患者は、対照群の女性よりもあらゆる原因による死亡率が49%低くなりました。また、この研究では、介入を受けた女性は、対照群の患者と比較して、心理面、行動面、健康面での成果が大幅に改善し、免疫機能も改善したことが示されました。

5. 太陽の光がもたらす健康効果

太陽の光には大きな治療効果があります。私たちの祖先は地球を歩き回り、日々太陽の光を浴びていましたが、それはおそらく健康に非常に重要な効果をもたらしていたのででしょう。(428) 1918年のインフルエンザの大流行の際には、重症患者に対して「インフルエンザの戸外治療」が最も効果的な治療法であることが分かりました。(429) 最近の大きな前向き研究では、太陽の光を避けることはあらゆる原因による死亡率のリスク要因であることが示されました。(430) この研究では、日光を避ける人々の死亡率は、最も日光を浴びるグループと比較して約2倍高いことが分かりました。大規模な疫学調査では、太陽紫外線B波(UVB)への高い暴露量を示した女性は、低い暴露量を示した女性と比較して乳がんの発症率が半分だけであること、また、居住地での太陽紫外線への高い暴露量を示した男性は、致命的な前立腺がんの発症率が半分だけであることが分かりました。(431) 太陽紫外線B波(UVB)が発症率の低下と有意に関連しているがんには、膀胱がん、脳腫瘍（男性）、乳がん、子宮体部がん、食道がん、胃がん、非ホジキンリンパ腫、膵臓がん、腎臓がんなどがあります。(432) 精神衛生上、日光は極めて重要です。このことは、うつ病に関して最もよく理解されていますが、実際にはその影響ははるかに広範囲に及びます。

ビタミンDの合成を促進する紫外線とは別に、近赤外線（NIR）放射は人間の生理機能に多大な影響を与えます。(433) 太陽の放射の約40%がNIRスペクトル（700-1500nm）です。NIRはミトコンドリアを活性化し、メラトニンを生成します（局所的に）。さらに、NIRはミトコンドリアの電子伝達とATPの生成を促進します。私たちは、患者が可能な限り（少なくとも週に3回）正午の日光を30分間浴びることを推奨しています。正午の散歩は、日光浴と歩行による健康効果という二重の有益な効果があります。（401, 402）

6. 太陽の光と皮膚がん

皮膚がんは米国で最も一般的ながんです。(434) 現在の推定では、米国人の5人に1人が生涯に皮膚がんを発症すると言われています。最も一般的な皮膚がんは基底細胞がん（BCC）です（皮膚がん全体の80%を占めます）。(435,436) BCCの主なリスク要因は、過剰な日焼け、色白の肌（日光の過剰な浸透を受けやすくなる）、および皮膚がんの家族歴の3つです。BCCはほとんど転移しないため、一般的に非常に良性のがんです。皮膚扁平上皮がん（SCC）は、皮膚がんの中で2番目に多いタイプです。SCCも日光によって引き起こされます。(435) BCCとは異なり、SCCは転移する可能性があるため危険です。転移する前に切除できれば、99%の生存率が見込めますが、転移後に切除した場合は、生存率は56%に低下します。顔は最も日光にさらされる部位であり、BCCおよびSCCが最も多く発生する部位であるため、日光にさらされる際には帽子をかぶり、日焼け止めは使用しないことをお勧めします（下記参照）。黒色腫は、皮膚がんの診断例の1%を占めるに過ぎませんが、皮膚がんによる死亡例のほとんどが黒色腫によるものです。(437-439) 早期発見により、生存率は大幅に改善します。黒色腫の5年生存率は、診断時の転移の度合いによって異なります（99%から35%の範囲で、平均94%）。皮膚がんは米国で最も多く診断されるがんです。そのため、皮膚がんを予防するために、一般の

人々には常に「日光を避けるように」と言われています。しかし、比較的良性の皮膚がん（BCCとSCC）は日光に当たることで引き起こされる一方で、皮膚がんによる死亡のほとんどを占める黒色腫は日光不足が原因です。(440, 441) これは残念なことです。なぜなら、日光は人体にとって最も重要な栄養素である可能性が高いからです。日光を避けることで死亡率は2倍になり、がんのリスクも大幅に高まります。

逆説的ですが、日光への暴露（紫外線B波(UVB)）は非黒色腫皮膚がんのリスクを高める一方で、日光への暴露は黒色腫のリスクとがんによる死亡リスク全体を低減します。(440,442) 1937年、PellerとStephensonは、屋外、日光、塩水に集中的にさらされた米海軍の兵士たちは皮膚がんおよび口唇がんの発生率が8倍高いが、これらのがんによる死亡率は予想より3倍低いことを報告しました。さらに、がん関連の死亡発生率は44%低いことが報告されています。(443) 黒色腫患者では、日光への曝露は黒色腫による死亡と強い負の相関があります。(444) イタリアの研究では、黒色腫の診断後に日光浴を伴う休暇を取った場合、再発率が低下することが報告されています(HR 0.3; 95%CI 0.1-0.9)。(445) MISS研究（南スウェーデンにおける黒色腫）では、日光への曝露が少ないほど死亡リスクが用量依存的に増加し、日光への曝露が最も少ない群では、最も多い群と比較してがん関連死のリスクが40%高くなりました(sHR 1.4; 95%CI 1.04-1.6)。(442) スウェーデンでは、日焼け止めを使用している人は皮膚がんのリスクが80%増加するという報告があります(OR 1.8; 95%CI 1.1-2.9)。(446) さらに、研究によると、日焼け止めを使用しても悪性黒色腫の発生率に影響がないか、リスクが高まるかのどちらかであることが示唆されています。このリスク増加の妥当な説明としては、日焼け止めを塗ることによって皮膚の赤みは抑制されるが、紫外線への長時間の暴露は可能になるということが考えられます。

黒色腫は日光の暴露と関連があると考えられていますが、この推測は誤りであることを理解することが極めて重要です。

- ・最も重要なのは、皮膚扁平上皮がん(SCC)の症例の87%が、顔など日光に多くさらされる部位で発生していて、基底細胞がん(BCC)の82.5%がそのような部位で発生しています。逆に、日光にさらされる部位で発生する黒色腫は22%だけです。このことから、SCCとBCCは日光にさらされることと関連していることが分かりますが、黒色腫は関連していないことが分かります。(440)

- ・屋外で働く労働者は、屋内で働く労働者の10倍の年間紫外線量を浴びますが、皮膚悪性黒色腫の発生率は低く、オッズ比（リスク）は屋内で働く同僚の半分です。(447)

- ・528人の黒色腫患者を対象とした研究では、日光弾力線維症（過剰な日光暴露による一般的な皮膚変化）を発症した患者は、黒色腫で死亡する可能性が60%低いことが分かりました。(444)

- ・1997年の文献のメタ分析では、職業上、日光に著しく曝露する労働者は、黒色腫になる可能性が14%低いことが分かりました。(441)

- ・世界中の多くの地域で、黒色腫の発生率が大幅に増加していますが、これは、ここ数十年で日光への暴露が大幅に変化していないことを考えると、日光が主な問題ではないこと

を示しています。(447, 448) この文書の他の箇所でも説明されているように、この増加は、インスリン抵抗性、オメガ6植物油、加工食品、局所発がん物質が原因である可能性が高いです。

第6章：転用された医薬品

驚くべきことに、従来の化学療法薬のほとんどが単一の細胞生物学的経路を介して作用するのに対し、がんの補助療法として使用される転用された医薬品／栄養補助食品のほぼすべてが多様な作用機序を有しています。これらの作用機序は一般的に、次の2つの主要なグループに分類されます。

- i) 細胞死（アポトーシス）を促進するがん細胞経路に直接作用するもの。
- ii) 腫瘍微小環境（TME）を変化させ、免疫機能とT細胞の細胞傷害性を回復させ、血管新生と転移を制限し、がん幹細胞(CSC)を抑制するもの。

がん発症リスクを低減することが実証されている栄養補助食品や転用医薬品は、がん治療にも高い効果を発揮する可能性が高いと考えられます。さらに、がん予防に關与する代謝経路は、がんの増殖や転移を抑制する上で重要な役割を果たしている可能性が高いと考えられます。したがって、転用医薬品のがん予防効果を評価することは、その医薬品のがん治療における役割を検討する上で重要です。

栄養補助食品や転用医薬品の有益性を示すほとんどの研究論文は、*n vitro*での作用機序実験と動物モデルを用いた研究です。将来性のある臨床研究は一般的に小規模で、作用機序や有効性の代替マーカーに焦点を当てています。実際、公表されている臨床データのほとんどは、疫学研究、レトロスペクティブ観察研究（後ろ向き観察研究）、小規模な症例シリーズ、症例報告で構成されており、将来性のある臨床研究はわずかです。これは、大手製薬会社とその支援者たちによる「転用薬戦争」が原因であるため、予想できることです。安価で潜在的に有効で命を救う可能性のある薬を用いた、適切に設計された臨床研究を支援する資金はほとんどありません。

2014年のProPublicaの調査では、「大手製薬会社が大ヒットのがん治療薬に重点的に取り組むことで、より安価な潜在的な治療法の研究が圧迫されている」ことが明らかになりました。(449) 長年、アスピリンが乳がんに与える影響に関する研究の資金調達を試みてきたハーバード大学医学部の研究者は、記者に次のように語りました。「特許が取得できる可能性のある薬は、なぜかランダム化試験を受けることになるが、素晴らしい特性を持つアスピリンは、コンビニエンスストアで99セントで買えるため、研究対象として注目されないのだ。」(449)

製薬会社が資金提供する大規模な無作為化二重盲検対照試験（RCT）は、医学界や象牙の塔に君臨する人々から「ゴールドスタンダード」とみなされていますが、しかし、数多くの限界があり、現実の臨床現場を反映していないことが多々あります。さらに、現在では、適切に実施された観察研究は、従来のRCTと統計的に同様の結果を生み出すという強力な科学的データと、高まりつつあるコンセンサスがあります。(450) したがって、がんに対する代謝的アプローチ、特に複数の転用薬の併用使用の臨床的有効性を研究するため

の前向き観察研究を計画することは可能であり、実際、望ましいことです。がんに対する代謝的アプローチでは、カロリー制限やケトン食、複数の適応外抗がん剤など、複数の介入を組み合わせる必要があるため、二重盲検ランダム化試験を計画することはほぼ不可能です。実際、そのようなアプローチは非倫理的であると考えられるかもしれません。

METRICS研究（NCT02201381）は、膠芽腫患者の治療における適応外薬臨床試験の例です。(267) METRICS研究は、参加者が費用を負担する、オープンラベル、非ランダム化、単一群のリアルワールド研究であり、膠芽腫やその他の腫瘍に対する補助的ながん治療として、4種類の適応外の代謝標的薬（メトホルミン、アトルバスタチン、メベンダゾール、ドキシサイクリン）の併用療法の安全性、忍容性、有効性に関する高品質のエビデンスを収集することを目的としています。(267) METRICS研究の事後解析では、対照群と比較して患者の無病生存期間が大幅に延長するなど、非常に有望な結果が得られています。

「がん領域における転用された薬剤（ReDO）」研究プロジェクトでは、抗がん作用を持つ371種類の承認済み薬剤をリスト化しています。(5) 転用された薬剤および栄養補助食品の簡略リストについては、付録2を参照してください。さらに、3,000種を超える植物種に抗がん活性があります。(451) 本書では、ReDoのデータベースに収載されているすべての薬剤を網羅的にレビューすることは不可能であるため、臨床的有用性が最も高いと思われる薬剤に焦点を絞って評価を行いました。これらの転用薬は、裏付けとなる臨床的および機序的エビデンスの強さに応じて優先順にリストアップされています（層別化の方法論の概要は付録1を参照）。

がん患者は、少なくとも最初の6～10種類の介入を検討すべきです。これは、腫瘍の種類や患者個々の臨床反応や好みに応じて変更することができます。さらに、これらの介入の多くは、互いに、また従来の化学療法と相乗的に作用することを認識することが重要です。例えば、多発性骨髄腫、胃、膵臓、前立腺の細胞株において、PDE5阻害薬を緑茶ポリフェノールであるEGCGと併用するとアポトーシス効果が見られる一方で、EGCGとPD5阻害剤を単独で用いた場合には腫瘍の生存能力への影響はほとんど見られませんでした。(452-454) このことは、単一の転用薬／栄養補助食品の使用では効果が期待できない可能性が高いことを示唆しています。さらに、従来の化学療法に関しては、メトロノミック化学療法（メトロノーム投与）が推奨されます（第12章参照）。

患者は、治療に対する反応を3ヵ月ごとにPETスキャン（ブドウ糖取り込みスキャン）でモニタリングし、寛解またはがんが安定した後は少なくとも6ヵ月ごとにモニタリングすべきです。患者は腫瘍マーカーも同時に追跡すべきです。循環腫瘍DNA（血液検体）は、腫瘍の進行をモニタリングするのに有用である可能性がある新技術です。(455, 456) 患者とその医療提供者は、腫瘍マーカーを動的に追跡し、それに応じて治療プロトコルを調整すべきです。臨床反応が良好な患者は、治療プロトコルを突然中止すべきではなく、(4) そうすると再発する可能性があるため、むしろ介入の回数を動的に減らすべきです。

抗酸化物質のサプリメント（ビタミンA、C、E；コエンザイムQ10、N-アセチルシステイン（NAC）は、がん患者には避けるべきです。Wangらは実験モデルにおいて、ビタミンC、ビタミンE、NACがBACH1（酸化還元感受性転写因子BTBおよびCNCホモロジー1）の作用機序により腫瘍の血管新生を促進することを明らかにしました。(457) これらの抗酸化物質は、抗酸化物質の補給によって最小限に抑えられる酸化傷害を増大させることで作用する化学療法や放射線療法を受けている患者には、特に避けるべきです。(458, 459) 逆説的ですが、経口ビタミンCは強力な抗酸化物質ですが、(460) 高用量のビタミンCの静脈内投与は活性酸素を発生させ、化学療法や放射線療法の効果を増強します（ビタミンCの静脈内投与のセクションを参照）。

がん治療のための転用医薬品のまとめ

優先順に記載し、エビデンスの全体性に基づいて階層化し（付録1参照）、以下で詳細に検討します。転用された薬剤の抗がん経路の要旨は表5に記載されています。ReDo薬剤の一覧は付録2に記載されています。(5) 臨床および安全性データが充実している薬剤には、強い推奨が与えられています。臨床および安全性データのレベルが低い薬剤は、弱い推奨となります。臨床および安全性データが不十分で、推奨に自信が持てない薬剤は、第三段階の転用医薬品とみなされます。効果がなく、かつ／または安全性に懸念のある薬剤は、第四段階の転用医薬品とみなされます。

第一段階の転用医薬品：強い推奨

1. ビタミンD3：1日20,000～50,000IU（注）投与量は血中ビタミンDレベルに応じて調整し、25(OH)Dレベルを少なくとも55～90ng/dlに保つ
2. プロプラノロール：1日40～180mg
3. メラトニン：1～5mgから始め、夜間に20～40mgまで増量
4. メトホルミン：1日2回1,000mg
5. クルクミン（ナノクルクミン）：1日600mgまたはメーカー推奨の用量
6. イベルメクチン：1日12～18mg（? 1mg/kg/日）（訳注7）原文が「? 1mg/kg/日」です
7. メベンダゾール：100～200mg/日
8. 緑茶カテキン：500～1,000mg/日
9. オメガ3脂肪酸：2～4g/日
10. ベルベリン：1,000～1,500mg/日、または500～600mgを1日2～3回。（血糖値に応じて、メトホルミンとベルベリンを併用したり、月単位で交互に使用したりすることができます。）
11. アトルバスタチン：1日2回40mg。（代替として、1日2回20mgのシンバスタチン）
12. シルデナフィル：1日20mg。（代替として、1日5mgのタダラフィル）
13. ジスルフィラム：1日3回80mg、または1日1回500mg
14. アシュワガンダ：600～1200mg/日
15. イトラコナゾール 100～600mg/日

- 16. ヤドリギ：統合腫瘍医による皮下投与
- 17. シメチジン：200～400mgを1日2回（主に術前術後の予防に）

第二段階の転用医薬品：弱い推奨

- 18. バルプロ酸：15～20mg/kg/日
- 19. 低用量ナルトレキソン：1～4.5mg/日
- 20. ドキシサイクリン：100mg/日（2週間サイクル）
- 21. スピロノラクトン：50～100mg/日
- 22. レスベラトロール：1,000mg/日（生物学的利用能を高めた製剤）/プテロスチルベン
- 23. ウィートグラス：3～6g/日
- 24. カプトプリル：25mgを1日2～3回
- 25. クラリスロマイシン：500mgを1日2回

第三段階の転用医薬品：データ不足

- 26. シクロオキシゲナーゼ阻害薬：アスピリン 1日325mg、またはジクロフェナク 1日75～100mg
- 27. ニゲラ・サティバ：カプセル化オイル 1日400～500mg
- 28. 霊芝（レイシ）およびその他の薬用キノコ
- 29. ジピリダモール：100mgを1日2回
- 30. 高用量ビタミンC点滴（プロトコルに従って50～75gを静脈内投与）
- 31. ジクロロ酢酸：500mg 1日2～3回
- 32. ニトログリセリン
- 33. スルフォラファン
- 34. アルテミシニン
- 35. カンナビノイド
- 36. フェノフィブラート
- 37. ニクロサミド
- 38. パオペレイラ
- 39. タンポポ抽出物
- 40. アンノナムリカタ(サワーソップまたはグラビオラ)

第四段階の転用医薬品：推奨しない

- 41. ビタミンB複合体および抗酸化物質
- 42. コルヒチン
- 43. エシアクとフラワーエッセンス
- 44. サメ軟骨
- 45. レトリル（アミグダリン）

転移を抑制するための術前転用医薬品

乳がん、非小細胞肺癌、骨肉腫など、多くの種類のがんにおいて、術後に遠隔転移が起こる現象はよく見られます。広範囲にわたる固形腫瘍において、外科的切除後に早期に遠隔転移が起こるパターンには驚くほどの一貫性が認められますが、この問題に取り組む持続的な取り組みはほとんど行われていません。腫瘍の切除は、転移促進および転移抑制のプロセスをともに促進します。これらのプロセスは、相互に作用し合いますが、自己増殖的になることが多いです。(461) 術前術後の微小な優勢が、転移促進または転移抑制のいずれかのプロセスに傾くことで、「雪だるま式」の作用が引き起こされ、微小残存病変(MRD)の進行が加速されるか、休眠または排除されるかのいずれかにつながり、「外科的転移ルーレット」が確立されます。したがって、手術直後の周術期は、炎症性ストレス反応、外科的処置、ホルモン状態の操作/修正など、実現可能なアプローチを活用した重要な抗転移療法の間となるべきです。(461) この介入戦略を外科的治療モデルにおいてより広く使用することで、費用対効果の高い制御と治癒の改善が期待できます。

β -アドレナリン受容体シグナル伝達は術後の転移プロセスに関与しており、多数のin vivo研究により、周術期のプロプラノロールが転移率の低下と関連することが報告されています。(462) ヒラーらは第II相ランダム化試験で、乳がん手術を受ける女性患者における転移性腫瘍バイオマーカーに対するプロプラノロールを用いた術前 β 遮断療法の使用を評価しました。(463) この3重盲検プラセボ対照臨床試験では、60人の患者がランダムに、手術前の7日間、漸増量の経口プロプラノロール($n=30$; 1日80-160mg)またはプラセボ($n=30$)を投与する群に割り付けられました。この研究では、プロプラノロールは原発腫瘍における間葉系遺伝子の発現を抑制し、腫瘍内好中球、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞の動員を変化させ、CD68陽性マクロファージ(M1マクロファージの分化)およびCD8陽性T細胞の腫瘍浸潤を増加させました。さらに、炎症促進性メディエーターの放出は転移のリスクを高めます。(461) プロプラノロールとケトロラクやエトドラクなどのCOX-2/PGE2阻害剤の併用は、周術期において相乗効果を示す可能性があります。(464, 465) シメチジンは主に結腸直腸手術を受けた患者の術後期間において研究されています。(466) 5件の研究($n=421$)の対象となったコクランのメタ解析では、補助療法としてのシメチジンは全生存期間の改善と関連していました(HR 0.53; 95%CI 0.32-0.87)。(467)

Forgetと同僚らは、温存手術を受けた乳がん患者を対象に、術中に非ステロイド性抗炎症薬(ジクロフェナクまたはケトロラク)を投与した場合と投与しなかった場合のレトロスペクティブ分析を報告しました。(468) ケトロラク(日本未発売、20mg~30mg)またはジクロフェナク(DCF、75mg)を術前に投与した患者は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を投与しなかった患者と比較して、無病生存率(HR 0.57; 95%CI 0.37-0.89; $P=0.01$)および全生存率(HR 0.35; CI 0.17-0.70; $P=0.03$)が改善しました。(469) しかしながら、この研究の知見は、前向きRCTでは再現されていません(NSAIDのセクションを参照)。(470) 周術期のシメチジンは、ヒスタミン誘発性のリンパ球増殖抑制

を逆転させ、腫瘍浸潤リンパ球数を増加させます（シメチジンのセクションを参照）。

（471, 472）シメチジンはプロプラノロールの血漿中濃度を増加させるため、プロプラノロールの投与量は慎重に調整する必要があります。（473）

NCT02596867は、新たに乳がんと診断された患者を対象とした第II相非盲検「治療機会」試験です。（265）プロプラノロールを1.5mg/kgの用量で1日2回、外科的切除の3週間前から投与します。主要評価項目は増殖指数（Ki-67）の減少であり、副次的評価項目は安全性、毒性、服薬遵守に関連するものです。NCT00888797は、切除を受ける大腸がん患者を対象とした、術前・術後のプロプラノロールおよびエトドラク（COX-2阻害薬）の第III相ランダム化プラセボ対照試験（COMPIT試験）です。（265）治療群の患者は、介入期間中はエトドラク800mgを1日2回投与し、術前5日間はプロプラノロール20mgを1日2回、手術当日は80mgを1日2回、術後1週間は40mgを1日2回、術後2週間は20mgを経口投与します。この試験の主要臨床評価項目は、5年時点での局所および遠隔再発率です。この試験の暫定的な結果では、有害事象発生率は2つのグループで同等であることが示されましたが、5年間の追跡調査の治療実施意向分析では、治療群とプラセボ群でそれぞれ2/16（12.5%）と9/18（50%）の患者に再発が認められました（ $p=0.033$ ）。（474）

腫瘍の外科的切除（生検を含む）の7～10日前から、COX-2阻害薬と併用してプロプラノロールを投与し、場合によっては低用量シメチジン（200mgを1日2回）を投与すると、転移性疾患のリスクを低減できる可能性があります。プロプラノロールの用量は40～80mgを1日2回投与し、安静時の脈拍を60～70回/分以上に保つことが推奨されます。シメチジンを投与されている患者には、プロプラノロールの用量を慎重に調整する必要があります。麻酔医は、患者が β 遮断薬を服用していることを認識しておくべきです。ビタミンD（20,000IU/日）を追加投与することで、さらなる効果が得られる可能性があります。術後、患者はプロプラノロールの漸減投与を2週間継続し（COX-2阻害剤と併用）、その後、本書で提示された推奨事項に基づく食事管理と転用薬による維持療法プログラムに移行すべきです。臨床医は、維持療法にプロプラノロール、ビタミンD、およびCOX-2阻害剤を含めることを選択できます。

第7章：第一段階の転用医薬品 – 強い推奨

1. ビタミンD

ビタミンD（訳注8、P.81）は、紫外線B波（UVB）放射（波長280～315nm）の影響下で7-デヒドロコlesteroールがプレビタミンD3に光異性化された後、人間の皮膚で合成されます。（553）このプロセスに影響を与える主な要因は、環境（緯度、季節、時間帯、オゾン、雲、表面の反射率）または個人（肌質、年齢、服装、日焼け止めの使用、遺伝）です。（554）ビタミンD3（コレカルシフェロール）は、皮膚から全身の循環に入り、肝臓で代謝されて25-ヒドロキシビタミンD3（25(OH)D3、カルシフェジオール）となります。25(OH)D3は、ビタミンD3の活性型である1,25-ジヒドロキシビタミンD3（1,25(OH)2D3、カルシトリオール）の直前の前駆体代謝物です。カルシトリオールは、主に腎臓の近位尿細管上皮細胞に限定的に存在するミトコンドリアCYP27B1水酸化酵素の産生物です。（554, 555）

ビタミンDの半減期は25(OH)D3よりもはるかに短いため（1～2日対2～3週間）、25(OH)D3はビタミンDの状態を示す最も優れた指標と考えられています。そのため、ビタミンDの状態を示す検査として25(OH)D3が最も広く使用されています。（554, 555）ビタミンDレベルが30ng/mLを超えると一般的に「正常」とみなされ、20～30ng/mLの場合はビタミンDが不十分、20ng/mL未満の場合はビタミンDが不足しているとみなされます。（554-556）しかし、より最近のデータでは、50ng/mL以上が望ましいとされており、理想的には55-90ng/mLのレベルを目標とすることが推奨されています。（553, 557-559）

ビタミンDレベルが低い（20ng/mL未満）患者が、標準的な推奨用量である1日5,000 IUを摂取して最適レベルに達するには、数ヶ月から数年を要する可能性があります。したがって、ビタミンD補給に最適な投与法に従って、適切な血中濃度を達成することが重要です（表6参照）。（558, 559）市販されているビタミンD3の最高用量は50,000IUカプセルであるため、また、その手頃な価格と消化管からの吸収率の高さから、地域社会での使用には50,000IUのビタミンD3カプセルの使用を推奨します。（553, 558, 559）これらのカプセルをまとめてボーラス投与（10万～40万IUなどの単回投与）として摂取することも可能です。しかし、肝臓のビタミンDを25(OH)Dに変換する25-水酸化酵素の能力には限界があるため、50,000IUのカプセルを数日間にわたって摂取する方が、より高い生物学的利用能が得られます。（553, 558, 559）

ビタミンD2は酵母から抽出したエルゴステロールに紫外線を照射して製造され、ビタミンD3はラノリンから抽出した7-デヒドロコlesteroールに紫外線を照射して合成されます。両方とも市販のビタミンDサプリメントとして使用されています。（554）ビタミンD2はビタミンD3の30%の生物学的活性を有します。ビタミンDの摂取量が1日8,000IUを超える場合は、ビタミンK2（メナキノン(MK7)100mcg/日、または800mcg/週）とマグネ

シウム（250～500mg/日）の両方を摂取することが望ましいです。（560, 561） ビタミンK2自体に抗がん作用があること、またビタミンK2（K1ではなく）の摂取量とがんによる死亡率の間には負の相関関係があることに留意すべきです。（562-565）

表6. 体内のビタミンD貯蔵量を補充するための先行負荷量投与計画の指針

血清ビタミンD濃度が利用可能な場合、この表に記載された投与量は、血清25(OH)D濃度を50ng/mL（125nmol/L）以上に維持する長期的な治療に用いることができます。この表は、非緊急時における非肥満の70kgの成人に対する、ビタミンDの初期ボーラス投与量、週1回投与量、投与頻度、および経口投与期間を示しています。

ビタミンD投与量：50,000IUカプセル
 を使用： 初回および毎週 \$

血清ビタミンD (ng/mL) **	初回ボーラス 投与量 (IU)	追 加 投 与 \$ \$: 50,000IUカプセ	投与期間 (週)	ビタミンD欠乏症を改 善するのに必要な総量 (IU、単位：百万) #
-----------------------	--------------------	--------------------------------	----------	--

Serum Vitamin D (ng/mL) **	Vitamin D Dose: Using 50,000 IU Capsules: Initial and Weekly \$		Duration (Number of Weeks)	Total Amount Needed to Correct Vit. D, Deficiency (IU, in Millions) #
	Initial Bolus Dose (IU)	Follow-Up: \$\$ The Number of 50,000 IU Caps/Week		
<10	300,000	×3	8 to 10	1.5 to 1.8
11–15	200,000	×2	8 to 10	1.0 to 1.2
16–20	200,000	×2	6 to 8	0.8 to 1.0
21–30	100,000	× 2	4 to 6	0.5 to 0.7
31–40	100,000	×2	2 to 4	0.3 to 0.5
41–50	100,000	×1	2 to 4	0.2 to 0.3

（出典 Nutrients – Special Issue: “Vitamin D – Calciferol and COVID” (558) 著者の許可を得て転載。

ヒトの組織の半分以上がビタミンD受容体の遺伝子を発現しています。ビタミンDはエネルギー代謝、免疫、細胞増殖および分化の経路において多様な機能を有しており、カルシウム恒常性の制御を明らかに広げています。（566） ビタミンDの生物学的に活性な形態である1,25(OH)D3は、ヒト内の1200以上の遺伝子を制御しています。（553） ビタミンDの骨格外における最も重要な機能は、免疫システムの調節における役割です。ビタミンD受容体は免疫細胞に存在し、ビタミンDは先天性および適応性宿主免疫の両方において重要な役割を果たしています。（567, 568）

ビタミンDには、がん細胞の分化、増殖、アポトーシスを直接制御することによる抗がん作用と、悪性腫瘍の微小環境に影響を与える免疫細胞を間接的に制御することによる抗がん作用があります。観察研究およびランダム化比較試験によるエビデンスから、ビタミンDの低値は、がんや心血管疾患などの生命を脅かす状態による死亡率の高さに関連していることが示されています。(569, 570) 英国バイオバンクコホートから抽出された40~73歳の445,601人の参加者を対象とした実世界分析では、ビタミンDの欠乏および不足の両方が全死因死亡率と強く関連していることが示されました。(571) コ克蘭の分析では、ビタミンD3（コレカルシフェロール。日本未承認、サプリメントとして入手可能）の補給により全原因死亡率が減少することが示されました（RR=0.94；95%CI 0.91-0.98；p=0.002）。しかし、ビタミンD2、カルシフェジオール、カルシトリオール（ロカルトリオール）の補給は死亡率に影響を与えませんでした。(572)

ビタミンDの欠乏は乳がんのリスクを高めることが実証されていますが、ビタミンDの補給はこれとは逆の関係にあることが示されています。(573) プロスペクティブ研究およびレトロスペクティブ研究の両方の疫学研究により、25(OH)Dの値が20ng/mL未満であると、結腸がん、前立腺がん、乳がんの発生リスクが30~50%増加し、これらのがんによる死亡率も高くなることが示されています。(554) 高緯度地域に住む人々はビタミンD欠乏症のリスクが高く、ホジキンリンパ腫や結腸がん、膵臓がん、前立腺がん、卵巣がん、乳がん、その他のがんのリスクも高くなり、低緯度地域に住む人々と比較して、これらのがんで死亡する可能性が高くなることが報告されています。(345, 554) ビタミンDの補給は、がんの予防において重要な役割を果たしている可能性が高いことが、Bischoff-Ferrari らによる前向き研究で強調されています（「第3章：がんの予防」を参照）。(239, 240) さらに、Zhangらは、合計74,655人の参加者を対象とした50件の臨床試験のメタ解析において、ビタミンDの補給ががんによる死亡リスクを有意に減少させることを報告しています（0.85；0.74-0.97；I²=0%）。(574) サブグループ解析では、ビタミンD3を補給した試験群ではビタミンD2を補給した試験群よりも全死因死亡率が有意に低くなりました。25(OH)ビタミンD-がん発生率の分析では、ビタミンDレベルが80ng/mLの場合と10ng/mLの場合を比較すると、がん発生率が70±10%減少することが示唆されています。(345)

VITamin D and OmegA-3 Trial(VITAL) は、がんおよび心血管疾患の予防を目的としたビタミンD3（コレカルシフェロール、2000 IU/日）と海洋性オメガ3脂肪酸（1g/日）に関する、全国規模の無作為化プラセボ対照2×2要因試験でした。(575) この研究の主要評価項目は、がんの総侵襲と主要な心血管イベントでした。ビタミンDとプラセボを比較したがん死亡のハザード比はHR 0.83(0.67-1.02) でしたが、主要評価項目も副次的評価項目もいずれも統計的有意性には達しませんでした。この研究ではビタミンDとオメガ3脂肪酸の用量がともに極端に低かったことを認識すべきであり、この研究は失敗するように計画されていた可能性が高いです。しかし、VITAL試験の結果は、同様にビタミンDとオメガ3脂肪酸の用量が低かったDO-HEALTH試験の結果とは大きく異なります。(239, 240) この試験では、ビタミンD3とオメガ3脂肪酸によるがん予防のHRは、プラセボと比較して0.53（0.28-1.0）でした。

抗がん作用の経路と作用機序

実験的エビデンスにより、ビタミンDには多様な抗腫瘍活性があることが示されています（図8を参照）。ビタミンDが標的であるビタミンD受容体に結合すると、標的遺伝子の転写活性化および転写抑制が起こり、分化およびアポトーシスの誘導、がん幹細胞(CSC)の阻害、増殖、血管新生、および転移能の低下がもたらされます。(576) ビタミンDはがん細胞のアポトーシスを誘導し、(577) 異常なWNT- β カテニンシグナル伝達を阻害し、(578) NF- κ Bの抑制とシクロオキシゲナーゼ発現の阻害を介して広範な抗炎症作用を示します。結腸、前立腺、および乳がん細胞において、1,25-(OH)2D3はいくつかのアポトーシス促進タンパク質（BAX、BAK、BAG、BAD、GOS2）を活性化し、細胞生存およびアポトーシス抑制タンパク質（チミジル酸合成酵素、サバイビン、BCL-2、BCL-XL）を抑制します。(580) この方法により、ミトコンドリアからのチトクロームCの放出と、アポトーシスにつながるカスパーゼ-3および9の活性化が促進されます。1,25-(OH)2D3とメトホルミンは、結腸がんおよびその他の細胞において、相加的／相乗的な抗増殖作用とアポトーシス促進作用を示します。(581)

多くの種類のがん細胞において、1,25-(OH)2D3はサイクリン依存性キナーゼ（がん細胞ではサイクリン依存性キナーゼが活性化することで、細胞分裂の制御ができなくなっている）を抑制し、サイクリンD1およびCをコードする遺伝子を抑制することで、細胞周期をG0/G1期で直接停止させます。(582) 1,25-(OH)2D3はEGFRの発現を低下させ、インスリン様成長因子(IGF)-1/2経路を阻害します。(345) ビタミンDは、RAS/MEK/ERK経路を標的として、ヒト乳がん細胞株に対して抗腫瘍活性を示します。(580) さらに、1,25-(OH)2D3は、エストロゲン受容体(ER) α を介したエストロゲン合成とシグナル伝達を阻害することで、乳がん細胞の増殖を減少させます。(583) 大腸がん細胞では、1,25-(OH)2D3は、E-カドヘリン、オクルディン、クローディン-2および-12、ZO-1および-2など、アデヘンシジャンクションおよびタイトジャンクションの構成要素である細胞間接着分子の配列を活性化します。(584) WNT/ β -カテニン経路は、がんにおいて重要な役割を果たしています。1,25-(OH)2D3によるWNT/ β -カテニン経路の拮抗作用は、大腸がん細胞において、次の2つの作用機序によって報告されています。(a)受容体結合型VDRが核内の β -カテニンと結合し、転写活性型 β -カテニン/TCF複合体の形成を妨げる。(b)E-カドヘリンの発現が誘導され、新たに合成された β -カテニンタンパク質が細胞膜の接着結合に引き寄せられる。このようにして、 β -カテニンの核内蓄積が減少します。(585)

1,25-(OH)2D3は、ほぼすべての免疫細胞でビタミンD受容体が発現していることからわかるように、免疫系を調節する重要な物質です。1,25-(OH)2D3は、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞、好中球を活性化することで、がん細胞に対する自然免疫反応を増強します。(345) 1,25-(OH)2D3の重要な作用機序は、NF- κ B経路の阻害です。これにより、複数のサイトカインとその作用が抑制されます。1,25(OH)2D3は、COX-2を阻害することでPGE2のレベルを低下させ、2つのPG受容体（EP2およびFP）のレベルも低下

させることにより、前立腺がん細胞におけるPGE2の腫瘍形成作用を減少させます。(586)

オートファジーは細胞質内の老廃物や機能不全の細胞小器官を排除するプロセスであり、細胞保護作用機序として機能しますが、過剰になると細胞死につながります。(345) がんにおいては、VDR受容体がいくつかの種類のがん細胞において重要な遺伝子を誘導することで、オートファジーによる細胞死が引き起こされます。したがって、1,25-(OH)₂D₃は、オートファジーの重要な遺伝子であるMAP1LC3B (LC3B) 遺伝子の抑制を解除し、50-AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) を活性化します。カポジ肉腫細胞および骨髓性白血病細胞では、ビタミンD化合物がPI3K/AKT/mTORシグナル伝達を阻害し、Beclin-1 依存性オートファジーを活性化します。1,25-(OH)₂D₃は、いくつかの種類のがん細胞に対して、上皮遺伝子の直接的な活性化および/または上皮間葉転換因子 (EMT-TF) の抑制による分化促進効果があります。(587)

大腸、前立腺、乳腺など、さまざまな種類のがん細胞において、1,25-(OH)₂D₃の血管新生阻害作用は、主に2つの主要な血管新生促進因子を阻害する能力に依存しています。すなわち、低酸素誘導血管新生の主要な転写因子である低酸素誘導因子(HIF-1 α)と血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現と活性化を抑制します。(345) 1,25-(OH)₂D₃は、腫瘍由来の内皮細胞に対しても抑制効果があります。in vitroでの増殖と発芽を抑制し、がんモデルにおける血管密度を減少させます。(588)

臨床研究

データによると、がん患者の大半はビタミンD欠乏（レベル20ng/mL未満）であることが示唆されています。(570, 576, 589, 590) 複数の前向き観察研究により、血漿25(OH)Dのレベルが高いと結腸直腸がん患者の生存率が改善することが示されています。(589, 591-593) 同様に、25(OH)D値の上昇は、乳がん、胃がん、およびリンパ腫の患者の全生存期間の改善と関連していました。(594) 乳がん、結腸がん、肺がん、およびリンパ腫の患者を対象とした集団ベースの研究では、診断時の25(OH)D値が18ng/mL未満の患者は生存期間が短いことが分かりました。(595) 19件の研究のメタ解析において、Robsahmらは25(OH)Dとがん生存率との間に逆相関関係があることを報告しました。(596)

Chenは、がん患者の生存に対する診断後のビタミンDサプリメント摂取の役割を評価した観察的コホート研究およびランダム化試験のメタ解析を実施しました。(597) このメタ解析には、5件のRCTと6件の観察的コホート研究からなる11件の論文が含まれました。ビタミンDサプリメントの使用と不使用の全生存期間に関する相対リスク (SRR) の要旨は、コホート研究とランダム化試験を統合した結果、SRR=0.87 (95%CI 0.78-0.98; p=0.02) でした。Vaughan-Shawらは、大腸がん患者におけるビタミンDサプリメントの使用を評価した7件の研究のメタ解析を行いました。(598) この研究では、有害事象が30%減少したこと、および無増悪生存期間に有益な効果があったことが報告されていま

す (HR 0.65 ; 95%CI 0.36-0.94) 。Kuzniaらによるメタ解析では、サブグループ解析により、ビタミンD3を毎日投与した場合、1回投与の補給と比較して、がんによる死亡率が12%減少することが明らかになりました。(599) このメタ分析に含まれた研究では、1日あたり800IUから4000IUの投与が行われ、ビタミンDレベルはモニターされていなかったことを認識すべきです。患者への投与量がより適切であれば、死亡率のより劇的な減少が実現する可能性が高いでしょう。

(訳注8) ビタミンDとは

ビタミンDにはD2からD7の6種類ありますが、D4～D7は食品にはほとんど含まれておらず、活性も低いため、一般的には高い生理活性を示すビタミンD2 (エルゴカルシフェロール) とビタミンD3 (コレカルシフェロール) の2つに大別されます。

また、ビタミンD3は、ヒトの皮膚に存在するプロビタミンD3 (7-デヒドロコレステロール、プロカルシフェロール) が、紫外線に当たることによって生成した、プレビタミンD3 (プレカルシフェロール) から生成されます。

ビタミンD2もしいたけに含まれるプロビタミンD2 (エルゴステロール) から生成されます。

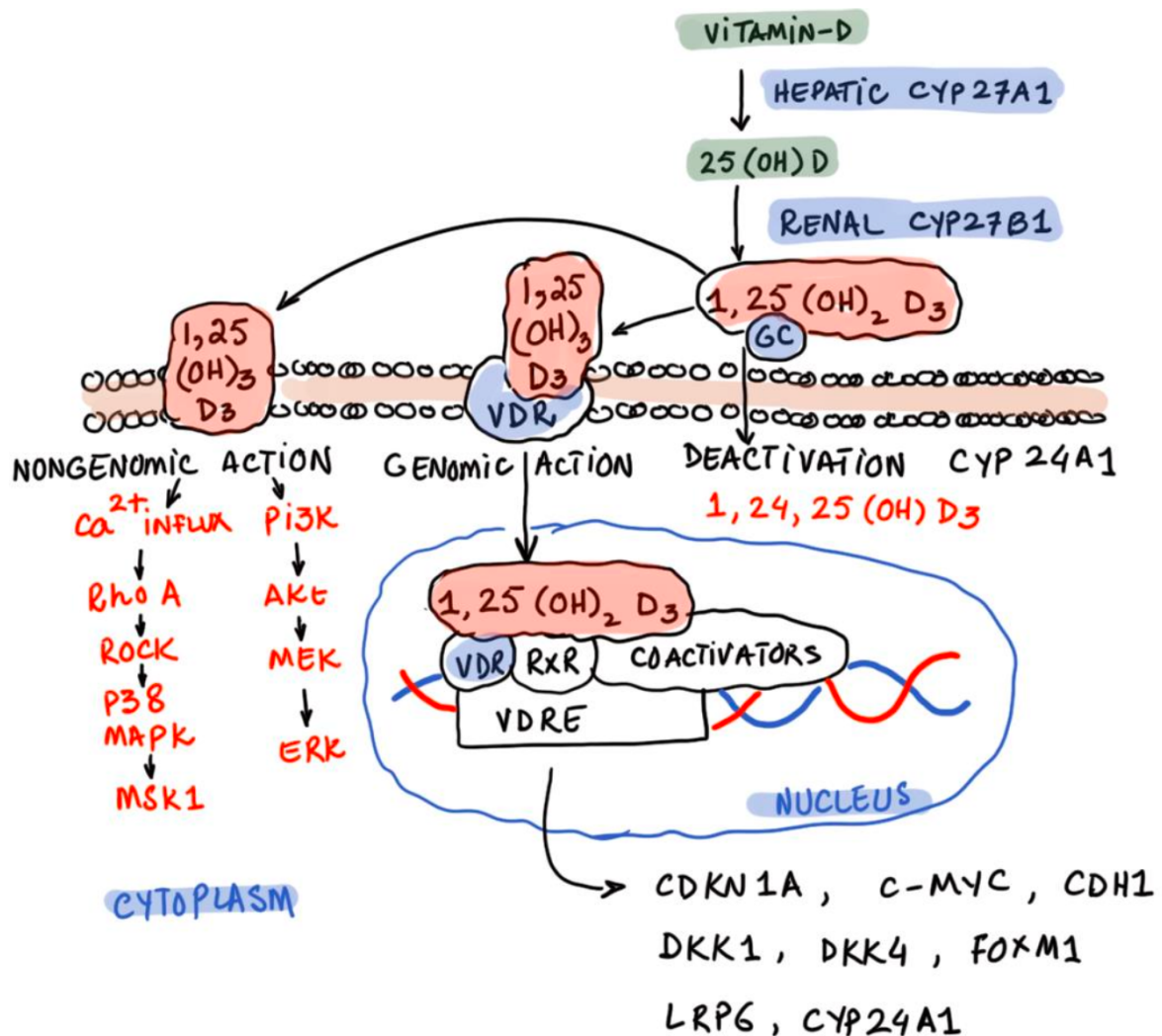


図8. ビタミンDの代謝経路の概要（出典：Mobeen Syed博士）

図9の脚注：CYP27A1：チトクロームP450ファミリー27サブファミリーAメンバー1、CYP27B1：チトクロームP450ファミリー27サブファミリーBメンバー1、25(OH)D：25-ヒドロキシビタミンD、1,25(OH)₂D₃：1,25-ジヒドロキシビタミンD₃、GC：ビタミンD結合タンパク質（Gcタンパク）、VDR：ビタミンD受容体、RXR：レチノイドX受容体、VDRE：ビタミンD応答エレメント、CDKN1A：サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1A、C-MYC：細胞性骨髄腫遺伝子、CDH1：カドヘリン-1、DKK1：ディックヘッド-1、DKK4：ディックヘッド-4、FOXM1：フォークヘッドボックスタンパク質M1、LRP6：低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質6、PI3K：ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ、AKT：タンパク質キナーゼB、MEK：マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、ERK：細胞外シグナル調節キナーゼ、RhoA：RASホモログ遺伝子ファミリーメンバーA、ROCK：Rho結合タンパク質キナーゼ、P38：p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、MAPK：マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、MSK1：マイトジェンおよびストレス活性化プロテインキナーゼ1

SUNSHINE試験は、転移性大腸がん患者を対象に、標準化学療法と併用する「高用量」ビタミンD3と標準用量ビタミンD3の有効性を比較評価するために計画された、二重盲検、多施設、無作為化臨床試験です。(576) 高用量群では、第1サイクルではビタミンD3を1日あたり8,000IU (4,000IUカプセル2個) を投与し、その後は4,000IU/日を投与しました。標準用量群では、全サイクルを通じてビタミンD3を400IU/日投与しました。この小規模 (n=139) のRCTでは、多変量解析による無増悪生存または死亡のHRは、高用量群で0.64(95%CI 0-0.90 ; p=0.02)と良好な結果でした。ECOGのパフォーマンスステータスで層別化されたログランク検定を用いて、高用量ビタミンD3群と標準用量ビタミンD3群の無増悪生存を比較したところ、統計的に有意な結果が得られました (p=0.03) 。ベースラインでは、高用量ビタミンD3群 (16.1ng/mL (IQR、10.1~23.0ng/mL)) および標準用量ビタミンD3群 (18.7ng/mL (IQR、13.5~22.7ng/mL)) の両方で、血漿中25(OH)Dの平均値は不足していました。ベースライン時に25(OH)Dの十分なレベル (30ng/mL以上) を示したのは、全対象者の9%だけでした。治療中止時の25(OH)Dの中央値は、高用量ビタミンD3投与群では34.8ng/mL (IQR、24.9-44.7ng/mL) であったのに対し、標準用量ビタミンD3投与群では依然としてビタミンDが不足しており、25(OH)Dレベルは中央値で18.7ng/mL (四分位範囲 13.9-23.0ng/mL) でした (差異16.2ng/mL ; 95%CI 9.9-22.4ng/mL ; P<0.001) 。これらのレベルに基づいて、「高用量」群は大幅に過少投与されていたことに留意することが重要です。上述の通り、ビタミンDの投与量は、50ng/mL (目標値55~90ng/mL) 以上のレベルを目指して、血清レベルに基づいて決定すべきです。本研究のデータに基づき、ビタミンDレベルが得られるまではビタミンD3を1日20,000~50,000IU投与することを提案します。がん患者の場合は、150ng/mLに近づくような、さらに高いレベルが必要となる可能性もあります。

Wangらは、食道がん患者に対する食道切除術後のビタミンD補給が、生活の質の改善および無病生存期間の延長と関連していることを実証しました。(600) 同様に、乳がんの診断後のビタミンDの使用は、乳がん特異的死亡率の低下と関連していることが判明しています。(601) 前立腺がん患者を対象とした2件の最近の臨床試験では、ビタミンDの補給が前立腺がんの進行を予防する可能性があることが示唆されています。(602, 603) ビタミンDは、従来の化学療法と併用すると相加的または相乗的な効果を発揮します。

(581) Zeichner らは、HER2陽性非転移性乳がんの術前補助化学療法中にビタミンDを使用すると無病生存率が改善されることを明らかにしました (HR 0.36 ; 95%CI 0.15-0.88 ; p=0.026) 。(604)

ビタミンDが有益である可能性があるがんの種類

ビタミンDの補給は、ほとんどのがんに有益である可能性が高いですが、特に乳がん、大腸がん、胃がん、食道がん、肺がん、前立腺がんの患者、およびリンパ腫や黒色腫の患者に有益であると考えられます。

投与量と注意事項

がん患者のほぼ全員が重度のビタミンD欠乏症であるため、ビタミンDの高用量の初期投与を行い、その後ビタミンDの血中濃度に応じて投与量を調整し、50ng/mL（目標値55～90ng/mL）以上のレベルを目指します。しかし、現時点でのデータでは、特定のがん種では増殖と転移を止めるために150ng/mLまでのレベルが必要であることが示唆されています。25(OH)Dの血清レベルが150ng/mL（1リットルあたり374nmol）を超えると、ビタミンD中毒が観察されます。（554）高カルシウム血症は通常、レベルが250ng/mLを超えるまでは発生しません。したがって、ビタミンDレベルが得られるまでは、1日あたり20,000～50,000IUの投与を推奨します。推奨される用量では、1～2週間で血清25(OH)D濃度が100ng/mL以上に上昇しますが、より適切な維持用量（1日あたり約10,000IU）を使用しない限り、3週間ほどでベースラインまで低下し始め、ビタミンDの有益性は失われてしまいます。ビタミンDレベルの測定が現実的でない場合、100,000IUの初期投与に続いて10,000IU/日の投与を行うことをお勧めします。ビタミンD3を1日10,000IU、最大5ヶ月間投与しても、毒性は認められず安全であることが報告されています。（554, 557） ビタミンDの投与量は1日当たり80,000IUまで安全であることが報告されています。（605, 606） ビタミンD2はビタミンD3と比較して、血清25(OH)Dレベルを維持する効果が約30%低いことから、ビタミンD3を推奨します。

（554）さらに、ビタミンD3は、大量の断続的な一回投与ではなく、毎日投与すべきです。ビタミンDの投与量が1日8,000IUを超える場合は、ビタミンK2（メナキノン(MK4/MK7)100mcg/日、または800mcg/週）とマグネシウム（250～500mg/日）の両方を摂取することが望ましいです。（560, 561） ワルファリンを服用している患者は、ビタミンK2を摂取する前に主治医と相談する必要があります。さらに、PTH（副甲状腺）値とカルシウム値を測定し、PTH値に応じてビタミンDの用量を以下のように調整することを推奨します（コインブラ・プロトコル）：（607, 608） i) PTH値が基準範囲の下限を下回る場合は、ビタミンDの用量を減量する ii) PTH値が基準範囲の下限付近にある場合は、用量を維持する iii) PTH値が基準範囲内にあるが、基準範囲の下限付近にない場合は、ビタミンDの用量を増量します。

2. プロプラノロール（インデラル）

本章は、ジェフリー・ダッハ医師著『がん克服ツールキット』（原題：Cracking Cancer Toolkit）のプロプラノロールに関する章を一部引用しています。（154） 慢性的なストレスは交感神経を活性化し、交感神経はカテコールアミンを分泌してがんの増殖を促します。（609, 610） 蓄積されたデータは、がんの発生、成長、転移の主なリスク要因であることが示されています。（609, 610） 「in vivo動物モデルを用いた実験的分析により、行動上のストレスが乳がん、前立腺がん、卵巣がん、神経芽細胞腫、悪性黒色腫、膵臓がん、白血病などの一部の造血器がんの進行を加速させることが現在では明らかになっています。これらの実験モデルの多くにおいて、ストレスの生物学的影響は β -アドレナリン受容体拮抗薬によって効率的にブロックされ、薬理的 β 作動薬によって模倣することができました。」（611） マウスの卵巣がんモデルでは、慢性的なストレスががんの進行を促進しました。（612） 同様に、慢性的なストレスは、Lewis肺がんのマウスモデルにおける転移の

拡大を促進しました。(613) Parteckeらは、慢性ストレスが実験的膵臓がんの増殖を促進し、生存率を低下させ、 β アドレナリン受容体遮断により拮抗できることを示しました。(614)

抗がん作用の経路と作用機序

プロプラノロールは、高血圧、狭心症、不安、心臓不整脈、甲状腺機能亢進症、本態性振戦の治療、および片頭痛、静脈瘤出血、心筋梗塞の予防に用いられる非選択的 β アドレナリン受容体拮抗薬として一般的に使用されています。1960年代に初めて開発されたこの薬は、現在では世界中でジェネリック医薬品が入手可能であり、WHO必須医薬品リストにも掲載されています。(615)

プロプラノロールは、広く知られ、広く使用されている β 遮断薬であり、腫瘍学の分野でも関心を集めているさまざまな作用があります。プロプラノロールは、細胞増殖と浸潤、免疫系、血管新生カスケード、および既存の治療に対するがん細胞の感受性に対して効果を示します。これらの効果については、複数の種類のがんにおいて、前臨床および臨床の両方のエビデンスが存在します。(615)

プロプラノロールは交感神経系の活性化を阻害します。急性リンパ性白血病（ALL）のマウスモデルにおいて、Lamkinらは、慢性的なストレスが腫瘍の増殖と転移を促進することを発見し、プロプラノロールによってその効果を抑制できることを明らかにしました。(616) スローンらはマウスモデルにおいて、ストレスによって誘発された β -アドレナリンシグナル伝達が腫瘍へのマクロファージの浸潤（M2極性）を増加させ、転移促進遺伝子発現を誘発し、遠隔転移病変を30倍増加させることを報告しました。(617) この研究では、 β -アドレナリン受容体シグナル伝達を薬理的に活性化させると同様の効果が得られ、ストレスを受けた動物に β -遮断薬プロプラノロールを投与すると、ストレスによって引き起こされたマクロファージの浸潤が逆転し、腫瘍の遠隔組織への拡散が抑制されました。

β -アドレナリン受容体は多くの種類のがんで過剰発現しており、浸潤および転移行動において重要な役割を果たしています。(618) さらに、 β -アドレナリンシグナル伝達は腫瘍微小環境（TME）において免疫抑制を誘導し、宿主の抗腫瘍免疫を損なうことで腫瘍の回避能力を高める役割を果たしています。(619) 神経線維の浸潤は、がん細胞による神経成長因子（NGF）の産生と関連し、攻撃性と関連する腫瘍微小環境（TME）の特徴です。(620) 腫瘍微小環境（TME）で発現するカテコールアミンは、炎症促進環境を大幅に増強します。アドレナリン作動性シグナル伝達は抗腫瘍CD8+T細胞反応を損傷しますが、これはプロプラノロールによって回復します。(619) プロプラノロールはヘキソキナーゼ2を抑制し、ブドウ糖代謝を阻害します。(621, 622) プロプラノロールによる術前補助療法を受けた進行乳がん患者では、プロプラノロールは、細胞増殖促進および生存促進マーカーの発現を低下させ、細胞死促進因子であるp53の発現を増加させました。

(622) さらに、プロプラノロールは、p53の状態とは無関係に、がん細胞株において細胞死促進活性を示します。(623)

神経芽細胞腫は交感神経系の小児腫瘍であり、しばしばカテコールアミンの上昇を伴います。Wolterらは、プロプラノロールが15種類の神経芽細胞腫細胞株の増殖を阻害し、治療によりアポトーシスが誘導され増殖が低下することを明らかにしました。その活性は $\beta 1$ ではなく $\beta 2$ アドレナリン受容体の阻害に依存しており、治療によりin vitroでp53およびp73シグナル伝達が活性化されました。(623) さらに、 β 遮断薬は神経芽腫において直接的な抗腫瘍作用および抗血管新生作用の機序を介して化学療法への反応を高めます。(624)

複数の作用機序を介して作用するプロプラノロールの最も重要な機能は、転移の拡大を抑制することです。(625) プロプラノロールは、組織形成因子マトリックスメタロプロテアーゼ-2 (MMP-2)、MMP-9、および血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を抑制することが示されています。(626-628) プロプラノロールの血管新生阻害効果はVEGFの抑制を介して、鼻咽頭がん、黒色腫、膵臓がん、白血病、頭頸部扁平上皮がん、および小児血管腫を含むさまざまながん細胞株において示されています。(615) Guoらは、ノルエピネフリンが濃度依存的に膵臓細胞株の侵襲性を促進し、ノルエピネフリンがMMP-2、MMP-9、およびVEGFの発現を増加させることを観察しました。(628) このモデルでは、これらの作用はプロプラノロールによって阻害されました。Xiaらは、カテコールアミンが腫瘍関連マクロファージを介して肺がんの血管新生に寄与することを明らかにしました。(629) Parkらは、低酸素誘導因子1 α (HIF-1 α) の発現がノルエピネフリンによって増強され、プロプラノロールによって阻害されることを示しました。(630, 631)

プロプラノロールは乳がん細胞の遊走活性を低下させます。乳がんモデルでは、メトホルミンとプロプラノロールの併用により、がんの進行、転移が抑制され、がん細胞の遊走および浸潤性も低下しました。(632) この研究では、がん細胞の代謝経路はミトコンドリアの酸化リン酸化から解糖系へと偏っていました。実験モデルにおいて、Broheeらはプロプラノロールが前立腺がん細胞をブドウ糖代謝阻害に対して感受性にし、がんの進行を阻止することを明らかにしました。(633)

多くのがん細胞株において、プロプラノロールは従来の化学療法と併用することで相乗的な抗腫瘍活性を発揮します。(615, 624) Pasquierらは、プロプラノロールが化学療法剤の血管新生阻害効果と抗腫瘍効果を増強することを実証しました。(634)

臨床研究

Changらは、12年間の追跡期間における24,238人の患者のデータベースでプロプラノロールの使用を調査しました。(635) これらの著者らは、プロプラノロール治療により、頭頸部 (HRL 0.58)、食道 (HR 0.35)、胃 (HR 0.54)、結腸 (HR 0.68)、前立腺 (HR 0.52) のがんのリスクが大幅に低下したと報告しています。

トリプルネガティブ乳がんの切除術を受けた800人の女性を対象とした観察研究では、 β 遮断薬を服用している女性における転移のハザード比(HR)は0.32、乳がんによる死亡のハザード比(HR)は0.42であり、 β 遮断薬を服用していない対照群と比較して有意に低下しました。(636) Melhem-Bertrandtは、 β 遮断薬を服用している女性集団における無再発生存期間を報告しています(HR 0.32)。(637) 4件の研究のメタ解析では、 β 遮断薬の使用により乳がんによる死亡リスクが半減しました(HR 0.5; 95%CI 0.32-0.8)。(638) 早期乳がんにおけるベータ遮断薬の使用を評価した13件の研究のメタ解析では、ベータ遮断薬の使用は全対象者において無再発生存期間(RFS)の有意な改善と関連していました(HR 0.73; 95%CI 0.56-0.96; $p=0.025$)。およびトリプルネガティブ乳がん患者において、再発なし生存期間(RFS)の有意な改善と関連していました(HR 0.53; 95%CI 0.35-0.81; $p=0.003$)。(639)

全国がん登録のデータによると、プロプラノロール使用者は、年齢や性別が一致する非使用者と比較して、乳がんによる死亡率の累積確率が有意に低いことが示されました。

(HR 0.19; 95%CI 0.06-0.60)。(265) この研究では、 β 遮断薬の保護効果はプロプラノロール(インデラル)に限られ、選択的 β 遮断薬であるアテノロール(テノーミン)には認められなかったことに留意することが重要です。乳がん患者を対象とした長期の疫学研究では、プロプラノロールを投与された患者では遠隔転移が57%減少したこと、および対照群と比較して乳がんによる死亡リスクが71%減少したことが示されました。(266) 乳がん患者を対象とした10年間の追跡調査では、 β 遮断薬による治療を受けた患者は、転移発生($p=0.026$)、腫瘍再発($p=0.001$)、無病期間($p=0.01$)が有意に改善しました。(266)

非選択性 β 遮断薬を使用している卵巣がん患者では、非使用者と比較して全生存期間が2倍以上長くなりました(90カ月対38.2カ月、 $p<0.001$)。(640) 多発性骨髄腫患者1971人を対象としたレトロスペクティブ評価では、 β 遮断薬の摂取は疾患特異的死亡リスクの低下と関連していました(非 β 遮断薬群との比較で0.53; 95%CI 0.42-0.67)。(641) 多変量解析でも、全生存期間については同様のパターンが示されました。黒色腫患者を対象とした非ランダム化前向き研究では、診断時にプロプラノロール(80mg/日)を使用すると、黒色腫の再発が有意に逆相関することが示されました(80%のリスク減少; HR 0.18; 95%CI 0.04-0.89; $P=0.03$)。(642)

プロプラノロールが有益である可能性があるがんの種類

プロプラノロールは幅広い種類のがんに有効である可能性が高いですが、特に以下の腫瘍に対して活性がある可能性があります：神経芽細胞腫、乳がん、黒色腫、血管肉腫、肺がん、多発性骨髄腫、子宮頸がん、肝細胞がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、および脳腫瘍。(154, 615) プロプラノロールの新生児血管腫の治療における良好な臨床経験を踏まえ、最近では大規模多施設ランダム化比較試験で確認されています。(643) また、血

管肉腫を含むさまざまな血管腫における β アドレナリン受容体の発現のエビデンスから、プロプラノロールはこれらの腫瘍の管理に適応されます。(644)

投与量および注意事項

プロプラノロールの降圧剤としての投与量は1日160～240mgの範囲であり、80mgから開始し、必要に応じて維持量として一般的に160mg～240mgまで増量します。(615) がん患者に対しては、1日40mgから開始し、忍容性に応じて1日80mgまで増量することを推奨します。プロプラノロールは、重度の喘息、コントロール不良の心不全、症候性徐脈の患者には避けるべきです。治療を突然中止することは推奨されません。

3. メラトニン

メラトニン（N-アセチル-5-メトキシトリプタミン）は、松果体から分泌される親油性のある小さな分子で、その合成は概日リズムを示します。メラトニンは主に、暗闇に反応して松果体で生成されます。(645) 夜間にはメラトニンレベルが上昇し、早朝から日中にかけて減少します。夜間にメラトニン濃度が高まると、標的器官が刺激されて適切な恒常性代謝リズムが形成され、さまざまな疾患の予防に役立ちます。(253)

夜間に身体が光にさらされると、メラトニン生成と概日リズムが乱れる可能性があります。血中メラトニン濃度のピークは個人差があり、年齢によっても異なりますが、40歳を過ぎると急速に減少します。(646)

メラトニンには、多くの生理機能を調節する特定の受容体、すなわちMT1とMT2があります。両者とも7回膜貫通Gタンパク質共役型受容体ファミリーの一員です。(647) メラトニン受容体は全身に存在しており、これがメラトニンの多様な生物学的機能の説明となっています。(645) さらに、近赤外線（NIR）照射の影響下では、すべての細胞のミトコンドリアが細胞内自己分泌方式によりメラトニンを生成します。(648, 649) メラトニンには、強力な抗酸化物質として直接・間接的に作用する多数の生物学的特性があります。(645) メラトニンは、酸化リン酸化の強力な誘導物質であり、正常なミトコンドリア機能に重要な役割を果たしています。

抗がん作用の経路と作用機序

メラトニン値の低下は、がんの病因に関与している可能性があります。複数の研究により、特定の種類のがん患者では、同年齢の健康な人と比較してメラトニン値が低下していることが示されています。(646) 夜勤労働者における夜間のメラトニン分泌の乱れは、乳がんおよびその他の種類のがんのリスクがわずかに増加する可能性と関連しています。26件の観察研究のメタ解析では、女性航空機乗務員の間で乳がん発生率が有意に増加していることが判明しました。(650) この関係性を認識し、国際がん研究機関は「概日リズムを崩す交代制勤務」を「可能性あり」から「可能性が高い」ヒト発がん性物質に再分類しました。(651)

実験モデルでは、メラトニンは広範囲の抗がん活性を示し、複数の作用機序が提唱されています（図9を参照）。(230, 253) メラトニンは乳がん細胞に対して細胞毒性、抗有糸分裂、およびアポトーシス促進作用を示します。メラトニンの抗増殖活性は、エストロゲン受容体（ER）陽性および陰性のヒト乳がん細胞株の両方で実証されています。これらの報告のほとんどでは、メラトニンはMT1膜受容体を介して作用しています。さらに、メラトニンはがん細胞のアポトーシスを活性化します。これは、PUMAの活性化によって媒介される可能性があります。メラトニンは、BAX/BAK、Apaf-1、カスパーゼ、p53などのアポトーシス促進因子の媒介物質の発現を増加させます。(652) メラトニンは、がん幹細胞(CSC)の増殖を阻害し、Ki67およびマトリックスメタロプロテアーゼ-9の発現を減少させることが実証されています。(653) メラトニンは、がん細胞を嫌氣的解糖からクレブス回路を介した通常の酸化的リン酸化に切り替えることができます。これにより、がん細胞の増殖活性が低下し、転移能が低下し、細胞がアポトーシスを起こすようになります。メラトニンは、ミトコンドリア酵素であるピルビン酸脱水素酵素キナーゼを阻害することで、ピルビン酸からアセチル-CoAの合成を促進します。(654) ある研究では、メラトニンがワールブルグ効果を阻害することでユーイング肉腫の代謝パターンを変化させることが示されました。(655) 前立腺がん細胞では、メラトニンは解糖およびペントースリン酸経路の抑制を介してブドウ糖代謝を減少させることができました。(656) また、メラトニンの抗エストロゲン作用は、ホルモン感受性乳がんの増殖を抑制するホルモンの能力を高める可能性もあります。(230) メラトニンは、他の転用薬と相乗的に作用する可能性が高いと考えられます。Proiettiらは、メラトニンとビタミンD3が相乗的にAKTとMDM2（p53の調節因子）を抑制し、乳がん細胞の増殖を抑制することを明らかにしました。(232)

メラトニンが抗がん作用を発揮する主な作用機序のひとつに、血管新生阻害作用があります。メラトニンは低酸素誘導因子1- α を阻害し、血管内皮増殖因子（VEGF）の発現を抑制します。また、メラトニンは内皮細胞の遊走、内皮細胞の浸潤、内皮細胞がチューブを形成する現象も阻害します。さらに、受容体依存性および非依存性の両方のメカニズムにより、PI3KおよびMAPKシグナル伝達経路を変化させることで、がん細胞の遊走も阻害します。(653) メラトニンは、T細胞およびナチュラルキラー細胞の産生を刺激し、制御性T細胞（Treg）を減少させることが実証されています。(657, 658)

メラトニンは、化学療法、放射線療法、支持療法、または緩和療法を受けているがん患者の延命効果と化学療法の副作用の改善効果により、がん患者に恩恵をもたらす可能性があります。

臨床研究

症例研究に加えて、(659-661) がん患者におけるメラトニンの臨床的有用性は、RCTのメタ解析という最高レベルのエビデンスによって裏付けられています。(662, 663) Seelyらは、メラトニンと化学療法、放射線療法、支持療法、緩和ケアを併用した場合の1年生存率、完全奏効、部分奏効、安定疾患、および化学療法関連毒性への影響について系統的に調査しました。(663) この分析には固形腫瘍を対象とした21件のランダム化試験が含まれました。1年死亡率について、複数の研究結果を統合して算出された相対リスク(RR)は0.63 (95%CI 0.53-0.74 ; $P<0.001$) でした。完全奏効、部分奏効、および安定した病状に対して改善効果が認められました。メラトニンと化学療法を併用した試験では、補助療法としてのメラトニン投与により1年死亡率が低下しました (RR=0.60 ; 95%CI 0.54-0.67) 。Wangは、RCTのメタ解析において、がんに対する補助療法としてのメラトニン投与により、腫瘍寛解、1年生存率、放射線化学療法関連の副作用の緩和が大幅に改善されたと報告しています。(664)

メラトニンが有益である可能性があるがんの種類

メラトニンは、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん、腎臓がん、口腔がん、胃がん、結腸直腸がん、脳腫瘍、肺がん、前立腺がん、頭頸部がん、および各種白血病や肉腫を含むいくつかのがんにおいて有効である可能性があります。(230, 253)

投与量および注意事項

メラトニンに関する至適投与量レジメン（用量や用法、治療期間などを明記した治療計画書）は明らかになっていません。ほとんどの研究では、夜間に20～40mgの用量が使用されています。(662, 663) 進行がんおよび／または悪性度の高いがんの患者では、夜間の用量を60mgに増量し、正午に20mgを追加投与することができます。(662, 663) 重度の疾患を持つ患者には、より高用量の投与が推奨されています。具体的には、午前10時と午後4時に20～30mg、夜間に60mgを投与します（ラッセル・ライター博士との私信）。メラトニンの優れた安全性プロファイル（図9参照）を考慮すると、高用量の治療試験を検討すべきでしょう。一部の患者は、レム睡眠時に悪夢を見るため（初回通過効果が低下した代謝の遅い患者）、メラトニン高用量に耐えられません。したがって、医療従事者は患者に、夜間に1～5mgから開始するよう助言すべきでしょう。夜間に徐放性／放出延長製剤を使用することで、レム睡眠時に悪夢を見ることを最小限に抑えることができるかもしれません（就寝の1時間前に服用するのが最適です）。耐えられる範囲で、20～30mgまで増量します。メラトニンは、おそらく最も安全な医薬品成分であり、LD50は無限大です（メラトニンの工業用用量で動物を殺すことは不可能です）。報告されている副作用は、早朝の眠気と「悪夢」だけです（用量を急速に増やした場合）。(645)

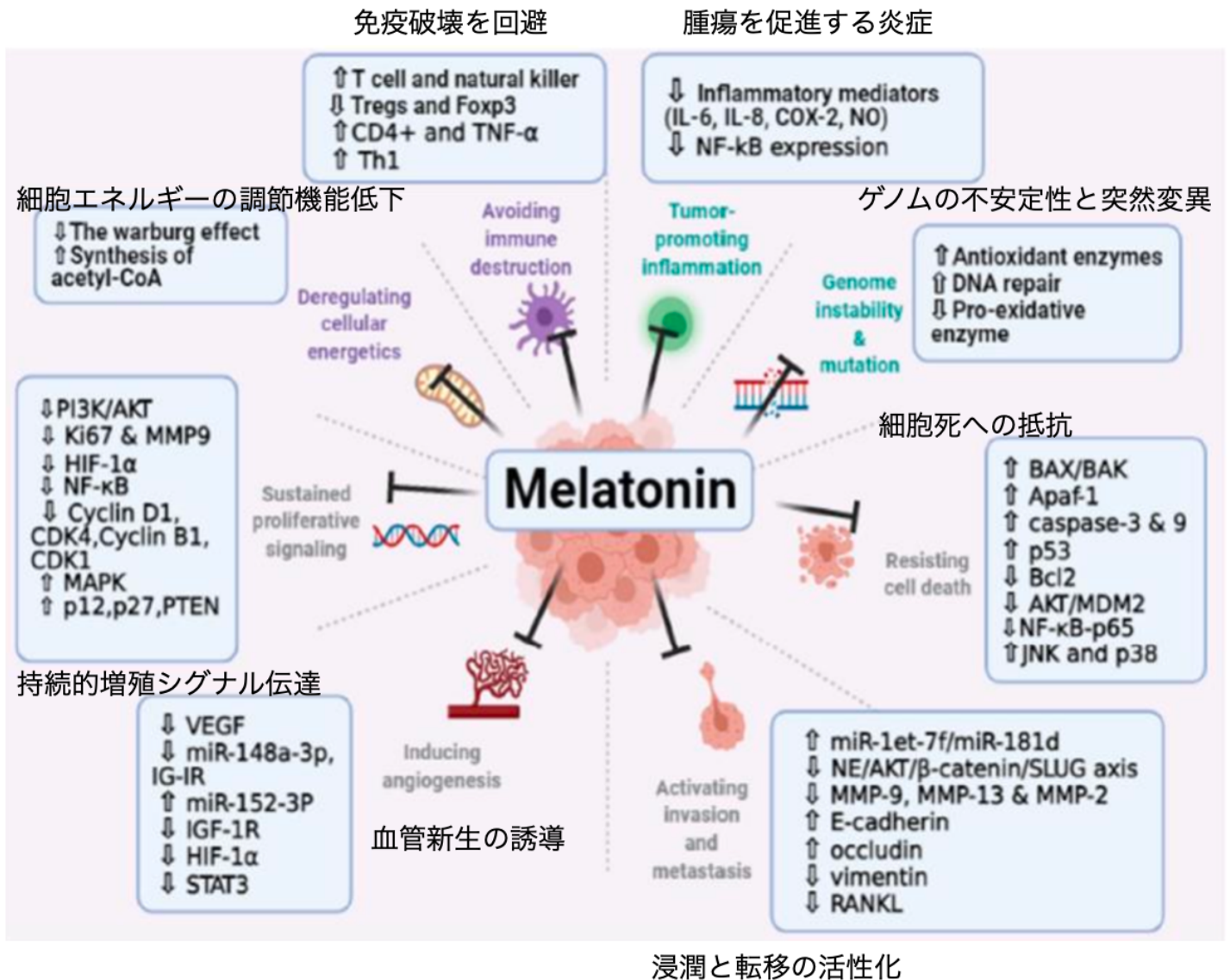


図9. メラトニンが影響する複数の抗がん経路（出典：Talib et al.よりクリエイティブ・コモンズ4.0ライセンスに基づき転載）。（253）

4. メトホルミン（メトグルコ）

数多くの臨床試験により、糖尿病の治療に日常的に使用されているメトホルミンが、がん細胞の発生を抑制し、がん細胞の増殖を減少させることが示されています。

抗がん作用の経路と作用機序

メトホルミンはin vivoおよびin vitroの両方で抗がん作用があることが示されています。(665) メトホルミンの抗がん特性は、がん細胞に対する直接作用、特にAMPK/mTOR経路の阻害によるもの(666) と、宿主に対する間接作用、すなわち血糖値低下作用と抗炎症作用によるものの両方によるものであると提唱されています。メトホルミンはミトコンドリアの電子伝達系の複合体 I を阻害し、がん細胞を生物エネルギー的なストレス状態に置くことで、ATP合成に解糖系に頼ることを余儀なくさせます。(667) メトホルミンによるGPD2活性の阻害は細胞質内の酸化還元バランスを変化させ、酸化還元依存性基質が糖新生経路に入るのを防ぎます。(668) メトホルミンは、ATM (ataxia telangiectasia mutated)、LKB1 (liver kinase B1)、およびAMP活性化キナーゼ (AMPK) を活性化することで、タンパク質合成と細胞増殖を抑制します。これにより、mTORの作用が抑制されます。(669) AMPKを活性化することで、メトホルミンはp53を活性化し、最終的に細胞周期を停止させることができます。(669) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ共役因子1- α (PGC-1) という別の分子経路は、メトホルミン投与後のAMPK活性化により活性化されます。PGC-1の低レベルは予後の不良と関連しており、ミトコンドリア生合成に関与する転写共役因子です。メトホルミンはPGC-1を増加させ、糖新生の活性化を抑制します。(668) メトホルミンは SIRT1 経路と相互作用します。NAD(+)依存性タンパク質である脱アセチル化活性を持つサーチュイン1 (SIRT1) によって活性化されるサーチュイン1 (SIRT1) 経路は、代謝と細胞増殖を結びつけるもう一つの重要なメカニズムです。(668) メトホルミンは、ほとんどの標準的な化学療法とは異なり、がんの根源であるがん幹細胞(CSC)を抑制します。(670)

メトホルミンは、細胞の成長、増殖、およびいくつかの代謝プロセスの調整に関与するEGFRおよびIGFR経路を制御します。同様の回路は、アポトーシスおよび細胞増殖において重要な機能を果たし、代謝および細胞増殖の重要な経路となります。さらに研究が進むと、予後不良、転移、および疾患進行は、IGF-1およびIGF-2の発現の亢進およびIGFBP-3の異常と関連していることが明らかになりました。メトホルミン治療は、これらの変化の一部を予防し、抗腫瘍効果を発揮する可能性があることを示すエビデンスがあります。EGFRとIGFRの両経路は、協調的に代謝細胞の変化を促進し、腫瘍促進因子として働き、フィードバックシステムを形成します。(668)

臨床研究

メタ解析では、がんの一次予防におけるメトホルミンの役割が調査され、がんの発生率全体を有意に減少させることが明らかになりました。(246, 247) Legaらは、メトホルミンを投与されたがん患者の糖尿病患者の転帰を評価する21件の観察研究のメタ解析を実施

しました。(671) この研究では、メトホルミンは全死因死亡率の低下と関連しており(HR 0.73 ; 95%CI 0.64-0.83)、がん特異的死亡率(HR 0.74 ; 95%CI 0.62-0.88)とも関連していました。最も大きな利益を示したのは大腸がん患者でした。Yinらによる同様の分析では、メトホルミンは肺がん、乳がん、前立腺がん患者の全生存期間を改善することが示されました。(672) 結腸直腸がんを患う糖尿病患者を対象とした研究で、メイらは、メトホルミンが全死因リスクを44%、結腸直腸がんによる死亡リスクを34%減少させることを明らかにしました。(673) Coyleらは、がんの補助療法としてのメトホルミンの使用を調査した27件の観察研究のメタ解析を実施しました。(674) この研究の結果は、メトホルミンが結腸直腸がんおよび前立腺がん患者の早期治療、特に根治的放射線療法を受けている患者に著しい有益性をもたらす可能性を示唆しています。

メトホルミンが有益である可能性があるがんの種類

メトホルミンの使用により、さまざまな悪性腫瘍を予防することができます。一般的に、メトホルミンは、i) がん発生率の低下、ii) がん死亡率の低下、iii) 放射線療法および化学療法に対するがん細胞の反応性の改善、iv) 腫瘍の移動の最適化および悪性度の低下、v) 再発リスクの低下、vi) アンドロゲン誘導体の有害作用の軽減、などの効果をもたらします。(668, 669) 総合的な研究結果から、メトホルミンは乳がん、膵臓がん、胃がん、大腸がん、子宮内膜がん、膵臓がん、前立腺がん、非小細胞肺癌、膀胱がんに対して幅広い抗がん作用を持つことが示されています。(668, 673-679) しかし、最も大きな恩恵が得られるのは大腸がんおよび前立腺がん患者である可能性が高く、特に補助療法として使用される場合です。

投与量および注意事項

メトホルミンの投与量は1日2回1,000mgが推奨されます。メトホルミンは非常に安全性の高い薬剤で、副作用はほとんどありません。最も一般的な副作用には、腹部または胃の不快感、咳、嘔声、食欲減退、下痢などがあります。長期間の使用はビタミンB12の欠乏と関連があるため、B複合ビタミンの補給が推奨されます。メトホルミンとベルベリンを併用すると、血糖値が非常に低くなる可能性があります。そのため、この組み合わせを服用している患者の血糖値は、非常に注意深く監視する必要があります。低血糖が起こった場合は、メトホルミンとベルベリンを交互に服用する(1か月ごと)ことをお勧めします。

5. クルクミン

一般に「カレー粉」またはウコンと呼ばれるクルクミンは、*Curcuma longa*から抽出されるポリフェノールです。クルクミンには、抗酸化作用、抗炎症作用、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗がん作用があります。(680)

抗がん作用の経路と作用機序

クルクミンは、がん細胞における複数の細胞シグナル伝達経路を妨害することが示されています（図10参照）。以下の作用機序を含みます。（681-698）

- i) 細胞周期（サイクリンD1およびサイクリンE）
- ii) アポトーシス（カスパーゼ（訳注9）の活性化およびアポトーシス抑制遺伝子産物の抑制）、増殖（HER-2、EGFR、およびAP-1）
- iii) 生存（PI3K/AKT経路）
- iv) 浸潤（MMP-9および接着分子）
- vi) 血管新生（VEGF）
- vii) 転移（CXCR-4）
- viii) 炎症（NF-kappa B、TNF、IL-6、IL-1、COX-2、5-LOX）

（訳注9）カスパーゼは蛋白質の切断を介してアポトーシスによる細胞死を実行します。

NF- κ Bの異常な活性化はがんの特徴であり、NF- κ Bはがんの血管新生、増殖、転移、炎症において主要な役割を果たし、細胞生存経路の誘導とアポトーシスの阻害を通じて作用します。リン酸化NF- κ BはDNAと結合し、アポトーシスを阻害するがん遺伝子の転写を開始し、細胞増殖と血管新生を開始します。（680）クルクミンは、I kappa B キナーゼ（転写因子NF- κ B複合体の阻害剤であるI κ Bタンパク質をリン酸化するリン酸化酵素複合体）によるリン酸化を阻害し、NF- κ B p65サブユニットの核移行を妨げることで、NF- κ Bの活性を抑制します。STAT3は、いくつかのシグナル伝達経路の共通の標的であり、腫瘍遺伝子を制御するほか、炎症性サイトカインや成長因子の伝達を調節します。（680）STAT3はがん細胞の増殖と生存に寄与し、BCL-2やBCL-XLなどの抗アポトーシス性タンパク質の産生を増加させることでアポトーシスを阻害します。IL-6、EGFR、PDGFなどのいくつかの因子がSTAT3の活性化因子であることが報告されています。（699）STAT3は、いくつかの腫瘍において、IL-6の阻害による直接的および間接的な作用の両方で、クルクミンの分子標的であることが報告されています。（700）Treg、Th17、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)などの免疫抑制性細胞の蓄積と活性化、マクロファージのM2表現型への分化、機能的な樹状細胞の欠如は、すべてSTAT3の活性化によって引き起こされます。クルクミンはSTAT3のリン酸化を大幅に減少させます。（689）クルクミンは、HER2チロシンキナーゼを阻害することで乳がん細胞株の増殖を抑制します。（701）クルクミンは、AKT、mTOR、およびそれらの下流タンパク質のリン酸化を阻害し、その結果、さまざまな乳がん細胞株において細胞周期が停止します。（702）

クルクミンはヘキソキナーゼ2（HK2）を抑制し、ミトコンドリアからHK2を解離させてアポトーシスを誘導します。（703）クルクミンは、がん細胞の増殖、接着、移動、分化に関連していることが報告されている受容体型チロシンキナーゼの一種であるEGFRの細胞シグナル伝達経路にも干渉することが可能です。（704, 705）クルクミンは、EGFRシグナル伝達を抑制し、EGFRとAKTのレベルを低下させることで、乳がん細胞の成長と増殖を抑制しました。（704）クルクミンは、EGFR発現の阻害によりトリプルネガティブ乳がん細胞のアポトーシスを誘導することが実証されています。（705）膵臓がん細胞では、クル

クミンはNF- κ Bと増殖、血管新生、および細胞増殖と浸潤の促進に関連するCdc20の発現を阻害することで、ゲムシタビンの抗がん活性を増強します。(686)

クルクミンは、腫瘍微小環境 (TME) 内の低酸素状態下でも血管新生を阻害することで、腫瘍微小環境 (TME) に影響を与えます。(686) さらに、クルクミンはアポトーシスを促進するだけでなく、がん幹細胞(CSC)に対しても活性を有しています。(686, 690, 697, 707) クルクミンは、活性酸素種 (ROS) を介した小胞体ストレス (小胞体でタンパク質が正常に折りたたまれず、不良タンパク質が蓄積される状態) およびミトコンドリア依存性経路を介して、がん細胞のアポトーシスを誘導します。(681) さらに、クルクミンはWNT/カテニン経路を介して作用します。(688, 698)

臨床研究

クルクミンは実験モデルにおいて幅広い抗がん作用を示していますが、その臨床使用は生体利用率の低さにより制限されてきました。吸収率が低く、第I相反応 (肝臓での酸化・還元・加水分解) と第II相反応 (肝臓での抱合) が行われ、胆嚢から急速に排出されるため、経口生体利用率は低くなっています。(708) 水への溶解度が低く吸収率が低いことから、クルクミンは伝統的に全脂肪乳と黒胡椒とともに摂取され、これにより吸収率が高まります。生物学的利用能を改善するために、様々なクルクミン類似体や新しい薬物送達システム (例えば、リン脂質、ナノ粒子、リポソーム) が研究されています。

がんにおけるクルクミンの使用について述べた症例シリーズはいくつか発表されていますが (682, 695, 709-713)、クルクミンの臨床的有効性は限られた数の研究で評価されています。多発性骨髄腫患者を対象としたパイロット無作為化臨床試験では、メルファランおよびプレドニゾンによる治療にクルクミン (1日2回4gを28日間) を追加投与したところ、寛解率が上昇しました (75%対33.3%; $p=0.009$)。 (684) この研究では、NF- κ B、VEGF、およびTNFレベルはクルクミン投与群で有意に低く、TNFレベルは寛解と強い相関関係を示しました (OR 1.35; 95%CI 1.03-1.76; $p=0.03$)。第II相試験では、転移性大腸がん患者をフルオロウラシル/オキサリプラチン化学療法 (FOLFOX) 群と、FOLFOX + クルクミン2g/日 (CUFOX) 群に無作為に割り付けました。(714) 治療実施集団における全生存期間のHRは0.34 (95%CI 0.14-0.82; $P=0.02$) でした (それぞれFOLFOX群で200日、CUFOX群で502日)。Pastorelliらは、進行性膵がん患者を対象に、ゲムシタビンによる補助療法としてクルクミン・フィトソーム複合体 (2g/日) の使用を評価する単一群第II相前向き研究を実施しました。(715) ゲムシタビンを単剤で投与された患者の全生存期間中央値は5.7ヵ月です。(716) これらの研究者らは、奏効率は27.3%で、34.1%の症例で病勢安定が得られ、病勢コントロール率は合計で61.4%であったと報告しています。無増悪生存期間中央値および全生存期間中央値はそれぞれ8.4ヵ月および10.2ヵ月でした。Saghatelianらは、進行性転移性乳がんの女性患者150人を対象に、パクリタキセルとプラセボの併用投与群と、パクリタキセルとクルクミン (12週間、週1回投与) の併用投与群にランダムに割り付け、3ヵ月の追跡調査を行いました。(717) この研究では、クルクミンは静脈内投与されました。治療方針分析により、追跡調査4週時点でのプラセボ群 (51% 対 33%, $p<0.01$) と比較して、クルクミン群の

目的奏効率が有意に高いことが明らかになりました。治療を完了した患者（61%対38%、オッズ比(OR) 2.64； $p < 0.01$ ）だけを対象とした場合、両群間の差はさらに大きくなりました。

用量漸増試験では、1日あたり最大10gのクルクミンを摂取しても、良好な耐受性が示されています。乳がん患者が1日あたり6gのクルクミンを7週間摂取し、前立腺がん患者が1日あたり3gのクルクミンを9週間摂取しても、副作用は認められませんでした。(301,353,389)

クルクミン（ウコン）が有益である可能性があるがんの種類

クルクミン（ウコン）は、結腸直腸がん、肺がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、慢性骨髄性白血病、肝臓がん、胃がん、脳腫瘍、卵巣がん、皮膚がん、頭頸部がん、リンパ腫、食道がん、骨髄腫などの種類のがんに有効である可能性があります。(680, 698)

投与量および注意事項

クルクミンの利用は、その溶解性、吸収性、生物学的利用能の低さによって制限されてきました。クルクミンをナノキャリア製剤に加工しカプセル化することで、これらの大きな欠点を克服でき、はるかに優れた治療効果につながる可能性があります。マウスのホジキンリンパ腫モデルでは、クルクミンを固形脂質ナノ粒子に加工することで、クルクミン単独よりも高い抗がん活性が示されました。(718) したがって、吸収を高めるように設計されたナノクルクミン製剤または処方が推奨されます。(719-722)

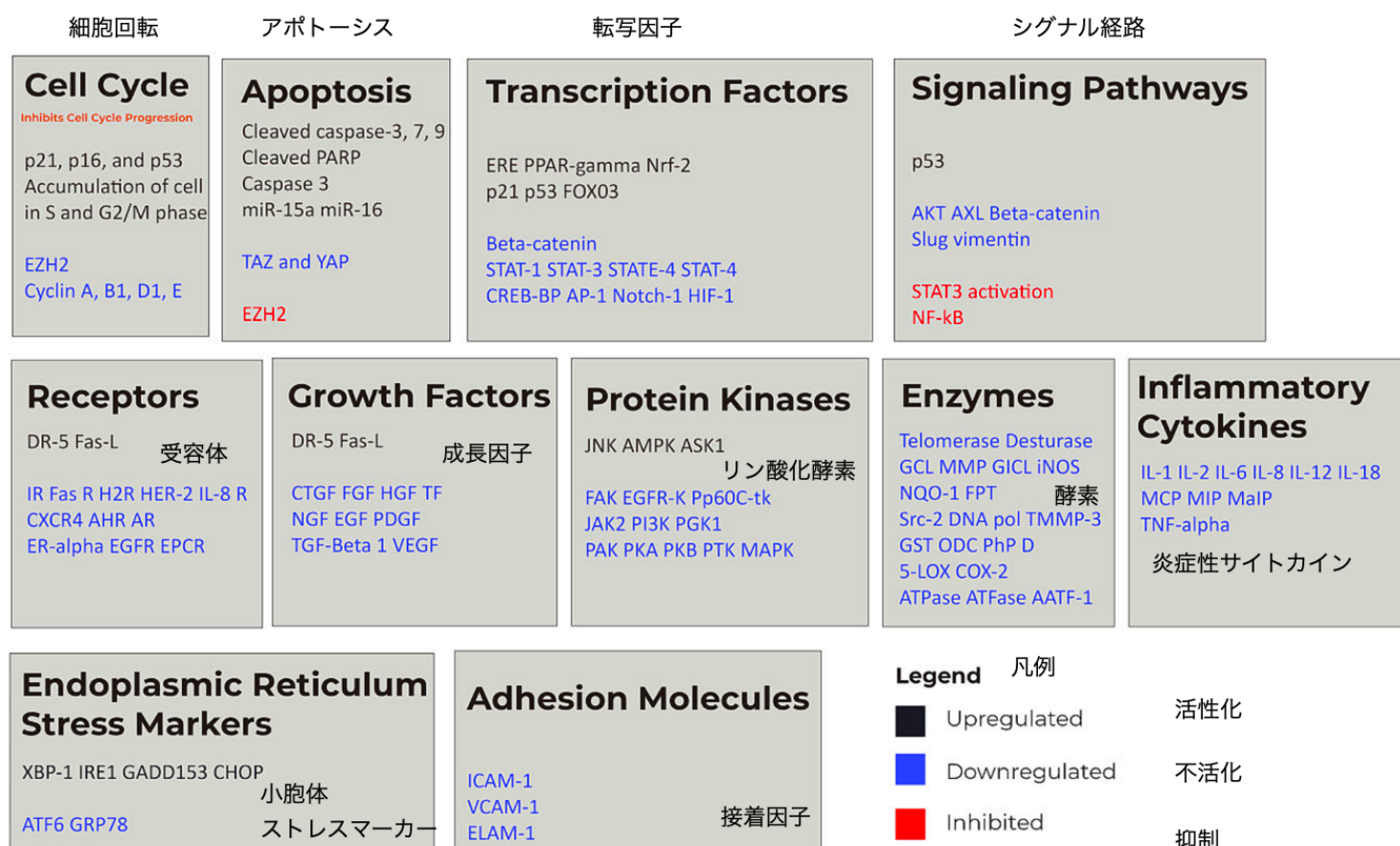


図10. クルクミン - 多面的な抗がん剤 [出典：Dr. Mobeen Syed] 図10の脚注。付録3を参照。

米国では、ウコンの栄養補助食品市場の大部分（55%）は、クルクミンの生物学的利用能を高めるよう処方された製品で占められています。これには、クルクミノイド抽出物を吸収を高めるために親油性キャリアと組み合わせた独自製品や、代謝を減少させるためにクルクミンとペペリンを組み合わせた製品などが含まれます。(723) しかし、これらの製品の品質は様々であるため、USPグレード（訳注10）のサプリメントの使用をお勧めします。さらに、薬物送達システムとして、ナノ製剤をベースとした併用療法が有力なアプローチとして登場しています。(724) 化学療法剤を組み込んだナノドラッグ共送達システムは、がん細胞の感受性を高めることが実証されています。(725, 726)

（訳注10）米国薬局方（United States Pharmacopeia）の適合範囲の段階を指しクラスⅠ～Ⅵの6段階に分類されています。数字が大きくなるほど適合基準が厳しくなりクラスⅥは最高グレード

クルクミンは、米国食品医薬品局（FDA）により「一般的に安全」とされています。(727) 1日当たり8～10gの用量では、毒性は認められません。(695, 696, 698, 712, 728, 729) しかし、特に1日の摂取量が4gを超える場合は、下痢が頻繁に起こる副作用となる可能性があります。(695) 肝障害（肝炎）はまれな合併症ですが、長期にわたって使用する場合は肝機能検査を監視する必要があります。(730)

クルクミンには明らかな副作用はないようですが、この化合物はCYP2C9やCYP3A4を含むいくつかのチトクロームP450サブタイプを阻害することが指摘されています。(698, 731) その結果、クルクミンは、抗うつ薬、抗生物質、クマジンやクロピドグレルなどの抗凝固薬を含むいくつかの異なる薬物と相互作用することが報告されています。(698, 732) クルクミンには抗凝固作用があり、抗凝固薬を使用している人の出血を長引かせる可能性があります。(698, 733)

6. イベルメクチン

イベルメクチンは、マクロライド系抗寄生虫薬の一種で、オンコセルカ症、象皮病、疥癬など多くの寄生虫疾患の治療に広く使用されています。大村智博士とウィリアム・C・キャンベル博士は、寄生虫疾患に対するイベルメクチンの有効性を発見した功績により、2015年のノーベル生理学・医学賞を受賞しました。イベルメクチンは1978年にFDA（米国食品医薬品局）によりヒトへの使用が承認されました。最近、科学者たちはイベルメクチンに強い抗がん作用があることを発見しました。イベルメクチンは複数のシグナル伝達経路を調節することで、いくつかのがん細胞の増殖を抑制することが報告されています。(734-736)

抗がん作用の経路と作用機序

1996年、Didierらは、イベルメクチンが腫瘍の多剤耐性を効果的に逆転させる可能性があることを発見しました。これは、イベルメクチンの抗腫瘍活性が初めて報告された例です。(737) それ以来、多くの研究により、イベルメクチンが 塩素チャネル、PAK1タンパク質、AKT/mTORシグナル伝達、P2X4/P2X7受容体、WNT/TCF経路、SIN3ドメ

イン、NS3 DDX23ヘリカーゼ、Nanog/Sox2/Oct4遺伝子など、複数の標的を通じて抗腫瘍効果を発揮することが多くの研究で明らかになっています。(738)

実験データにより、イベルメクチンが複数の乳がん細胞株の増殖を抑制することが実証されました。(739) 作用機序としては、イベルメクチンがAKT/mTOR経路を阻害してオートファジーを誘導することが関与しています。イベルメクチンは、WNT経路の阻害に関連する細胞周期をブロックすることで、イヌの乳がん細胞株の増殖を抑制することが実証されています。(740) WNT経路阻害剤をスクリーニングした研究では、イベルメクチンは大腸がん細胞を含む複数のがんの増殖を抑制し、WNT経路を遮断することでアポトーシスを促進しました。(741) WNT経路が活発で、イベルメクチンによって抑制される他のがんには、肺がん、胃がん、子宮頸部がん、子宮内膜がん、肺の扁平上皮がん、および黒色腫や神経膠腫などがあります。(741)

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) とは、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、およびヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) が陰性であるがんを指し、乳がんの中でも最も悪性度が高く、予後が最も悪いタイプです。(742) さらに、現在臨床的に使用可能な治療薬ありません。TNBCの薬剤スクリーニング研究では、イベルメクチンがSIN3相互作用ドメインを遮断することで、in vitroではクローン性自己複製を阻害し、in vivoでは腫瘍の増殖と転移を阻害することが示されました。(743) イベルメクチンは、オートファジー経路を介して抗腫瘍効果を発揮します。オートファジー阻害剤であるクロロキンやウォルトマンニンを使用したり、siRNAによりBCLin1やAtg5をノックダウンしてオートファジーを阻害すると、イベルメクチンの抗がん活性は著しく低下しました。(739)

イベルメクチンは主にミトコンドリア経路を介してがん細胞のアポトーシスを誘導します。(734) Chenらは、イベルメクチンがミトコンドリア依存経路を介して食道扁平上皮がん細胞の生存能力を阻害し、アポトーシスを誘導することを実証しました。(744) 熱ショックタンパク質27 (HSP27) は多くのがんにおいて高発現し、がん遺伝子の発現を促進します。イベルメクチンは、MAPKAP2媒介のHSP27のリン酸化と脱重合を阻害し、それによってHSP27が制御する生存シグナルとクライアント-腫瘍タンパク質の相互作用を遮断します。(745) Chenらは、イベルメクチンがミトコンドリア依存性の機序を介して食道扁平上皮がん細胞の生存能力を阻害し、アポトーシスを誘導することを実証しました。さらに、Sharmeenらは、イベルメクチンが白血病細胞において塩素依存性の膜過分極と細胞死を誘導することを実証しました。(746) Liらは、肺腺がん細胞において、イベルメクチンがPAK1を抑制することで非保護的オートファジーおよびアポトーシスを誘導することを実証しました。(738) Huらは、イベルメクチンが骨肉腫細胞株において化学療法の効力を増強することを実証しました。(747)

イベルメクチンは腫瘍微小環境 (TME) に影響を与えることで抗がん作用を発揮します。イベルメクチンは骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) とTregを減少させ、がん幹細胞(CSC)を標的とします。(233,748) さらに、イベルメクチンは腫瘍関連マクロファージ (TAM)

の作用を抑制する作用があります。腫瘍関連マクロファージ（TAM）は、TGF- β などの多くの経路を介して行われる腫瘍のアポトーシスを抑制する作用を持つ異常なサイトカインシグナルを産生しますが、イベルメクチンはこの作用を抑制します。また、p53がん抑制遺伝子の発現を活性化します。

イベルメクチン、メベンダゾール、ニコサミドなど、いくつかの抗寄生虫薬に抗がん作用があることが証明されていますが、「一般紙」や誤った見解を持つ臨床医が示唆しているように、がんは寄生虫疾患ではないことを認識することが重要です。がんが寄生虫疾患によって引き起こされたり、寄生虫疾患と関連しているというエビデンスはありません。これらの薬は、がん細胞に特有の特定の生化学経路を介して作用し、その作用機序は寄生虫に対する作用機序とは異なります。

臨床研究

多くのin vitro研究で、複数の種類のがんに対するイベルメクチンの有効性が実証されていますが、報告されている臨床的有効性は小規模な症例シリーズに限られています。(749, 750) しかし、イベルメクチンは世界中で広くがん治療に処方されているようです。さらに、イベルメクチンを含む転用された薬物療法に劇的な反応を示した固形腫瘍に関する複数の「逸話的」報告が確認されています。

イベルメクチンが有益である可能性があるがんの種類

イベルメクチンは、以下の種類のがんに対してin vitroでの活性を示しています。乳がん（トリプルネガティブ乳がんを含む）、胃がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、肝臓がん、前立腺がん、腎臓がん、卵巣がん、胆管がん、黒色腫、白血病、リンパ腫、神経膠腫。(734)

投与量および注意事項

イベルメクチンの至適投与量は不明です。De Castroらは、難治性急性骨髄性白血病の小児患者3名に対して、1mg/kg/日を最長6ヵ月間投与しましたが、有害な副作用は認められなかったと報告しています。(749) Ishiguroらは、イベルメクチン12mgを週2回投与したと報告しています。(750) 経験則によると、1日12～18mgの投与が有効である可能性が示唆されています（無期限処方）。イベルメクチンは長期投与でも安全性に問題がないため、この用量での長期治療は安全と思われます。前述の通り、イベルメクチンはメベンダゾールと相乗効果を発揮する可能性があります。イベルメクチンは血液脳関門を通過しないため、脳腫瘍には効果が期待できないと思われます。さらに、血液脳関門が破壊されている患者には注意が必要です。

7. メベンダゾール/ フェンベンダゾール/ アルベンダゾール

抗がん作用の経路と作用機序

もともと寄生虫の治療薬として開発されたメベンダゾール（MBZ）は、細胞分裂をするときに異常ながん細胞で生じる細胞内微小管の形成を妨害することで作用します。他のベ

ンズイミダゾール系抗寄生虫薬と同様に、メベンダゾール（MBZ）はチューブリンのコレヒチン結合部位に結合し、p53依存性および非依存性の両方の作用機序で作用しているようです。(751) メベンダゾール（MBZ）は、チューブリン重合、血管新生、生存促進経路、マトリックスメタロプロテアーゼ、多剤耐性タンパク質トランスポーターなど、腫瘍の進行に関与する多くの因子を阻害します。(752) MBZはがん幹細胞(CSC)を阻害します。この作用機序は、転移を防ぐ上で重要です。(231, 752) さらに、若齢の膠芽腫マウスモデルにおいて、MBZは、グルタミン酸代謝と解糖経路の両方を阻害することで、in vitroおよびin vivo条件下で評価したところ、がん細胞の増殖と浸潤を減少させました。(314) この研究では、ケトースとMBZの効果は、腫瘍増殖を阻害する上で相乗的でした。

MBZは、神経膠腫、黒色腫、肺がん、卵巣がん、大腸がんに通じるヘッジホッグ経路の活性を低下させます。(163) MBZはBCL-2を不活性化し、カスパーゼを活性化することで、がん細胞のアポトーシスを促進し、悪性細胞のアポトーシスを誘発することが示されているチトクロームCの放出を促進します。ベンズイミダゾール（メベンダゾールはベンズイミダゾール系駆虫薬）は、通常過剰に活性化されるMAPK経路を調節し、抗アポトーシス経路ではなくアポトーシス経路を活性化するように切り替えます。また、分裂期に細胞の完全性を維持するために必要な構造タンパク質である微小管を不安定化させるなど、他の機能も果たします。また、がん細胞のほとんどが強く優先的に依存している解糖系代謝を妨害します。さらに、ミトコンドリアの酸化リン酸化（OXPHOS）の阻害剤としても機能し、通常の代謝によるATP生産経路で利用可能な残りのエネルギーを減少させます。

MBZは血液脳関門を通過することができ、細胞増殖、アポトーシス、浸潤、移動に関与するシグナル伝達経路を標的とすることで神経膠腫の増殖を遅らせることが実証されています。また、神経膠腫細胞を従来の化学療法や放射線療法に対してより感受性のあるものにします。(753)

MBZはまた、化学療法や放射線療法などの従来の治療法に対するがん細胞の感受性を高め、併用による抗腫瘍効果を高めることが確認されており、MBZは従来の化学療法と併用する補助療法として有用である可能性が示されています。(753) 低用量化学療法と併用した場合、これらの薬剤が、がんの増殖に適した環境を維持する可能性がある腫瘍関連マクロファージ細胞を破壊するのに役立つというエビデンスもあります。

臨床研究

がんにおけるベンズイミダゾール（メベンダゾールはベンズイミダゾール系駆虫薬）の使用は、少数の症例報告（754、755）と少数の症例シリーズに限定されています。(756) メベンダゾールは、METRICS研究で使用された多剤併用療法の成分です。(267) ベンズイミダゾール、特にフェンベンダゾールの使用は、ジョー・ティッペンスの経験が報告されたことにより、がんに対する転用薬として注目されるようになりました。(154) 2016年、ティッペンスは広範囲に転移した非小細胞肺癌と診断されました。獣医の友人の助

言により、彼はナノクルクミンと併用してフェンベンダゾールを服用し、これらの薬を服用し始めてから3か月後にはPETスキャンで異常がまったく見られなくなりました。彼は現在まで生存しており、病気の兆候も見られませんが、彼の明らかな治癒にはいくつかの疑問が残っています。

メベンダゾールが有益である可能性があるがんの種類

非小細胞肺癌、副腎皮質がん、大腸がん、化学療法抵抗性黒色腫、多形性膠芽腫、結腸がん、白血病、骨肉腫／軟部肉腫、急性骨髄性肉腫（急性骨髄性白血病の亜型）、乳がん（エストロゲン受容体陽性(ER+)の浸潤性乳管がん）、腎臓がん、卵巣がんなど、多種多様ながんが、MBZを含むベンズイミダゾール系薬剤に反応することが示されています。（260, 751-753, 757-766）

投与量および注意事項

メベンダゾール100～200mg/日を推奨します。メベンダゾールのがんに対する活性が発見された後、米国でのメベンダゾールの価格は急騰しました（100mgの錠剤1錠が555ドル？）。しかし、メベンダゾールは、国際薬局（インド）や地元の調剤薬局で、100mgの錠剤が25セントから2ドルで入手できます。メベンダゾールが入手できない場合は、イベルメクチンを代替薬として使用することもできます。ただし、両方の薬を併用することで、相加効果または相乗効果による抗がん作用が得られる可能性もあります。

8. 緑茶

抗がん作用の経路と作用機序

緑茶はカテキンと呼ばれるフラボノイドの一種を豊富に含み、その中にはエピガロカテキンガレート（EGCG）、エピガロカテキン（EGC）、エピカテキンガレート（ECG）、エピカテキン（EC）が含まれます。新鮮な茶葉に最も多く含まれるカテキンはEGCGで、カテキン全体の40%以上を占めています。（242） 緑茶カテキン（GTC）は、いくつかの実験モデルにおいてがんの増殖を抑制することが証明されています。（767-769） さらに、GTCは他の植物化学物質、特にレスベラトロールと組み合わせることで相乗的な抗がん作用を発揮する可能性があります。（770, 771） GTC、特にEGCGは、がんの予防と治療の両方に役割を果たす可能性があり、（772） 特にグルタミン酸経路をエネルギー源とするがんに有効である可能性があります。ミトコンドリアグルタミン酸脱水素酵素（GDH）は、L-グルタミン酸の酸化的脱アミノ化を触媒します。GDHの活性化は、グルタミン分解の増加と密接な相関関係があります。さらに、ブドウ糖が酸化される際にグルタミン酸がミトコンドリア細胞内メッセンジャーとして機能し、GDHはグルタミン酸を合成することでこの反応に作用します。（773） Liらは、EGCGがナノモル濃度でGDHをアロステリック効果（訳注11）によって阻害することをin vitroで実証しました。（311, 312）

（訳注11） 酵素や受容体などのタンパク質の活性部位以外の部位（アロステリックサイト）にエフェクターと呼ばれる化合物が結合することで、その活性や機能が調整される現象

緑茶カテキン（GTC）は、がん細胞で活性化または阻害されるシグナル経路の複数の連鎖を標的とする調節を通じて、シグナル伝達を促進および／または阻害することで、重要な抗がん作用を発揮します。(242) EGCGは、膜受容体と相互作用することでシグナル伝達経路を調節します。EGCGは血管内皮増殖因子（VEGF）の発現を著しく阻害し、VEGF受容体(VEGFR)を減少させます。シグナル伝達経路の不活性化は、がん発生を抑制する一般的な戦略である血管新生を抑制します。EGCGはPKAを活性化し、がん抑制因子Merlin（マーリン、NF2遺伝子産物で、神経系腫瘍の形成を抑制する働きがある）などの関連タンパク質の脱リン酸化を促進し、がん細胞の増殖を抑制します。(774) EGCGはJAK2のリン酸化を阻害することで、STAT3のリン酸化を抑制します。STAT3は抗腫瘍免疫応答を抑制し、がん細胞の増殖と移動を促進します。EGCGは、下流タンパク質のリン酸化部位と競合することで、MAPKシグナル伝達を阻害します。EGCGは、 β -カテニンをリン酸化し、その分解を促進することで、WNT経路を阻害します。EGCGは、ソニックヘッジホッグ経路の活性化に参与する転写因子を阻害します。EGCGは、MMP2およびMMP9の活性を阻害し、MMPの組織阻害因子（TIMp1/2）の発現を促進することで、がん細胞の浸潤および転移を抑制します。(774) 緑茶抽出物はがん幹細胞(CSC)を抑制することが実証されています。(775, 776)

GTCは、別の経路を介して抗がん作用を発揮します。(242) GTCは、いくつかの経路を介して、がん細胞に対して強力かつ選択的なin vitroおよびin vivoでのアポトーシス促進作用を発揮します。(767, 768, 777) GTCは、がん細胞において、用量依存的に細胞周期停止を調節し、p21およびp27の発現を増加させ、p-AKTおよびサイクリンE1の発現を阻害することにより、A549細胞を阻害します。(778) EGCGは、EGFRシグナル伝達経路を標的として、ヒト肺がん細胞の増殖を阻害しました。

GTCは腫瘍微小環境（TME）を変化させ、それによって免疫抑制と転移のリスクを軽減することが実証されています。(771) GTC（およびレスベラトロール）を含むフラボノイドは、炎症促進性遺伝子発現の強力な調節因子であるため、炎症促進性腫瘍微小環境（TME）内の分子標的を特異的に抑制する薬剤として非常に注目されています。GTCは、腫瘍における活性細胞傷害性Tリンパ球：Tregの比率を増加させることが実証されており、これは抗腫瘍免疫療法的大幅な改善とともに、「冷たい」腫瘍が「熱い」腫瘍へと変化することを示しています。(779) GTCは、PD-1経路およびTLR4経路を介して抗腫瘍免疫を増強することで、抗腫瘍効果を発揮します。(780, 781) さらに、GTCは腫瘍関連マクロファージ（M2からM1マクロファージ）を再活性化し、免疫反応を誘発して転移を抑制します。(782) GTCは骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) 媒介性の免疫抑制を減弱し、CD4+およびCD8+T細胞の割合を増加させることが実証されています。(783) 研究により、がん関連死の20%は、Toll様受容体(TLR)が誘発するがん性悪液質が直接の原因であることが示されています。がん細胞が熱ショックタンパク質を放出すると、マクロファージ、骨格筋、脂肪細胞においてTLR-4刺激因子として作用し、下流のシグナル伝達が引き起こされます。EGCGはTLR-4シグナル経路を効果的に低下させます。(781)

GTCは骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の蓄積を抑制し、IFN- γ の回復、CD8+T細胞の活性化、CD4+ : CD8+T細胞の比率の改善につながり、免疫系によるがん細胞への攻撃の改善に有益です。(242) さらに、GTCを含む植物化学物質混合物は、M2に偏極したマクロファージの再分極により抗腫瘍活性を発揮し、腫瘍微小環境(TME)内の細胞傷害性Tリンパ球およびナチュラルキラー細胞を誘引するIL-12の産生を誘導しました。(782)

これらの有益な効果に加えて、GTCは従来の化学療法剤の効果を増強します。カテキンはin vivoの重要なシグナル伝達経路に作用するため、化学療法剤と併用して増感剤として使用されることがよくあります。抗がん剤とカテキン類を併用すると、投与前後を問わず、抗がん剤の毒性が軽減され、がん細胞のアポトーシスが促進されることで臨床効果が向上します。(242) 重要なのは、多くの化学療法剤とGTCを併用することで、細胞の化学療法剤に対する感受性が向上し、化学療法剤の投与量を減らすことができることです。(242)

臨床研究

GTCの抗がん作用の機序については、多数の実験モデルで研究されています。このデータは、疫学データ、B細胞悪性腫瘍患者（慢性リンパ性白血病）の症例シリーズ（784）、複数の症例報告（785、786）、およびRCTによって裏付けられています。18のプロスペクティブコホート研究と25の症例対照研究を含むメタ解析では、茶カテキンの摂取と各種がんのリスクとの間に有意な負の相関が認められ、相対リスク(RR)は0.935 (95CI 0.891-0.981)でした。(242) 同様に、64件の観察研究（症例対照研究またはコホート研究）をまとめたキムらの包括的レビューおよびメタ解析でも、GTCが胃腸がん（口腔がん、胃がん、結腸直腸がん、胆道がん、肝臓がん）、乳がん、婦人科系がん（子宮内膜がん、卵巣がん）のリスクを有意に低減することが示されています。また、白血病、肺がん、甲状腺がんのリスクも低減することが示されています。(251) 慢性リンパ性白血病患者を対象とした第I相用量設定試験において、EGCGは良好な忍容性を示し、大多数の患者でリンパ球絶対数の減少および／またはリンパ節腫脹の縮小が観察されました。(787) Lemanneらは、高用量のEGCG投与後に慢性リンパ性白血病(CLL)が完全に持続的に寛解した患者について報告しています。(786) ランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、高悪性度前立腺上皮内新生物の男性患者において、カテキン緑茶600mg/日の投与により、前立腺がんのリスクが30%から3%に減少しました。(313)

緑茶が有益である可能性があるがんの種類

緑茶カテキンは、前立腺がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、大腸がん、肺がん、肝臓がん、胆嚢がん、神経膠腫、黒色腫など、幅広い腫瘍に効果がある可能性があります。(242) GTCは、特に前立腺がんや乳がんに有益であるようです。(309, 313, 767-770, 783, 788)

投与量および注意事項

緑茶カテキンは、1日あたり500～1000mgの用量で摂取すべきです。緑茶抽出物は空腹時よりも食事中または食後に摂取すべきです。(252) 緑茶抽出物が肝臓毒性と関連するこ

とはまれです。(789) 緑茶抽出物の安全性は、米国薬局方 (USP) の栄養補助食品情報専門家委員会 (DSIEC) によって評価されました。DSIECは、「緑茶抽出物を含む栄養補助食品が適切に使用・配合されている場合、本委員会は、論文作成を禁止するような重大な安全性の問題は認識していない」と結論づけました。(252) このデータに基づき、緑茶抽出物は製造元が推奨する用量で摂取すべきであると提案します。緑茶抽出物を摂取している患者には定期的な肝機能検査が推奨され、基礎疾患として肝疾患を持つ患者には緑茶抽出物の摂取を避けるか、慎重に使用すべきです。

9. オメガ3脂肪酸 (エパデール、ロトリガ)

オメガ3多価不飽和脂肪酸 (オメガ3脂肪酸) という用語は、炭素鎖のメチル末端から3番目の炭素原子 (n-3位置) に二重結合を含む多価不飽和脂肪酸 (PUFA) のグループを指します。植物由来の18炭素PUFAであるアルファ・リノレン酸 (ALA)、魚由来の20炭素PUFAであるエイコサペンタエン酸 (EPA)、海洋由来の22炭素PUFAであるドコサヘキサエン酸 (DHA) は、最も一般的なオメガ3脂肪酸です。(790)

過去数十年にわたって、オメガ3脂肪酸の治療効果について、心臓血管や神経変性疾患、がんなど、さまざまなヒト疾患を対象に広範な研究が行われてきました。(790) これらの研究により、天然に存在するこれらの物質の臨床的有用性と安全性が実証されています。さらに最近では、オメガ3脂肪酸が特定のがんに対する治療効果、化学療法の有効性と耐容性の改善、生活の質 (QOL) の指標の改善に有効であることが示されています。(790) また、オメガ3脂肪酸はがん性悪液質を改善します。

抗がん作用の経路と作用機序

ω -3脂肪酸の4つの主な抗腫瘍作用として、i)シクロオキシゲナーゼ (COX) 活性の調節、ii)細胞膜のダイナミクスと細胞表面受容体の機能変化、iii)細胞内酸化ストレスの増加、iv)レゾルビン、プロテクトイン、マレシンなどの新規抗炎症性脂質伝達物質の産生が挙げられます。(791, 792)

オメガ3脂肪酸は、がんの主要栄養素であるリノール酸 (LA) と競合します。オメガ3とオメガ6は同じ生化学経路を共有しており、不均衡を生じさせるために競合し合う可能性があるため、この2つの脂肪酸の比率は重要です。オメガ-6脂肪酸の前駆体であるリノール酸は、炎症反応と関連しています。がんの進行は、オメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸の摂取量よりも、むしろ食事中的オメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸の比率に影響されるようです。(790) リノール酸はがん細胞の死を防いで生存を促す一方で、オメガ-3脂肪酸はがん細胞の自滅を促し、がんの拡大を抑制します。オメガ3脂肪酸、特にEPAとDHAは、がん細胞の複製、細胞周期、細胞死に影響を与えます。この点において、in vitroおよびin vivoの研究により、オメガ3脂肪酸が抗がん剤に対するがん細胞の感受性を高めることが示されています。オメガ-3脂肪酸はまた、NF- κ B、Notch、ヘッジホッグ、WNT、およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) を含む複数のシグナル伝達経路に関

与する遺伝子発現の調節を含む、いくつかの経路を調節します。(793) オメガ-3脂肪酸は、炎症反応、細胞増殖、アポトーシス、血管新生、および転移の原因となるアラキドン酸由来のプロスタノイド（プロスタグランジンE₂）の形成を抑制します。(794) EPAとDHAは、BCL2発現とプロカスパーゼ-8の活性化、およびEGFR活性の低下により、乳がん細胞株のアポトーシスを誘導します。(794) オメガ3脂肪酸は、自己再生する結腸がん幹細胞（CSC）の活動を阻害することができます。(795, 796)

臨床研究

前向きRCTでは、オメガ3脂肪酸とビタミンDの摂取はがん発症リスクの劇的な減少と関連していました。(240) 閉経後の女性を対象としたVITALコホート研究では、魚油の現在の使用は乳がんリスクの減少と関連していました（HR 0.68；95%CI 0.50-0.92）。(797) 海洋性オメガ3脂肪酸の摂取量を調査した16件の前向きコホート研究のメタ解析では、海洋性多価不飽和脂肪酸の摂取量が最も多い人と最も少ない人を比較した場合、乳がんリスクの低減が示唆されています。(798) 2件の大規模観察研究により、オメガ3脂肪酸の摂取量と結腸直腸新生物のリスクとの間に有意な負の相関関係があることが実証されています。(799, 800)

6件の前向きケース・コントロール研究と5件のコホート研究のメタ解析では、乳がん発症リスクとの関連において、オメガ3：オメガ6の摂取比率および／または血漿リン脂質中のオメガ3：オメガ6比を評価しました。(801) 著者らは、食事におけるオメガ3：オメガ6比が10%増加することに乳がんリスクが6%減少すること、また、血清オメガ3：オメガ6リン脂質比が10%増加することに乳がんリスクが27%減少すると結論づけました。

家族性大腸腺腫症の患者で、以前に結腸切除および回腸直腸吻合術を受けた患者を、EPA2g/日投与群またはプラセボ群に無作為に割り付けました。このRCTでは、EPA群でポリプ数が22.4%減少しました（ $p=0.01$ ）。(802) 第II相試験では、転移性乳がんに対するアントラサイクリン系薬剤をベースとする化学療法レジメン（治療計画書）に、1日あたり1.8gのDHAを追加投与しました。DHA群では、疾患の進行までの期間と全生存期間が有意に延長しました（中央値34ヵ月対18ヵ月）。(803) 少数例のRCTでは、進行性非小細胞肺癌患者において、魚油の補給により第一選択化学療法の有効性が向上しました。(804)

食事からEPAとDHAを多く摂取すると、早期乳がんの女性3,000人以上を対象に7年間の追跡調査を行った大規模コホート研究において、乳がんの再発が25%減少するとともに、全死亡率が改善することが報告されています。(805) 前立腺がんによる死亡率のリスクと魚のオメガ3脂肪酸の摂取量を評価するコホート研究では、魚の摂取量が多いほど前立腺がん関連の死亡リスクが低下するとの関連性が示唆されています。(806) 小規模のRCTでは、化学療法を同時に行っている白血病またはリンパ腫の患者を無作為に抽出し、魚油2g/日またはプラセボを9週間投与しました。魚油グループでは、全体的な長期生存率がより高くなりました（ $p<0.05$ ）。(807) がん悪液質患者1184人を対象とした12件の

RCTを含むメタ解析では、オメガ3脂肪酸の使用は、生活の質と生存期間の大幅な改善と関連していました（生存期間中央値1.10；95%CI 1.02-1.19；P=0.014）。（808）

オメガ3脂肪酸が有益である可能性があるがんの種類

オメガ3脂肪酸は、乳がん、大腸がん、白血病、胃がん、膵臓がん、食道がん、前立腺がん、肺がん、頭頸部がんに有益である可能性があります。（790）

投与量および注意事項

オメガ3脂肪酸を1日2～4g摂取することをお勧めします。オメガ3脂肪酸は出血のリスクを高める可能性があるため、抗凝固薬を服用している患者には慎重に使用すべきです。

10. ベルベリン

患者の血糖値に応じて、医療従事者はメトホルミンとベルベリンを併用したり、交互に使用（1か月ごとに切り替える）することを検討できます。

抗がん作用の経路と作用機序

ベルベリンのがん抑制作用には、がん細胞の増殖抑制、転移の防止、アポトーシス（細胞死）の誘導、オートファジーの活性化、腸内細菌叢の制御、抗菌作用（腸内細菌叢の制御や腫瘍内微生物の防止を含む）に焦点を当てた他の抗がん治療の効果増強などがあります。（809-813）

ベルベリンは、miR-214-3pの活性化、SCTタンパク質レベルの抑制、カテニンの調節、テロメラーゼ活性の阻害、および MAPK情報伝達経路の非活性化を通じて、がん細胞の増殖を抑制する可能性があります。（814-816）ベルベリンは、p21、p27、p38を増加させ、CDK1、CDK4、サイクリンA、サイクリンD1を低下させることで、がん細胞の増殖を抑制する可能性があります。（809,817）AMPK-p53、PI3K/AKT/mTOR、miR19a/TF/MAPKのシグナル伝達経路、およびCASC2/AUF1/B細胞/BCL-2経路の調節を介して、ベルベリンはがん細胞のアポトーシスを促進します。（811、818-820）ベルベリンは、PDGFRB、COL1A2、BMP7 など、多くの腫瘍微小環境（TME）関連遺伝子を抑制し、E-カドヘリンを活性化することで、転移を抑制します。（821-823）

ベルベリンは腸内細菌叢に影響を与えることで抗がん作用を発揮します。例えば、ベルベリンはファーミキューテス/バクテロイデス比とクロストリジウム科、乳酸菌科、バクテロイデス属、アッカーマンシア・ムシニフィラの相対的豊富度を増加させます。（812、813）

ベルベリンは放射線感受性を高め、シスプラチン、5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、ニラパリブ、イコチニブなどの抗がん剤の効果を高めます。（824-827）

臨床研究

ベルベリンの有益性に関する臨床データは限られていますが、無作為化二重盲検試験では、1日2回300mgのベルベリン投与により、ポリープ切除後の結腸直腸腺腫の再発リスクが大幅に減少することが示されました。(828)

ベルベリンが有益である可能性があるがんの種類

ベルベリンは、乳がん、肺がん、胃がん、肝臓がん、大腸がん、卵巣がん、子宮頸がん、前立腺がんなど、さまざまな種類のがんに対して抗がん作用を示します。(809-811, 814-820, 822-827, 829)

投与量および注意事項

1日総量1000～1500mg（500mgを1日2～3回、または600mgを1日2回）が推奨されています。インスリン分泌がブドウ糖依存性であるため、このハーブでは低血糖症は報告されていませんが、血糖値はモニタリングすべきであり、メトホルミンが血糖値に及ぼす相加・相乗効果を特定する必要があります。シクロスポリンを服用している患者は、この組み合わせによりシクロスポリンの血中濃度が上昇するため、ベルベリンを服用してはなりません（絶対的禁忌）。ベルベリンは以下の薬剤の代謝に影響（ロサルタン以外は作用の増強）を与える可能性があるため、慎重に使用（効果を監視）すべきです：抗凝固薬、デキストロメトルファン、タクロリムス／プロGRAF、フェノバルビタール、ロサルタン（効果を阻害）、鎮静薬（<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1126/berberine>を参照）。手術を予定されている場合は、ベルベリンを服用していることを麻酔チームに通知してください。患者様は手術の1週間前からベルベリンの服用を中止する必要がある場合があります。

11. アトルバスタチン（リピトール）またはシンバスタチン（リポバス）

親油性（脂溶性／疎水性）スタチンは、いくつかの種類のがんの管理に非常に有効であるようです。

抗がん作用の経路と作用機序

スタチンは主に4つの方法でがん細胞に直接影響を及ぼす可能性があります。すなわち、i) 増殖抑制、ii) アポトーシス誘導、iii) 抗浸潤および抗転移効果、iv) 血管新生抑制効果です。主な作用として、スタチンはコレステロールを生成する酵素であるHMG CoAの活性を阻害します。これにより、急速に増殖する腫瘍の新しい細胞壁を生成するために利用可能なコレステロールが減少します。急速に増殖するがん細胞は、細胞膜の形成に多くのコレステロールを必要とします。(830, 831) コレステロールの供給量が減少すれば、がんの増殖と転移に必要な細胞増殖が制限される可能性があります。さらに、スタチンは、がん細胞における生命維持タンパク質：細胞死促進タンパク質のバランスを調整する遺伝子の発現を変化させ、がん細胞を死滅させる多くの利点をもたらす可能性があります。スタ

チンは、カスパーゼを再活性化し、細胞死をプログラムする別のタンパク質である PPAR γ の産生を増加させることも研究により示されています。また、スタチンは細胞表面のグルコース（ブドウ糖）受容体 GLUT-1 の数を減らすため、利用可能なエネルギーの量を制限することでがん細胞の活動を低下させます。さらに、スタチンが HMGCR（HMG-CoA還元酵素）を直接阻害することで、がん細胞の成長と拡散を制御する上で重要な役割を果たすイソプレノイドの体内貯蔵量が減少します。(832)

臨床研究

親油性スタチンは、数種類のがんの発生率と全原因死亡率を低下させることが実証されています。Farwellらによる10年間のレトロスペクティブコホート研究では、降圧薬を服用している退役軍人集団におけるスタチンの使用状況を比較し、平均してスタチン使用者は前立腺がん発生リスクが31%低いことが分かりました。(833) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は前立腺がんリスクを大幅に減少させることが判明しており、スタチン系薬剤と相乗的に作用して前立腺がんを予防する可能性もあります。(834)

Nielsenらは、1995年から2007年の間にがんと診断されたデンマーク全人口の患者の死亡率を評価しました。(835) この研究では、スタチンを一度も使用したことのない患者と比較したスタチン使用者の多変量調整ハザード比は、がんによる死亡で0.85（95%CI 0.82-0.87）でした。スタチンを一度も使用したことのない患者と比較したスタチン使用者のがん関連死亡率の低下は、13種類のがんで観察されました。Zhongらは、がんの診断後にスタチンを使用した患者は、非使用者と比較して全死因死亡のHRが0.81（95%CI 0.72-0.91）であることを実証しました。この有益性は、結腸直腸がん、前立腺がん、乳がんにおいて最も顕著でした。(836)

前立腺がんの診断後のスタチンの使用状況を調べた集団ベースのレトロスペクティブコホート研究では、(837) スタチンの診断後の使用は、前立腺がんによる死亡率（HR 0.76；95%CI 0.66-0.88）および全死因死亡率（HR 0.86；95%CI 0.78-0.95）のリスク低下と関連していました。より長期かつ高用量の使用は、死亡率および遠隔部位への転移の発生率低下につながりました。

10件の研究のメタ解析では、スタチンの使用は乳がん女性患者における無再発生存期間（RFS）の改善と関連していました（HR 0.64；95%CI 0.53-0.79）。(838) さらに、この生存期間の改善効果は親油性スタチンの使用に限定されているように見受けられました。同様に、Ahernらは、I～III期の乳がん女性を対象とした集団研究を実施し、親油性スタチン（最も一般的なのはシンバスタチン）を処方された女性では乳がんの再発が10%減少したと報告しています。(839) 同様に、大腸がんや肝細胞がんにおいても、特に診断前または再発前にスタチンを使用した場合、がん特異的死亡率が低下します。(840-842) 肺がんでは、レトロスペクティブ研究により、スタチンががん特異的死亡率を低下させることが示されています。(843) LUNGSTAR研究では、小細胞肺がん（SCLC）の第一選択化学療法にプラバスタチン（親水性スタチン、メバロチン）を追加しても、患者

の転帰を改善できなかったことに留意すべきです。(844) これは十分な規模のRCTでしたが、非親油性スタチンのプラバスタチンを使用したのは不運であり、がん患者には親油性スタチンだけが有益であるという考え方を裏付ける結果となりました。

スタチンが有益である可能性があるがんの種類

乳がん、前立腺がん、大腸がん、肝細胞がん、肺がん、精巣がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、白血病、脳腫瘍、腎臓がん。(676, 832, 835, 845)

12. ホスホジエステラーゼ5阻害薬：シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル (バイアグラ) (シアリス) (レビトラ)

シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィルなどの選択的ホスホジエステラーゼ5阻害薬（PDE5阻害薬）は、勃起不全や肺動脈性肺高血圧症の治療に広く使用されています。これらの薬剤は、がん治療にも有効である可能性があります。

抗がん作用の経路と作用機序

シルデナフィル治療は、がん細胞の増殖と生存に重要な役割を果たすセリンスレオニンキナーゼであるPKD2の分解を促進するシャペロンタンパク質であるHSP90の発現に影響を与えます。(846) シルデナフィルおよびタダラフィルは、アフラトキシンB1誘発性肝細胞がんの発生および進行を抑制することが示されています。(847) PDE5阻害薬は、cGMPを介した上皮の恒常性を変化させることで、消化管がんの発生率を低下させることができます。齧歯類モデルにおいて、シルデナフィルを投与したマウスでは、ポリープ形成が少なく、分化が促進され、増殖および炎症が抑制されました。(848)

Boothらは、PDE5阻害薬が多数の細胞毒性薬剤と相加効果以上の相互作用を示し、細胞死を引き起こすことを実証しました。(849) 最も強力なPDE5阻害薬はシルデナフィル（バイアグラ）でした。この研究では、PDE5阻害薬と化学療法剤の併用治療により、Beclin1ノックアウトでオートファジーが促進され、併用療法による致死率が約50%減少しました。さらに、これらの著者らは、セレコキシブ（非ステロイド性抗炎症薬）とPDE5阻害薬が相加効果以上の相互作用を示し、ヒト神経膠腫細胞を含む複数のがん細胞を死滅させることを実証しました。(850) セレコキシブの効果はCOX2非依存性でした。この薬物併用はmTORを不活性化し、オートファジーのレベルを増加させ、JNK経路を活性化しました。プラチナ製剤の化学療法剤とPDE阻害剤の併用は、プラチナ製剤単独療法よりも肺がん細胞に対する増殖抑制効果が高いことが示されています。(851) シルデナフィルとクルクミンの併用は、結腸直腸腫瘍の治療における5-フルオロウラシルの効果を高めます。(852)

シルデナフィルは、骨髄由来抑制細胞（MDSC）の動員を阻害することで結腸腫瘍の発生を抑制できる可能性があります。(853) シルデナフィルによる治療は、原発腫瘍および転移病変に浸潤する骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) 数を減少させ、CD8+T細胞を増加させました。(854) PDE5阻害薬はTregおよびがん幹細胞（CSC）を減少させ、骨髄由来免疫

抑制細胞(MDSC) 機能を損傷します。(854, 855) Klutznnyらは、PDE5阻害がPKAシグナル伝達の誘導を介してがん幹細胞 (CSC) を排除することを実証しました。(856)

臨床研究

192,661人の患者を対象とした研究では、PDE5阻害薬の使用が結腸がん発症リスクの低下と関連していることが示されました。(857) PDE5阻害薬の使用は、良性の大腸腫瘍を持つ男性における結腸直腸がんのリスク低下と関連しています。(262) 頭頸部扁平上皮がん患者を対象に最近実施された2件の臨床試験では、タダラフィルが、Tregおよび骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) を減少させ、T細胞機能を改善することにより、全身性免疫反応性および腫瘍特異的免疫性を高めることが報告されています。(858, 859) また、Huangらは、結腸直腸がん患者において、診断後のPDE5阻害薬の使用は、がん特異的死亡率のリスク減少(調整後HR 0.82; 95%CI 0.67-0.99) および転移リスクの減少(調整HR 0.85; 95%CI 0.74-0.98) と関連していることを示しました。(860) 2003年から2015年の間に根治的前立腺摘除術を受けた前立腺がん患者3100人を対象としたレトロスペクティブコホート分析では、患者をPDE-5阻害薬投与群と非投与群(対照群)に分けました。この研究では、多変量解析により、PDE-5阻害薬投与は生化学的再発および死亡のリスク低下と関連することが明らかとなりました。(861)

ホスホジエステラーゼ5阻害薬が有益である可能性があるがんの種類

ホスホジエステラーゼ5阻害薬は、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、大腸がん、肺がん、頭頸部がん、および神経膠芽腫、白血病に有益であることが示されています。(854)

投与量および注意事項

シルデナフィル20mgを1日1回、またはタダラフィル5mgを1日1回投与します。硝酸塩を投与中の患者、または非動脈炎性前部虚血性視神経症の既往歴のある患者には、PDE5阻害薬の投与は禁忌です。シルデナフィルは治療域が広いにもかかわらず、患者によっては重篤な心血管系の副作用が現れることがあります。

13. ジスルフィラム (ノックビン)

ジスルフィラム (DSF) は、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 阻害剤として、現在特定されている細胞質およびミトコンドリアALDHのすべてのアイソザイムを阻害し、その結果、アルコールを摂取した際に不快な影響を引き起こすアセトアルデヒドが特異的に蓄積されるため、アルコール中毒防止薬として機能します。最近では、前臨床研究において、がん治療に非常に有効であることが判明したため、DSFは新たな用途が見出されています。

ジスルフィラムの抗腫瘍効果は多くの前臨床研究で報告されており、最近では、非小細胞肺がん、肝臓がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、黒色腫の7種類のがん

を対象とした研究でも報告されています。非小細胞肺癌および神経膠芽腫の治療では、画期的な成果を上げています。(862)

抗がん作用の経路と作用機序

DSFはNF- κ Bシグナル伝達、プロテアソーム（訳注12）活性、およびアルデヒド脱水素酵素（ALDH）活性を阻害します。小胞体（ER）ストレスおよびオートファジーを誘導し、放射線療法や化学療法薬との併用による補助療法として用いられています。DSFは正常ながん細胞を死滅させるだけでなく、がん幹細胞(CSC)も標的とします。(863) ジスルフィラムは核タンパク質局在化タンパク質4（NPL4）に結合し、その固定化と機能不全を誘導し、最終的に細胞死に至させます。

（訳注12）細胞内のタンパク質を分解する酵素複合体で、細胞の恒常性を維持する中心的な役割を果たしています。

DSFの細胞毒性は銅（Cu）に依存しています。(864) DSFはがん細胞に浸透し、細胞内の銅をキレート化します。正常組織と比較して、多くのがんでは細胞内の銅のレベルが高くなっています（2～3倍）。(865) 銅は酸化還元反応において重要な役割を果たしており、活性酸素種（ROS）の生成を誘発します。DSF/Cuは活性酸素種（ROS）の生成を強力に誘発し、また効果的なプロテアソーム阻害剤でもあり、その結果、NF- κ Bの阻害をもたらします。NF- κ Bは活性酸素種（ROS）によって誘発される転写因子であり、強力な抗アポトーシス活性を有しています。これにより、ROSのアポトーシスを誘導する作用が抑制されます。(864, 866) DSF/Cuは同時に、ROS-JNKの細胞死促進経路を活性化し、NF- κ Bシグナル伝達などの細胞死抑制経路を抑制します。(867) BAXとBCL2タンパク質の比率の増加など、細胞死を誘導するカスパーゼの活性化は、DSF/Cuによって誘導されるアポトーシスに内在性のアポトーシス経路が関与している可能性を示唆しています。(868) 二価の金属イオンキレート剤として、DSFはCuと錯体を形成し（DSF/Cu）、細胞により容易に吸収され、正常細胞を傷つけることなく、さまざまながん細胞に細胞毒性効果を発揮すると考えられています。銅とキレート結合すると、DSFはDNA修復経路に関与するいくつかの遺伝子の発現を抑制します。

最近では、ジスルフィラム（DSF）またはその代謝物が銅と結合することで抗腫瘍効果が得られるという仮説を検証する臨床試験が増加しています。頭頸部扁平上皮がんの研究では、50mg/kgの濃度でDSF/Cuを投与すると腫瘍の増殖が顕著に抑制されましたが、DSF単独では、銅との併用と比較して効果が限定的でした。(869) DSFは、主にオートファジーによる細胞死を誘導することで頭頸部がん細胞株に抑制効果を示し、異種移植モデルにおける腫瘍の進行を抑制しました。

DSFは、乳がん、肺がん、すい臓がん、前立腺がん、肝臓がん、卵巣がん、急性骨髄性白血病、神経膠芽腫、黒色腫など、いくつかのモデルがん細胞株に対してin vitroで細胞毒性があり、がん細胞に効果的にアポトーシスを誘導します。例えば、DSFはテモゾロミド耐性神経膠芽腫細胞の増殖を阻害しますが（IC₉₀=100nM）、正常人の神経膠細胞には

影響を与えません。この古典的なテモゾロミド耐性細胞は、72時間以上のがん細胞増殖を抑制するのに十分な濃度である500nMのDSFに感受性を示し、これらの細胞の自己再生能力も完全に阻害されました。(870, 871) 腫瘍関連マクロファージ (TAM) は腫瘍の進行と化学療法剤への耐性に影響を与えます。FROUNT (訳注13) はマクロファージで高発現しており、骨髄特異的欠損は腫瘍の増殖を阻害します。さらに、DSFはFROUNTの強力な阻害剤として作用し、マクロファージの腫瘍促進活性を減少させます。(872)

(訳注13) FROUNT (フロント) は、がんの悪化に影響を与えるマクロファージの動きに関わる細胞内タンパク質

前臨床試験では、他の従来の治療法と併用投与した場合、DSFはがんに対して相乗的な治療効果を発揮することが示されています。in vivo試験によると、シスプラチン、テモゾロミド、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、スニチニブ、オーラノフィンなどの化学療法剤の活性は、すべてDSFによって増強されます。(862)

臨床試験

二重盲検試験では、乳がんの女性患者64名を対象に、ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム (ジエチルジチオカルバミン酸) またはプラセボによる治療が行われました。

(873) 6年後、ジエチルジチオカルバミン酸投与群では、プラセボ群よりも有意に高い全生存率が観察されました(81%対55%)。無病生存率は、ジエチルジチオカルバミン酸群で76%、プラセボ群で55%でした。ジエチルジチオカルバミン酸は、人体におけるDSFの主な代謝物であり、その作用機序に寄与しています。

第IIb相臨床試験において、シスプラチンとビノレルビンの併用療法にDSFを追加したところ、新たに非小細胞肺癌と診断された患者において、良好な忍容性が示され、生存期間が延長したようです。(874) テモゾロミドにDSFと銅を追加したところ、膠芽腫患者において無病生存期間が延長したようです。(875-877)

ジスルフィラムが有益である可能性があるがんの種類

DSFは、乳がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がん、肝臓がん、卵巣がん、急性骨髄性白血病、神経膠芽腫、および黒色腫に有益である可能性があります。DSFと銅は、神経膠芽腫患者において特に重要な役割を果たす可能性があります。(862, 864)

投与量および注意事項

DSFは安価であり、その忍容性および安全性は、多くの患者を対象とした長年の臨床経験により実証されています。DSFは一般的に80mgを1日3回投与または250mgを1日1回投与で使用され、これは最大耐用量であると考えられています。(875, 877) 1日3回、2mgの銅を追加すべきです。(876)

14. アシュワガンダ

抗がん作用の経路と作用機序

アシュワガンダ (*Withania somnifera*, WS) は、機能性食品および抗がん活性を持つ薬用植物として、地中海地域およびアーユルヴェーダ医学において何世紀にもわたって使用されてきました。(878) この植物は直立した灰色の常緑低木で、長い塊根、短い茎、卵形の葉柄のある葉、緑がかった腋生花と両性花があります。葉、根、茎、花には薬効があり、葉と根の抽出物から29種類の一般的な代謝物が得られます。(878) 薬理作用において重要な役割を果たす活性物質は、ウィタノリドとアルカロイドです。(879)

前臨床試験では、この植物がミトコンドリア機能とアポトーシスを調節し、サイトカイン (IL-6やTNF- α など)、一酸化窒素、活性酸素種などの炎症マーカーを阻害することで炎症を軽減する能力が実証されています。アシュワガンダは、がん細胞のアポトーシス誘導に重要な役割を果たし、細胞増殖を阻害し、細胞の遊走を抑制します。(879-881) 膠芽腫細胞では、アシュワガンダは細胞周期の停止とアポトーシスを誘発します。(882) ヒト頭頸部細胞株では、アシュワガンダは用量依存的な増殖抑制活性を示し、これはカスパーゼ依存性アポトーシスによるものです。(883) ミトコンドリア膜電位の喪失、チトクロームCの放出、およびカスパーゼ-9の活性化は、アシュワガンダがミトコンドリア媒介アポトーシスの活性化につながることを示唆しています。

ウィドらは、アシュワガンダのがん細胞殺傷作用がp53、アポトーシス、インスリン/IGFシグナル伝達経路によって媒介され、活性酸素種 (ROS) シグナル伝達と関連していること、また、がん細胞の選択的殺傷が酸化ストレスの誘導によって媒介されることを実証しました。(884) 大腸細胞株の増殖と移動に対するアシュワガンダの抗がん作用は、STAT3の転写活性の低下によるものであることが示されています。(885) さらに、Notch1およびNotch/AKT/mTORシグナル伝達は、結腸細胞株においてアシュワガンダによって阻害されます。(160) 実験的大腸腺腫症モデルでは、アシュワガンダは腫瘍およびポリープの発生と進行を59%減少させました。(261)

アシュワガンダには強力な抗炎症作用があり、腫瘍微小環境 (TME) に大きな影響を与え、血管新生と転移を抑制する可能性が高いと考えられます。ヒト皮膚角化細胞細胞株であるHaCaTを用いた研究では、アシュワガンダの根から抽出した水溶液が、炎症性サイトカイン (IL-8、IL-6、腫瘍壊死因子 (TNF- α)、IL-1 β 、IL-12など) の発現を減少させ、抗炎症性サイトカインの発現を増加させることで、NF- κ BおよびMAPK (マイトジェン活性化プロテインキナーゼ) 経路を阻害することが明らかになりました。(886)

Jawarnehらは、in vivoおよびin vitroモデルにおいて、アシュワガンダ抽出物と断続的絶食の併用がシスプラチンと併用できる可能性のある効果的な乳がん治療法であることを実証しました。(881) この併用療法は、アポトーシス誘導によるがん細胞の増殖を減少させることが分かっています。また、シスプラチンによる肝臓および腎臓の毒性も減少させます。

臨床研究

がんの分野では、アシュワガンダはほぼ実験モデルのみで研究されており、臨床効果に関する臨床データは限られています。Biswellらは、乳がん患者100人を対象に、アシュワガンダと化学療法の併用群と化学療法単独群に分けて、非盲検前向き非ランダム比較試験を実施しました。(422) 研究グループの患者には、化学療法の全期間を通じて、アシュワガンダ(*Withania somnifera*)の根の抽出物を2gを8時間ごとに投与しました。治療グループの患者は、疲労が大幅に軽減され、生活の質スコアが向上しました。研究グループと対照グループの全病期の患者における24ヶ月の全生存率は、それぞれ72%と56%でした。しかし、この結果は有意なものではありませんでした。

ストレス軽減と睡眠のセクションで説明したように、アシュワガンダは安全で効果的なアダプトゲン（訳注14）であることが証明されています。RCTでは、ストレス軽減、認知力と気分の改善、睡眠の質の向上に著しい効果があることが示されています。(405-407) 12件のRCTのメタ解析では、アシュワガンダの補給がプラセボと比較して、不安（ $p=0.005$ ）とストレスレベル（ $p=0.005$ ）を有意に減少させることが示されました。(410) アシュワガンダががん患者の転帰を改善するという証明はなされていませんが、ストレス軽減、睡眠、生活の質への効果があるため、がん患者への推奨療法としてこのハーブを追加しました。

（訳注14）アダプトゲン（Adaptogens）とは、ストレスに対する適応力を高める働きが期待される天然ハーブや生薬の総称

アシュワガンダが有効である可能性があるがんの種類

アシュワガンダは、乳がん、大腸がん、肺がん、前立腺がん、多形性膠芽腫、黒色腫、血液がんなどのがんに有効である可能性があります。(878, 879) アシュワガンダは単独で、または他の化学療法剤と併用してがんの治療に使用することができます。

15. イトラコナゾール（イトリゾール）

イトラコナゾールは、1980年代に開発された一般的な抗真菌薬であり、ラノステロール14 α -デメチラーゼを阻害することでエルゴステロールの合成を減少させ、真菌の細胞膜を破壊します。イトラコナゾールの抗真菌効果は、その抗がん活性とは関連性がないと考えられています。抗がん活性は、P-糖タンパク質による化学療法耐性を逆転させること、がん細胞におけるヘッジホッグ、mTOR（mechanistic target of rapamycin）、WNT/ β -カテニンなどのシグナル伝達経路を調節すること、血管新生およびリンパ管新生を阻害すること、およびがん間質細胞の相互作用を妨害することによって媒介されているようです。(887)

抗がん作用の経路と作用機序

イトラコナゾールの抗がん作用は、おそらく耐性タンパクであるP-糖タンパク質の阻害、腫瘍微小環境（TME）への干渉、および腫瘍形成に関連する他のシグナル伝達経路の媒介を伴うものと考えられます。(887-889) イトラコナゾールは、異常に活性化されたヘッ

ジホッグおよびWNT／カテニンシグナル伝達経路を遮断することで、がん細胞の増殖と拡散を防ぎます。(887, 888, 890-892) また、イトラコナゾールは血管新生を阻害し、内皮細胞の増殖を抑制し、細胞周期停止とオートファゴサイトーシスを誘発します。(888, 889, 892-897) イトラコナゾールは、PI3K／AKT／mTOR／S6Kシグナル伝達経路におけるタンパク質のリン酸化を阻害することで、がんの進行を遅らせます。これにより、がん細胞の成長と増殖が阻害されます。(888, 892, 898) さらに、PDGF／PI3K／AKT／mTOR経路を阻害することで、イトラコナゾールは血管新生を劇的に減少させました。(888, 899)

イトラコナゾールは、コレステロールの輸送と密接に関連するリソソームタンパク質であるNPC1のステロール感知ドメインに結合し、その結果、細胞増殖と血管新生が完全に阻害されます。また、イトラコナゾールは、ミトコンドリアタンパク質である電圧依存性アニオンチャンネル1 (VDAC1) を直接標的とし、AMP活性化プロテインキナーゼ経路とmTOR活性を調節します。(887, 888, 898, 900)

ヒト上皮増殖因子受容体2型 (HER2) として知られる受容体型チロシンキナーゼは、HERファミリーの一員です。(901) 細胞の生存、増殖、接着、移動、分化、および死に関するHERシグナル伝達経路は、ホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) ／AKTシグナル伝達、プロテインキナーゼC (PKC) 、およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路の活性化です。(901) イトラコナゾールは、HER2／AKTシグナル伝達経路を阻害することで、がん細胞の増殖を抑制します。食道がん細胞では、下流のリボソームタンパク質S6のリン酸化、上流の受容体チロシンキナーゼHER2の転写発現、および上流のPI3Kのリン酸化を減少させます。(901)

イトラコナゾールは活性酸素経路を活性化し、それが引き金となってカスパーゼおよびPAPRタンパク質の下流が活性化され、アポトーシスが引き起こされます。(892) これは、アポトーシス促進タンパク質とアポトーシス抑制タンパク質の比率を制御することで実現されます。(892) イトラコナゾールはまた細胞死受容体の経路も刺激します。プロモーターカスパーゼ-8の活性化を促進し、さらにカスパーゼ-3の活性化を促進することで、最終的にアポトーシスを引き起こします。(892)

腫瘍の増殖は血管新生に依存しており、これは腫瘍自体からの成長因子の分泌によって促進されます。イトラコナゾールは、in vivoでは血管内皮増殖因子／塩基性線維芽細胞成長因子依存性の血管新生を阻害し、in vitroでは内皮細胞周期の進行をG1期で抑制します。(895, 898) イトラコナゾールは血管内皮増殖因子 (VEGF) のVEGF受容体2 (VEGFR2) への結合能を劇的に低下させ、VEGFR2およびVEGFR2の直接的な下流基質であるホスホリパーゼC1の活性化を阻害します。(895, 898)

臨床試験

イトラコナゾールの前臨床試験または臨床試験データでは、単剤または併用療法による抗がん作用の可能性が示唆されています。(888-891、893、894、896、897、899、902-908) フェーズII臨床試験によると、イトラコナゾールと従来の化学療法（ペメトレキセド）を併用した肺癌患者では、無増悪生存期間および全生存期間が大幅に延長しました。この良好な結果は、イトラコナゾールの血管新生阻害作用によるものであることが示唆されています。(888)

レトロスペクティブ研究により、卵巣明細胞がん、トリプルネガティブ乳がん、膵がん、胆道がんなどの難治性悪性腫瘍に対するイトラコナゾール治療の生存期間延長効果が、過去の報告と比較して裏付けられました。(907-910)

膵臓がんでは、化学療法中に病状が進行した患者に対して、化学療法と併用したイトラコナゾール治療が行われました。(907) 合計38人の患者が、ドセタキセル（35mg/m²）、ゲムシタビン（1,000mg/m²）、カルボプラチン（4mg/分/mL）と併用したイトラコナゾール（400mg）の投与を受け、その後、全生存期間の中央値 完全奏効が1例、部分奏効が13例認められ、奏効率は37%でした。

転移性去勢抵抗性前立腺がんを対象としたランダム化第II相臨床試験では、化学療法歴のない患者46人が登録され、そのうち29人が高用量（600mg/日）のイトラコナゾール治療を受け、17人が低用量（200mg/日）のイトラコナゾール治療を受けました。

(893) 24週時点での前立腺特異抗原無増悪生存率（PFS）は、高用量群で48.0%、低用量群で11.8%であり、PFS期間中央値はそれぞれ35.9週、11.9週でした。

コホート研究によると、イトラコナゾールは非小細胞肺癌（NSCLC）患者において、濃度依存的な早期の抗血管作用、抗代謝作用、抗がん作用を示します。(902)

イトラコナゾールが有益である可能性があるがんの種類

イトラコナゾールは、前立腺がん、膵臓がん、肺癌、血管腫、乳がん、急性骨髄性白血病、基底細胞がん、髄芽腫、胆道がん、肝細胞がん、食道がん、胃がん。(887, 888, 890-892, 894, 897, 901, 904, 905, 907)

投与量および注意事項

イトラコナゾールを1日100mgの用量で投与することが推奨されます。ただし、この用量では肝毒性があるため、肝機能検査を綿密にモニタリングする必要があります。イトラコナゾールはFDA承認を受けた従来の抗真菌薬であり、安全性の記録も優れています。しかし、いくつかの研究により、イトラコナゾールにはいくつかの禁忌があることが示唆されています。特に、リツキシマブ、シメチジン、スタチン系薬剤などの他の抗がん剤と相互作用があります。(911, 912)

16. ヤドリギ

ヨーロッパヤマユリ (*Viscum album* L.) は、樹木に半寄生する常緑植物で、特にヨーロッパ大陸ではがん患者の治療に長い伝統があります。がん患者の多くは、がんや治療に関連する症状を軽減し、生活の質を向上させるために、補助的なヤドリギ抽出物を使用しています。(913) ヤドリギ抽出物は、ヨーロッパヤドリギの水溶性全植物抽出物であり、腫瘍学の適応症を持つ注射薬として製造・販売されています。ヤドリギ抽出物は通常、週に2〜3回、皮下投与されます。また、統合腫瘍医による静脈内投与も可能です。

抗がん作用の経路と作用機序

ヤドリギ抽出物は、がんのモデルにおいて、多数の抗腫瘍、アポトーシス誘導、抗増殖、免疫調節作用を媒介します。ヤドリギには、レクチン、フラボノイド、ビストキシン、オリゴ糖および多糖類、アルカロイド、膜脂質、その他の物質を含む生物活性分子が含まれています。(914) ヤドリギの正確な薬理作用は完全に解明されていませんが、レクチンに焦点を当てた生物学的研究は増加しています。レクチンはナチュラルキラー細胞傷害活性や活性化リンパ球の数を増加させるなど、多くの免疫学的活性を媒介します。また、抗酸化システムを増加させ、ヤドリギは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、インターロイキン5、インターフェロンガンマの産生を刺激します。(915, 916) ヤドリギ抽出物の細胞毒性効果は、タンパク質合成の阻害、細胞周期の阻害、およびアポトーシス誘発の結果であると報告されています。(917, 918) Ben-Aryeは、ヤドリギがシスプラチンに感受性のある卵巢細胞および抵抗性のある卵巢細胞において顕著な抗がん作用を示し、両方の細胞株において化学感受性を高めることを実証しました。(919) また、ヤドリギには血管新生を阻害する特性があることも示唆されています。

臨床研究

がん患者におけるヤドリギの役割については、30件以上のRCTを含む50件以上の前向き研究で評価されています。2008年に発表されたコクランレビューには21件の研究が含まれており、QOL、パフォーマンス指数、症状尺度、および化学療法の副作用の軽減の観点で有益性が示されています。(920) 2010年にはKienleとKieneが、がん患者のQOLに対するヤドリギ抽出物の効果を評価した系統的レビューの結果を報告しました。(921) この研究には26件のRCTと10件の非RCTが含まれました。研究の半数では、化学療法、放射線療法、または手術と併用したヤドリギが調査されました。このレビューに含まれた研究のほぼすべてが、ヤドリギがQOLを改善したと報告しています。2020年に発表された更新メタ解析において、LoefとWalachは、ヤドリギ抽出物による治療群と対照群のQOLの全体的な標準化平均差のプール値は、SMD 0.61 (95%CI 0.41–0.81 ; $p < 0.00001$) であったと報告しています。(914) 著者らは、がん患者の生存に対するヤドリギの効果を評価する追加のメタ解析を実施しました。(922) RCTでは、生存に対するヤドリギの効果の推定値はHR 0.81 ; 95%CI 0.69–0.95 ; $p = 0.01$ でした。12件のRCTを対象としたメタ解析では、ヤドリギががん関連疲労を軽減することが示されました (SMD -0.48 ; 95%CI -0.82 ~ -0.14 ; $p = 0.006$) 。(923) 進行がん患者を対象とした、ヤドリギ抽出液の静脈内投与による第I相試験では、QOLの指標が改善し、病勢コントロール率 (完全／

部分奏効および病勢安定の割合)は23.8%でした。(924) 要点をまとめると、ヤドリギはQOLの改善、化学療法の忍容性の向上、腫瘍制御および生存期間の延長に対する潜在的な有益性を発揮するために、統合腫瘍医によって使用されています。

ヤドリギが有益である可能性があるがんの種類

ヤドリギは、ほとんどのがん患者のQOLを改善します。ヤドリギは、乳がん、膀胱がん、婦人科系がん（子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん）、大腸がん、胃がん、膵臓がん、神経膠腫、頭頸部がん、肺がん、黒色腫、骨肉腫で使用されています。

投与量および注意事項

ヤドリギ療法の限界は、非経口投与（皮下または静脈内）であるため、統合腫瘍医の監督下で、個別化治療プロトコルの一部として使用されることです。(925)

17. シメチジン（タガメット）

抗がん作用の経路と作用機序

潰瘍や胃食道逆流症の治療に一般的に使用されているシメチジンには、がん細胞に対する抗増殖作用、免疫調節作用、抗細胞接着作用、抗血管新生作用という4つの異なる抗腫瘍効果が実証されています。(466)

抗増殖作用：肥満細胞の主要メディエーターであるヒスタミンとその受容体（HR1-HR4）は、いくつかの悪性腫瘍で増加しており、がんの生存、転移、およびTMEへの抑制性細胞の動員に関連しています。肥満細胞とそのメディエーターは、以前から腫瘍の進行および転移と関連付けられてきました。(926)

ヒスタミンを生成する酵素であるL-ヒスチジン脱炭酸酵素（HDC）は、in vitroおよびin vivoの両方で、さまざまなタイプの腫瘍で発現しています。腫瘍はまた、隣接細胞および／または自己分泌様式でヒスタミンを大量に分泌する能力も有しています。ヒスタミンは、炎症や免疫作用など、幅広い作用を持っています。これらの生理作用は、4つのヒスタミン受容体（そのうちH2とH4はがん細胞の増殖、浸潤、血管新生に関与している）によって媒介されます。シメチジンはH2受容体を遮断することで、がん細胞の増殖を抑制します。(466, 927-929) さらに、シメチジンはカスパーゼ-3のレベルを上昇させてがん細胞のアポトーシスを誘導し、ビタミンCと併用することで相乗効果が得られます。(927)

免疫調節作用：シメチジンは、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) を殺傷し、Tregを減少させ、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）を増加させることが実証されています。ヒスタミンは、がんにおける免疫抑制性の腫瘍微小環境（TME）と関連しており、これには、CD4+CD25+制御性T細胞（Treg）活性の増加、樹状細胞（DC）抗原提示活性の減少、NK細胞活性の減少、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) 活性の増加が含まれます。(466,

930, 931)。骨髓由来免疫抑制細胞(MDSC) はH1～H3受容体を発現しており、H1 (H1RA (ヒスタミンH1受容体拮抗薬) のセチリジンを使用) またはH2 (シメチジンを使用) を遮断することで、これらの細胞の免疫抑制作用を逆転させることができるという *in vitro* および *in vivo* のエビデンスがあります。(466, 931) シメチジンは、心肺バイパス手術を受ける患者において、シメチジン非投与のコントロールと比較してNK活性を増加させます。(466, 932)

さらに、結腸直腸がんおよび胃がん患者において、シメチジンを術前術後に投与すると、ヒスタミン誘発性のリンパ球増殖抑制が逆転し、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の数が増加することが実証されています。(471, 472) これらの研究では、腫瘍浸潤リンパ球の増加は予後の改善と関連しており、乳がん、卵巣がん、脳腫瘍、頭頸部がんなど、いくつかの他のがん種においても重要であると考えられています。(466)

主に単球およびマクロファージによって産生されるヘテロ二量体サイトカインであるインターロイキン-12は、Th1細胞の成長、増殖、活性を促進するため、細胞性免疫の重要な誘導因子です。(466) インターロイキン-12の過剰産生は、自己免疫疾患の病因に関与している可能性があります。ヒスタミンがH2受容体に結合すると、IL-12の抑制とIL-10産生の増強につながり、Th1/Th2バランスがTh2優位の免疫反応へとシフトします。シメチジンがヒト末梢血単核細胞においてこの効果を妨げることを示す研究結果が報告されています。(466, 933-935)

抗細胞接着作用：シメチジンは、がん細胞のH2RA (ヒスタミンH2受容体拮抗薬) 活性に影響を与えることなく、がん細胞が内皮細胞に接着する能力を阻害することが実証されています。(466)

抗血管新生作用：血管新生は腫瘍の発生と進行を加速させます。(927) マウスおよびラットの膀胱がんモデルによるエビデンスから、シメチジンの血管新生阻害効果は、H2R (ヒスタミンH2受容体) /cAMP/PKA経路を介した血小板由来内皮増殖因子 (PDEC GF) および血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現低下と関連している可能性が示唆されました。(466, 471, 927, 936, 937) TNF- α は腫瘍微小環境 (TME) 内でさまざまな役割を果たしており、いくつかの方法で腫瘍の増殖を促進します。シメチジンはTNF- α を抑制することで抗血管新生作用を発揮します。(927)

臨床試験

がん患者におけるシメチジンの臨床的有益性に関するデータは限られています。ほとんどの研究は、結腸直腸手術を受ける患者の術後に行われています。(466) 結腸直腸がんの根治的外科切除の補助療法としてシメチジンを投与した5件の研究 (n=421) を対象としたコクランのメタ解析では、全生存期間の統計的に有意な改善 (HR 0.53; 95% CI 0.32-0.87) が示されました。(467) 2件の小規模な黒色腫患者シリーズにおいて、シメチジンとインターフェロンの併用は、完全退縮から部分退縮、および長期の病勢安定まで

の臨床反応と関連していました。(938, 939) デンマークからの報告では、経口シメチジン400mgを1日2回、2年間投与した胃癌患者の全生存期間を評価しました。この二重盲検試験では、181人の患者が手術直後にシメチジンまたはプラセボに無作為に割り付けられました。シメチジン群の生存期間中央値は450日、プラセボ群は316日 ($p=0.02$) でした。(940) 相対生存率 (シメチジン/プラセボ) は1年で45%/28%でした。

シメチジンが有益である可能性があるがんの種類

結腸直腸がん (466, 471, 935, 941-943)、黒色腫 (466, 944)、胃癌 (466, 471, 472, 928, 942) の患者には有益であると思われる一方で、この薬は、膵臓がん (466, 945)、卵巣がん (466, 946)、前立腺がん (466)、カポジ肉腫 (466)、唾液腺腫瘍 (466, 9) 腎細胞がん (466, 944, 948, 949)、乳がん (466, 927, 950)、神経膠芽腫 (466, 951)、膀胱がん (466, 937) の患者にも多少の有益性をもたらす可能性があります。シメチジンの主な役割は、転移を減らすための術前プロトコルの一環である可能性があります。

投与量および注意事項

ほとんどの研究では、1日2回400mgの標準用量が使用されました。シメチジンは副作用がほとんどなく、最も頻繁にみられるのは女性化乳房です。しかし、シメチジンはCYP450代謝酵素を阻害することで、重篤な薬物相互作用を引き起こす可能性があり、シメチジンを処方する前に薬物相互作用を評価する必要があります。シメチジンは、イトラコナゾールおよびメトホルミンと併用すべきではありません。また、シメチジンは、腎機能および肝機能が低下している患者には慎重に使用すべきです。

第8章：第二段階の転用医薬品 - 弱い推奨

18. バルプロ酸（デパケン、セレニカ）

バルプロ酸（VPA）は広域スペクトル抗けいれん薬であり、全般性および焦点性発作の治療に単独または併用で使用されます。バルプロ酸は、全般性強直間代性発作を伴う特発性全般性てんかんに対して最も効果的な抗けいれん薬であると考えられています。(952) バルプロ酸（VPA）は、躁状態の治療および片頭痛予防薬としても一般的に使用されています。1882年にバートンがオトギリソウから初めて合成しました。(953) VPAは短鎖分枝脂肪酸であり、経口または静脈内投与されます。(954) VPAはヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害を介してエピジェネティックな調節作用を発揮することが報告されており、さまざまな悪性腫瘍の治療に有用であることが分かっています。(954)

エピジェネティクスとは、DNA配列に変化がなくても表現型に変化が起こることを指します。シトシン残基のDNAメチル化とリジン残基のアセチル化は、クロマチン（訳注15）修飾を制御する2つの主要なエピジェネティックなメカニズムです。(955) ヒストンタンパク質は、DNAの巻き付き構造を形成する4つのコアサブユニットからなる8量体で構成されています。コアの4量体から突き出たヒストンの尾部は、翻訳後修飾としてリジン残基にアセチル化が起こります。このアセチル化によりヒストンの尾部に負電荷が付与され、DNAとの強い静電相互作用が妨げられるため、クロマチンの開いた構造が維持され、遺伝子の転写が円滑に行われるようになります。リジン残基のアセチル化レベルは、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）とヒストンデアセチルトランスフェラーゼ（HDAC）という2つの酵素のバランスによって制御されています。(955) HDAC酵素は、悪性形質転換細胞で発現が上昇し、コアヒストンの低アセチル化を引き起こします。その結果、クロマチンの凝縮が解除され、転写の際に転写機構が遺伝子と接触することができなくなります。(955) HDACの過剰発現は、重要ながん抑制遺伝子の不活性化とそれに続く異常な細胞代謝と関連しています。HDACは腫瘍の進行に関与するタンパク質を制御できるため、一部のHDACの存在または過剰発現は、がん患者の生存率の低下と関連しています。(954) がんゲノムアトラス（TCGA）プロジェクトでは、重要なエピジェネティック制御因子における頻繁な変異が示され、がんにおける遺伝的およびエピジェネティック事象の関連性が強調されました。

（訳注15）クロマチンとは、真核生物の細胞核にあるDNAとタンパク質（ヒストン）の複合体

HDAC阻害剤はHDAC酵素の亜鉛触媒部位に結合し、その活性を阻害し、ヒストンアミノ酸残基のアセチル化レベルを回復させます。(955) ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)は、4つの異なるクラスに分類される18種類ある哺乳類酵素です。(955) クラスIは、HDAC1、2、3、8から構成され、これらは核内に存在し、すべての組織に存在します。バルプロ酸（VPA）はクラスIヒストン脱アセチル化酵素阻害剤です。(956) 低コストで副作用が少なく、血液脳関門を通過しやすいことから、VPAはさまざまな種類のがんに対する有望な薬剤候補となっています。

抗がん作用の経路と作用機序

バルプロ酸（VPA）は、サイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害因子の活性化を介した細胞周期停止の誘導、アポ2受容体または腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導受容体によるアポトーシスの誘導、ヤヌスキナーゼ／シグナル伝達および転写活性因子、ホスホイノシチド3-キナーゼ／AKT、およびNF- κ Bシグナル伝達経路の阻害、ならびに腫瘍免疫監視の強化など、複数の経路を調節することにより抗腫瘍活性を示します。(954)

VPAは、前立腺がん細胞のin vitroにおける細胞増殖を減少させ、また、抗血管新生効果を示唆する遺伝子発現にも影響を与えます。(957) Xiaらは、ヒト前立腺がん細胞において、VPAがAKT／mTOR経路を抑制することでオートファジーを誘導することを明らかにしました。(958) VPAはトリプルネガティブ乳がん（TNBC）細胞の増殖を阻害し、G0／G1期停止を介してアポトーシス細胞死を誘発しました。(959) Liらは、VPAがピルビン酸キナーゼM2アイソザイムを介したワールブルグ効果を抑制することで乳がん細胞の増殖を抑制することを実証しました。Shanらは、VPA が用量および時間依存的に卵巣がん細胞の増殖を抑制することを明らかにしました。(961) さらに、VPA は化学療法剤の抗がん作用を増強しました。また、卵巣がんモデルにおいて、血管内皮増殖因子（VEGF）およびマトリックスメタロプロテアーゼ-9（MMP-9）が減少することも、この著者らによって示されました。Zhaoらは、VPAがHIF-1 α ／VEGFシグナルを介して子宮頸がん細胞の血管新生能を阻害することを実証しました。(962) Machadoらは、VPAがヒト肝細胞がん細胞の増殖を in vitro および in vivo で阻害することを実証しました。(963) Greenblatt らは、VPA がNotch1シグナルを活性化し、甲状腺髄様がん細胞でアポトーシスを誘導することを実証しました。(964)

Samiらは、VPAが子宮頸がんの増殖をin vitroおよびin vivoの両方で阻害することを実証しました。(965) さらに、これらの著者らは、VPAが直接的な抗血管新生効果を有することを実証しました。神経膠腫細胞株において、VPAはSMAD4の発現レベルを変化させることによって上皮間葉転換（EMT）プロセスを阻害し、それによって神経膠腫の浸潤および転移を潜在的に阻害しました。(966)

メトホルミン（MET）とバルプロ酸（VPA）はともに抗がん剤として有望ですが、抗がん作用に必要な用量では、両者とも毒性に関連する限界があります。しかし、両者とも細胞周期停止を誘導し、抗増殖作用とアポトーシス誘導作用を有しているにもかかわらず、METとVPAは異なる分子生物学的経路を介して作用します。(967) Tranらは、METとVPAを併用すると、前立腺がん細胞株の増殖がin vitroで相乗的に低下し、正常な前立腺上皮細胞への副作用は最小限に抑えられることを報告しています。(968) 同研究グループは異種移植モデルにおいて、METとVPAの併用は、いずれかの薬剤を単独で用いた場合よりも抗腫瘍効果が高いことを示しました。(967) さらに、VPAによって誘導されたH3アセチル化の増加は、腎臓がん細胞株におけるMTOR阻害剤に対する耐性の出現を防ぐことも示されています。(969)

臨床研究

バルプロ酸（VPA）は単剤療法としてのがん患者への適用では効果は限定的であるため、抗がん剤としてのVPAの役割を示唆するエビデンスの大半は、他の薬剤との併用で観察された効果に基づいています。(955) これには、他のエピジェネティック修飾因子との併用療法、細胞毒性化学療法剤との併用、免疫修飾因子との併用、および他の転用薬（メトホルミン（MET））との併用が含まれます。非小細胞肺癌（NSCLC）患者では、HDAC阻害剤によって誘発されたエピジェネティックな変化により、以前に使用された化学療法剤に対する感受性が回復することが実証されています。(970)

転移性乳がん患者を対象とした第II相試験において、VPAと5-FU、エピルビシン、シクロホスファミドの併用療法は、患者の64%に目的とする反応をもたらしました。(971) VPAとドキソルビシンの相乗効果は、切除不能でプラチナ製剤抵抗性の中皮腫患者を対象とした第II相試験でも観察されました。(972) 転移性黒色腫を対象とした第I/II相試験では、トポイソメラーゼII阻害薬との併用で、VPAの使用により患者の47%で病状が安定化しました。(973) 進行子宮頸がん患者を対象としたランダム化第III相プラセボ対照試験では、シスプラチンにヒドラジンとVPAを追加投与することにより、無増悪生存期間（PFS）が有意に延長しました。(974)

5件の観察研究のメタ解析により、VPAの追加により膠芽腫患者の生存期間が延長することが示されました（HR 0.56；95%CI 0.44–0.71）。(975) 同様に、Wangらは、VPAを投与された神経膠腫患者は予後が良好で、再発率が低いことを明らかにしました。(976)

Drottらは、第I相臨床試験において、VPAをリツキシマブ、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、オンコビン、およびプレドニゾン（R-CHOP）と併用したところ、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者において良好な結果と許容できる安全性レベルが示されたと報告しています。(977) VPAは、低リスクの骨髄異形成症候群（MDS）において臨床的に有用です。(978, 979) 高リスクの骨髄異形成症候群（MDS）および急性骨髄性白血病（AML）患者に対しては、VPAを化学療法または脱メチル化薬と併用することがあります。(978, 980-982)

投与量および注意事項

バルプロ酸（VPA）の生体利用率は経口投与後80%以上であり、最高血中濃度は2時間以内に観察されます。(954) ヒトの体内におけるVPAの代謝には、グルクロン酸化、 β 酸化、チトクロームP450（CYP）媒介酸化経路など、いくつかの経路が関与しています。VPAは肝臓でグルクロン酸抱合と β および ω 酸化により広範囲に代謝され、複数の代謝物が生成されますが、そのうちのいくつかは生物学的活性を有しています。VPAの半減期は個人差があり、9～18時間と大きく異なります。

抗てんかん薬として、一般的な使用におけるバルプロ酸の適切な用量は、最初は15mg/kgで、徐々に増量して治療用量にします。必要に応じて、1週間ごとに5～10mg/kg/日ずつ増量します。初期投与後1～2週間後に血清レベルを測定すべきですが、投与開始または用量調整後3～4日後に測定することも可能です。一部の患者には、25～30mg/kg/日の投与が必要となる場合があります。(954) バルプロ酸は分割投与(分2/分3)とし、食事とともに投与するのが最善です。がん患者における長期使用では、1日あたり20～30mg/kgの投与が推奨されており、てんかん治療における推奨値の範囲内、すなわち50～100mcg/mL (346～875μmol/L) の血清濃度を達成するように用量を調節することができます。(972, 974) 短期間(数日間)の使用では、周期的化学療法と併用する場合、初期用量として35mg/kg/日を投与し、その後のサイクルでは漸増投与を行い、最大用量は50mg/kg/日を超えないことが推奨されています。(971, 977, 980, 983) VPAの最も一般的な副作用には、吐き気、嘔吐、脱毛、あざがしやすい、振戦などがあります。VPAは血小板減少症やその他の凝固障害を引き起こす可能性があり、また、甲状腺刺激ホルモン(TSH)値が軽度から中程度に上昇する潜在性甲状腺機能低下症との関連も指摘されています。VPAの使用に関連する可逆性パーキンソン症状および認知機能低下の症候群については、多くの症例報告や症例研究で報告されています。(984)

バルプロ酸(VPA)には肝毒性に関する**警告表示(ブラックボックス)**があります。重篤な肝不全および致死的な肝不全の症例が、通常は治療開始後6ヶ月以内に発生しています。(985, 986) 急性のバルプロ酸摂取は、用量依存性で可逆的な肝毒性を引き起こすことがあり、これはアミノトランスフェラーゼ(AST(GOT), ALT(GPT))の軽度の増加として現れます。(987-989) また、VPAの慢性投与は、患者の最大44%において軽度のアミノトランスフェラーゼ(AST(GOT), ALT(GPT))上昇と関連しています。(988) 薬剤の中止により、通常、これらの肝機能異常は完全に解消します。非致死性および致死性の肝不全の発生率は、単剤療法と比較して、バルプロ酸が他の薬物(最も多いのは抗てんかん薬またはベンゾジアゼピン)と併用投与される場合の方が高いようです。(989) したがって、治療開始後6ヶ月間は特に肝機能検査を行うことが推奨されます。急性VPA中毒の患者の大半は、軽度から中程度の嗜眠状態を経験し、その後問題なく回復します。(987) 中枢神経系(CNS)の機能障害は、中毒症状として最もよく見られるもので、軽度の眠気から昏睡、致死的な脳浮腫まで、重症度はさまざまです。(989) 生命を脅かす肺炎も報告されています。(990)

バルプロ酸(VPA)は数多くの薬物、特に神経精神薬と相互作用を起こすため、すべての患者において薬物相互作用の有無を確認する必要があります。VPAをメラトニンと併用すると、めまい、眠気、混乱、集中困難などの副作用が増大する可能性があります。メラトニンを除いて、VPAと「第一段階の転用医薬品：強い推奨」との間に薬物相互作用はありません。ラミシール(ラモトリギン)の併用は禁忌です。VPAとアセトアミノフェンを併用すると、メトヘモグロビン血症のリスクや重症度が高まる可能性があります。VPAとアセタゾラミドを併用すると、中枢神経抑制のリスクや重症度が高まる可能性があります。

バルプロ酸とジフェンヒドラミンを併用すると、めまい、眠気、混乱、集中困難などの副作用が高まる可能性があります。

要点をまとめると、前臨床研究により、VPAが複数の経路を介してさまざまな種類のがん細胞を抑制することが実証されています。このデータは、VPAを化学療法剤と併用する臨床研究によって裏付けられています。薬物モニタリングの必要性和多数の薬物相互作用があるため、VPAは、当初の治療法に反応が乏しかった患者が転用薬（特にメトホルミン）を投与されている場合に考慮すべきです。

19. 低用量ナルトレキソン（LDN）

ナルトレキソンは、オピオイド受容体の拮抗薬であり、オピオイド刺激を阻害します。モルヒネやヘロインの娯楽的使用によって引き起こされる多幸感を防止するため、ナルトレキソンは数十年にわたってオピオイド中毒の治療薬として使用されてきました。ナルトレキソンによるオピオイド中毒の治療を受けている患者の一部が、ナルトレキソンを減量した際に、二次的な大きな利益を得たことが報告されています。この患者グループは慢性炎症および自己免疫疾患を患っており、ナルトレキソン低用量の使用中に改善が見られたと報告しています。また、低用量ナルトレキソン（LDN）の使用後にがんが治癒したという症例が最近報告されています。（991）注目すべきことに、LDNへの反応に関するこれらの事例報告の多くは、単剤または通常は他の薬剤との併用で投与された際に報告されています。

抗がん作用の経路と作用機序

1980年代に実施されたin vivo研究では、臨床的に通常用いられる10mg/kgの用量で投与されたマウスではオピオイド受容体の継続的な占有が誘発され、腫瘍の増殖が促進されたことから、ナルトレキシソンの全体的な効果を決定する上で用量が重要であることが強調されました。（992）しかし、用量を1mg/kgまたは0.1mg/kgに減量すると、受容体の遮断は不完全となりました。そのため、結合部位は外因性アヘンおよび内因性エンドルフィンに利用可能となり、それらの抗腫瘍作用が活性化されました。投与量に加えて、ナルトレキシソンの投与スケジュールも非常に重要であり、LDNを間欠的に投与することで、最大の抗腫瘍反応が得られました。

LDNは、3つのメカニズムを介してがんの進行に影響を及ぼす可能性があります。すなわち、(a)LDNが結合する受容体の拮抗作用、これにはIL-6抑制につながるToll様受容体7-9が含まれます。(b)患者の免疫機能の調節。(c)がん細胞制御に関与するシグナル伝達経路の直接的な阻害、これにはアポトーシス促進経路の準備段階が含まれます。（991）

LDNは強力な抗炎症作用を有し、免疫系のさまざまな要素を調節し、改善するようです。免疫系の個々の構成要素のモデルを用いたin vitroの研究では、ナルトレキソンが免疫細胞の細胞内シグナル伝達およびそれに続くサイトカイン産生を変化させることが報告され

ています。(991) LDNを投与した患者では、G-CSF、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- α 、TNF- β などの、体液性および細胞媒介性の炎症を促進するサイトカインの全身レベルが、8週間後に有意に減少しました。(993) ナルトレキソンは、Toll様受容体(TLR)と拮抗することで末梢血単核細胞によるサイトカイン産生を阻害し、免疫反応を混乱させる可能性があります。(994) さらに具体的には、Liuらは利用可能な炎症性受容体の一部をスクリーニングし、ナルトレキソンが免疫細胞上のTLR-9を完全にブロックし、TLR-7およびTLR-8にもいくらか作用することを確認しました。(991) また、LDNは樹状細胞(DC)の培養後に成熟マーカーの発現が増加することが研究で示されているように、抗原提示細胞の成熟を促進することで獲得免疫応答を改善すると考えられています。(995)

ナルトレキソンを低用量で投与すると、細胞シグナル伝達を妨げることで腫瘍の増殖を抑制することができます。 μ -オピオイド受容体(MOR)は非小細胞肺癌を含むいくつかの種類のがんで発現が増加します。MORはがんの進行の重要な調節因子です。in vitroモデルでは、MORの過剰発現によりAKTおよびmTORの活性化、細胞増殖、腫瘍増殖および転移が増加しました。(996) Liuらは、LDNの抗がん作用の一部がpERKおよびPI3-Kシグナル伝達への変化と関連していることを示しました。(997) Tripoldらは、オピオイドに曝露した乳がん細胞では、移動能が亢進し、STAT3が強く活性化されることを明らかにしました。この作用は、オピオイド受容体拮抗薬によって効率的に阻害されました。(998) さらに、オピオイド治療により E-カドヘリンの発現が低下し、上皮間葉転換マーカーの発現が増加しました。

LDNは、細胞死を制御するアポトーシス促進性およびアポトーシス抑制性タンパク質のバランスを変化させます。具体的には、in vitroおよびin vivoモデルにおいて、LDNへの短期間曝露により、アポトーシス促進タンパク質BAXおよびBADがどのようにして増強されるかが示されています。(991, 999) LDNはオピオイド成長因子受容体(OGFR)拮抗薬として作用し、OGF-OGFR経路はヒトのがん細胞や組織に存在する抑制性の生物学的経路であり、LDNによる治療の標的となります。(1000) Maらは、in vitroモデルにおいて、LDNがM1様マクロファージのレベルを増加させ、BAX/BCL-2/カスパーゼ-3/PARP情報伝達経路を活性化してアポトーシスを誘導することにより、腫瘍のサイズを縮小することを実証しました。(999)

臨床研究

がん患者におけるLDNの有益性は、いくつかの症例報告と小規模な症例シリーズに限られています。症例報告では、肺腺がん、腺様嚢胞性舌がん(ビタミンD3との併用)、腎細胞がん(α リポ酸(ALA)との併用)、B細胞リンパ腫(ALAとの併用)。(1001-1006) Lissoniらは、IL-2とLDNによる治療を受けた腎細胞がん患者9人のうち、4人に部分寛解、1人に安定した病状が見られたと報告しています。(1007) しかし、重要なのは、これらの患者はIL-2単独では病状が進行していたということです。

LDNが有益である可能性があるがんの種類

膀胱、乳腺、肝臓、肺、リンパ節、結腸、直腸の原発性がん患者に有望な結果を示しています。(1000)

投与量および注意事項

1日2mgから4.5mgの投与が推奨されています。2mg/日から始め、4.5mg/日まで増量します。LDNの抗炎症作用が逆説的に減少するため、4.5mgを超えて増量すべきではありません。さらに、がん患者の疼痛管理に従来のオピオイドの用量を使用すると、腫瘍形成経路が活性化される可能性があります。(998)

20. ドキシサイクリン（ビブラマイシン）

抗がん作用の経路と作用機序

ドキシサイクリンとミノサイクリンは、より強力に活性が高く安定した半合成テトラサイクリン系抗生物質として医療に導入されました。一般的に、ミノサイクリンとドキシサイクリンによる副作用の発生率は非常に低いです。さらに、抗炎症作用、抗酸化作用、神経保護作用、免疫調節作用、抗がん作用など、抗生物質以外の多くの特性も示しています。(1008, 1009) 最近発表された研究および分析では、ミノサイクリンとドキシサイクリンを抗黒色腫薬として再利用することが検討されています。(1010, 1011)

ドキシサイクリンおよびミノサイクリンの抗がん作用の機序には、STAT3のリン酸化の減少、NF- κ B活性化の防止、腫瘍壊死因子 (TNF) - α 発現の抑制、マトリックスメタロプロテアーゼの阻害が関与しています。(1009, 1012) ミノサイクリンおよびドキシサイクリンには抗黒色腫作用があることが証明されています。(1010, 1011) これらの薬剤は細胞増殖を抑制し、細胞生存率を低下させ、アポトーシスを誘導しました。Rokらは、無色素性黒色腫細胞においても同様の所見を明らかにしています。(1008) この研究では、治療により細胞周期プロファイルに変化が生じ、細胞内の還元型チオールおよびミトコンドリア膜電位のレベルが低下しました。さらに、ミノサイクリンとドキシサイクリンに黒色腫細胞をさらすと、チトクロームCの放出が誘発され、カスパーゼのイニシエーターおよびエフェクターが活性化されました。この研究では、これらの抗がん作用を媒介する上で、ドキシサイクリンはミノサイクリンよりも強力な薬剤でした。

ドキシサイクリンは、メタロプロテアーゼの活性を阻害します。メタロプロテアーゼは、細胞外マトリックスの分解に関与しており、これにより個々のがん細胞が遊離し、全身に新たな転移がんを発生させることが可能になります。テトラサイクリン類のメタロプロテアーゼに対する強力な阻害効果を考慮すると、その抗がん作用の可能性は、黒色腫、肺がん、乳がん、前立腺がんなど、さまざまながんで研究されています。(1013) セレコキシブと併用すると、ミノサイクリンはヌードマウス（無毛マウス）における乳がんの骨転移を阻害し、がん細胞死を増加させ、MMP-9および血管内皮増殖因子 (VEGF) の腫瘍発現を減少させました。(1014) ミノサイクリンは、マウス腎臓腺がんのin vitro浸潤および実験的肺転移を阻害することが示されています。さらに、これらの薬剤は非メタロプロテ

アーゼ依存性の機序により、in vitroで血管新生を阻害することが実証されています。(1015)

WeilerらはミノサイクリンがTNF- α によって誘発されるがん細胞と乳腺上皮細胞の融合を阻害することを証明しました。(1012) これは限局性転移がんの拡散において重要な役割を果たしている可能性があります。ミノサイクリンは、肝細胞がんの治療においてシスプラチンと相乗的に作用することが実証されています。(1016) ミノサイクリンの抗増殖性および抗転移性は、腎臓がん、(1017) 乳がん、(1014) 悪性グリオーマなど、他のさまざまな種類のがんにおいても実証されています。(1018)

臨床研究

数多くの実験モデルがあるにもかかわらず、がん患者におけるこれらの薬剤の臨床的有用性を調査した報告は発表されていません。

ドキシサイクリンが有益である可能性があるがんの種類

臨床データは存在しませんが、ドキシサイクリンは以下の種類のがんに臨床的有効性がある可能性があります：黒色腫、腎臓がん、乳がん、前立腺がん、悪性神経膠腫。

投与量および注意事項

ドキシサイクリンの標準的な用量は1日100～150mgです。がん患者に対する治療期間は研究されていないため、2週間を超えない期間が推奨されます。重篤な副作用はまれであり、最も一般的な副作用は頭痛と吐き気です。抗生物質が微生物叢に及ぼす影響を考慮すると、ドキシサイクリンの長期投与は避けるべきです。

21.スピロノラクトン（アルダクトンA）

抗がん作用の経路と作用機序

スピロノラクトンのがん治療における主な作用機序は、DNA損傷応答の調節であると考えられています。スピロノラクトンは、免疫保護、浸潤、転移活性化、および細胞死抵抗性の特徴に影響を与えます。(1019) スピロノラクトンは、DNA損傷修復の阻害を通じて、がん発生の一因である遺伝子不安定性にも影響を与えます。(1019) スピロノラクトンは、がん細胞をプラチナ系抗がん剤に対してより感受性のある状態にすることができます。(888)

DNA損傷の最も深刻なものは、2本鎖切断（DSB）と呼ばれます。DSBは相同組換え（HDR）または非相同末端結合（NHEJ）経路によって修復されます。(1020) 多くの悪性腫瘍では、HDR経路に変異または異常な発現が見られ、スピロノラクトンはHDR活性を低下させ、がん細胞の生存能力を制限します。さらに、スピロノラクトンはRad51の凝集巢の形成を抑制し、がん細胞をPARP阻害剤や架橋剤などのDNAを損傷する物質に対してより感受性のあるものにします。(1020)

スピロノラクトンは最近、DNAヌクレオチド除去修復（NER）阻害剤であることが発見されました。(1021) 転写開始とDNAヌクレオチド除去修復（NER）の両方に不可欠な転写因子II-H（TFIIH）として知られる多量体複合体には、酵素色素性乾皮症B群（XPB）が含まれています。スピロノラクトンは、TFIIH複合体（酵素色素性乾皮症B群（XPB））タンパク質の酵素分解を誘導することで、がん細胞がDNA損傷を修復するのを防ぐことができます。(888, 1021-1024)

DNA修復プロセスにおけるXPBとTFIIHの重要な役割を考慮すると、スピロノラクトンによるXPBの損失が突然変異を引き起こす可能性があります。(1024) しかし、スピロノラクトンの発がん率を低下させる作用への悪影響は、がん幹細胞(CSC)の死滅を増加させ、免疫識別を促進する能力によってある程度相殺される可能性があります。(1022, 1024)

さらに、スピロノラクトンは、サーチュイン2（SIRT2）を介した転写共役型ヌクレオチド除去修復を阻害することによって、肺がんにおけるシスプラチン誘発性DNA架橋を阻害することができます。(888)

結腸がん患者では、腫瘍の転移とNKG2D受容体（NKG2DL）の発現欠如が予後の不良と関連しています。(1025) スピロノラクトンは、ATM-Chk2を介したチェックポイント経路を活性化することで、さまざまな結腸がん細胞株においてNKG2DLの発現を増強させ、ナチュラルキラー細胞による腫瘍の除去を促進します。(1025) また、転移抑制遺伝子であるTIMP2およびTIMP3の発現を活性化することで、がん細胞の浸潤性を低下させます。(1025)

ヘプシジンは肝臓で産生される調節ホルモンであり、体内の鉄の必要量に合わせて鉄の流れを調節します。がん細胞は鉄を異常に多く必要とするため、鉄を封鎖する薬剤でがん細胞を飢餓状態にすると、腫瘍の増殖が阻止されます。(1026) ヘプシジンの発現は主に、骨形成因子（BMP）によって最も効果的に刺激されます。(1026) がん細胞の転移侵襲戦略の一環として、いくつかのBMPによるヘプシジン過剰発現が関与しているようです。(1026) BMPシグナル伝達が阻害されると、がん細胞のリンパ管および動脈血への拡散能力が低下します。(1026) スピロノラクトンはヘプシジン発現を阻害し、転移を防止します。(1027)

スピロノラクトンは、酸化ストレス、細胞死、炎症を軽減します。スピロノラクトンを多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）のマウスに投与すると、脂肪組織における炎症バイオマーカーであるNF- κ B、TNF、IL-6などが劇的に減少します。(1028)

スピロノラクトンは、がん細胞およびがん幹細胞（CSC）をゲムシタビンやオシメルチニブなどの抗がん剤に対して化学療法増感剤として作用し、がん細胞以外の細胞に安全な用量で抗アポトーシスタンパク質であるサバイビンの発現を抑制します。(1029)

臨床研究

スピロノラクトンはプロゲステロン誘導体であり、アンドロゲン受容体およびプロゲステロン受容体の両方に対して二次的な親和性を有していることから、スピロノラクトンは前立腺がんの治療に臨床的価値があるのではないかと考えられていました。(1019) 臨床研究において、スピロノラクトンは前立腺がんの発生率を劇的に減少させました。(1030-1032) 当初、スピロノラクトンは1970年代に睾丸摘出手術を受けた前立腺がん患者のテストステロン値をさらに低下させることが報告され、これらの患者に対する補助療法として有用であることが示唆されました。(1019) さらに最近では、スピロノラクトン療法後に前立腺がんの既往歴のある患者の前立腺特異抗原が正常化したことを報告したフランスの症例報告が発表されました。(1019)

新たに心不全と診断された18,562人の男性を対象に、スピロノラクトンへの曝露が前立腺がんの発生率を有意に減少させることが研究者らによって発見されました(95%CI 0.31-0.98; $P=0.043$)。(1030) さらに、スピロノラクトンは、Bommareddyらによるメタ解析で前立腺がん発生率の低さに関連していることが証明されています。(1032) スピロノラクトンは、英国の74,272人の参加者によるスコアマッチングコホート分析では、前立腺がんの発生率が有意に減少しました(HR 0.69; 95%CI 0.60-0.80; $P=0.001$)。(1031)

スピロノラクトンは親油性薬であるため、血液脳関門を通過することができます。(1022,1033) スピロノラクトンが、アポトーシスの活性化に依存する機序をとおして、U87-MG 神経膠腫がん細胞に対しても細胞毒性効果を持つことが示されています。(1022)

スピロノラクトンが有益である可能性があるがんの種類

スピロノラクトンは、前立腺がんの治療に加え、肺がん(888)、結腸がん(1025)、浸潤性膀胱がん(1034)、神経膠芽腫(1022)、乳がん(1035)の治療にも役立つ可能性があります。

投与量および注意事項

がんの治療におけるスピロノラクトンの最適投与量は不明ですが、50～100mg/日の投与が推奨されています。高用量を使用する場合やカリウム排泄を妨げる他の薬剤を併用する場合は、特にカリウム値を監視する必要があります。スピロノラクトンの使用により膀胱がん、乳がん、卵巣がんの発生率が高まるのではないかと懸念がありました。しかし、これまでのところ、メタ解析の結果では、スピロノラクトンの使用はがんのリスク増加とは有意な関連性はなく、むしろ前立腺がんのリスク低下と関連していることが示されています。(1032)

22.レスベラトロール

レスベラトロール (3,40,5-トリヒドロキシ-トランス-スチルベン) は、ピーナッツ、ブドウ、ベリー類など、多くの植物種に天然に存在する非フラボノイド系ポリフェノールです。(550) プテロスチルベンは、レスベラトロールの天然類似体です。

臨床前試験、臨床試験、疫学調査を含む多くの研究により、野菜や果物に多く含まれるポリフェノールを食事から摂取することで、がんを含むさまざまな疾患の進行を予防できる可能性があることが示されています。(550) レスベラトロールやその他のフラボノイド (ケルセチン、ウコン) には、数多くの抗がん作用があります。

抗がん作用の経路と作用機序

レスベラトロールはまた、様々な前臨床動物モデルにおいて、顕著な抗がん作用を有することが報告されています。(550) レスベラトロールは、細胞の増殖・分裂、炎症、アポトーシス、転移、血管新生を制御する多様なシグナル伝達経路に影響を与えることで、がんの発生・促進から進行まで、さまざまながんステージに影響を与えます。レスベラトロールは、骨髄性およびリンパ性の血液がん細胞、乳がん、皮膚がん、子宮頸がん、卵巣がん、胃がん、前立腺がん、大腸がん、肝臓がん、膵臓がん、甲状腺がんなど、さまざまなヒトがん細胞に対して *in vitro* で細胞毒性作用を示すことが示されています。(550, 1036-1038)

in vitro で行われた研究により、レスベラトロールがアポトーシスを誘導することで抗増殖活性を発揮することが発見されました。レスベラトロールはサイクリンおよびサイクリン依存性キナーゼ (CDK) のバランスを変化させ、G0/G1期における細胞周期を阻害します。(1039) レスベラトロールは p53依存性経路を活性化させます。(1040) レスベラトロールによるBCL-2ファミリーの抗アポトーシスタンパク質の阻害、およびBAD、BAK、BAXなどのアポトーシス促進タンパク質の活性化は、カスパーゼの活性化とチトクロームCの放出の作用機序であることも示されています。(1041) また、レスベラトロールは、PI3K/AKT/mTOR経路を阻害し、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ経路 (MAPK) を調節し、NF- κ Bの活性化を阻害することでアポトーシスを誘導することも示されています。(550) レスベラトロールはまた、シグナル伝達および転写因子3 (STAT3) の阻害を引き起こし、これはレスベラトロールの細胞死促進および抗増殖の可能性をさらに高めます。(1042) さらに、レスベラトロールはがん幹細胞(CSC)を阻害する可能性があります。(1043)

フラボノイドは抗酸化物質として、炎症性メディエーターの制御に重要な調節酵素や転写因子を阻害します。さらに、DNAと相互作用しゲノムの安定性を高めることで、細胞の酸化ストレスを調節します。(771) レスベラトロールはまた、核因子E2関連因子2 (Nrf2) の活性化を通じて、抗酸化酵素およびフェーズ2解毒酵素 (訳注16) の活性と発現を増強します。

(訳注16) フェーズ2解毒酵素には、グルタチオン転移酵素 (GST(GOT)) などが含まれます。フェーズ1酵素とフェーズ2酵素は、肝臓で生体異物 (外来の有機化合物) の除去に協調して働いて

います。フェーズI酵素は酸化などによって脂溶性生体異物を親水性の物質に変え、フェーズ2酵素は活性化された発ガン物質を無毒化して体外へ排出します。

前臨床研究では、炎症に関連するがんの進行に対するフラボノイドの有効性が実証されています。(771) がん細胞における炎症と血管新生の関連性により、実験モデルではフラボノイドが血管新生と腫瘍の転移を減少させることが示されています。レスベラトロールは、MMP（主にMMP-9）の発現と、血管内皮増殖因子（VEGF）、EGFR、FGF-2などの血管新生マーカーの発現を抑制することで、転移の拡大を抑制する可能性が示唆されています。(550, 1044)。ルテオリンは、HIF-1 α /VEGFシグナル伝達と血管新生を標的とする強力な能力を示しました。(551)

レスベラトロールはがん細胞の多剤耐性を逆転させる可能性があることが報告されており、臨床で使用されている薬剤と併用すると、標準的な化学療法剤に対するがん細胞の感受性を高めることができます。(550) さらに、レスベラトロールは緑茶カテキン(GTC)と併用すると、がんに対して相乗的な作用を示す可能性が高いです。

レスベラトロール類似体の中で最も有望視されているのはプテロスチルベンで、前立腺がんのマウスモデルにおいて、腫瘍の成長、進行、局所浸潤、自然発生転移を著しく抑制することが確認されています。(1045) 研究により、プテロスチルベンが、肺がん、胃がん、前立腺がん、大腸がん、乳がん、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病など、さまざまな種類のがん細胞に対して、増殖抑制効果とアポトーシス促進効果があることが研究により確認されています。(1046-1048)

臨床研究

レスベラトロールは優れた抗がん作用を示していますが、そのほとんどの研究は細胞培養や前臨床モデルで実施されたものです。さらに、レスベラトロールの低い生物学的利用能は、その効果をヒトに適用する上で重大な問題です。(550) プテロスチルベンが望ましい製剤である可能性があります。

レスベラトロールが有益である可能性があるがんの種類

レスベラトロールは、乳がん、前立腺がん、大腸がん、肝細胞がん、膵臓がん、肺がん、卵巣がんの患者において、抗がん作用を示す可能性が高いと考えられます。(550)

投与量および注意事項

レスベラトロールの生物学的利用能を高めるために、さまざまな食品と一緒に摂取したり、追加の植物化学物質であるピペリンと併用したり、プロドラッグアプローチ、微粉化粉末、またはナノテクノロジー製剤を使用したりするなど、さまざまなアプローチが考案されています。(550) レスベラトロールの投与量は1日2回500mgが推奨されています。日本産のイタドリの根から抽出したトランスレスベラトロールを含むバイオ強化製剤は、生体利用率を向上させているようです。

23. ウィートグラス（大麦若葉）

小麦若葉（ウィートグラス）には、幅広い健康効果があると言われています。小麦若葉は、一般的な小麦植物（*Triticum aestivum*）の若葉です。その成分には、クロロフィル、フラボノイド、ビタミンC、ビタミンEが含まれています。小麦若葉は、その化学組成の70%を占めるクロロフィルを豊富に含むことから、「緑の血」とも呼ばれています。

(1049) さらに、ヘモグロビンと構造が似ています。また、ウィートグラスには、活性酸素を過酸化水素と酸素分子に変換する可能性を持つ抗酸化酵素、スーパーオキシドジスムターゼとチトクローム酸化酵素が含まれています。ウィートグラスの形態には、新鮮なジュース、冷凍ジュース、錠剤、粉末などがあり、その組成は製造工程やウィートグラスの生育条件によって異なります。主に発酵小麦胚芽抽出物を用いたin vitroでの研究室での研究では、抗がん作用の可能性が示され、その作用機序としてアポトーシスが考えられることが確認されています。(1050) がん患者におけるウィートグラスの役割に関する臨床データは限られています。

大腸がん患者を対象とした研究では、抗がん治療に小麦胚芽抽出物を6ヶ月間補給したところ、介入群では転移性疾患の再発率と死亡率が低下したことが報告されています。(1051) この非盲検コホート試験では、抗がん治療にウィートグラスを追加した場合と、抗がん治療のみの場合を比較しました。66人の患者が6ヶ月以上にわたってウィートグラスを摂取し、104人の患者が対照群となりました。最終分析の結果、ウィートグラス群では進行に関連する事象が有意に少ないことが明らかになりました。新たな再発：3.0%対17.3%、 $P=0.01$ ；新たな転移：7.6対23.1%、 $P=0.01$ ；死亡：12.1対31.7%、 $P=0.01$ 。生存分析では、無進行生存（ $P=0.0184$ ）および全生存（ $P=0.0278$ ）に関して、小麦若葉摂取群で有意な改善が認められました。Avisarらは、ステージII-IIIの結腸直腸がん患者100名を対象とした管理下での前向き試験で、化学療法に加えてウィートグラスジュースを毎日摂取した場合の、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12などの免疫パラメータおよび白血球数（WBC）への影響を調査しました。(1052) この研究では、抗炎症性サイトカインであるIL-10の濃度はウィートグラス群で有意に高く、白血球数の減少幅は有意に低くなりました。IL-10のレベルが高く、化学療法中の白血球減少の程度が緩和されたことは、標準治療にサプリメントとしてウィートグラスを追加した場合の免疫パラメータに対するウィートグラスの有益な効果の予備的エビデンスとなる可能性があります。補助化学療法を受けている乳がん患者を対象とした研究では、ウィートグラスは好中球減少による発熱および好中球減少による感染症の減少と関連していました。(1053)

24. カプトプリル（カプトリル）

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は、降圧剤として広く使用されており、抗がん作用があることが示唆されています。(1054) ACEの産生物であるアンジオテンシンIIには、発がん性と細胞増殖促進性があるため、ACE阻害薬には抗がん活性がある可能性が示

唆されます。(1055) カプトプリルは、前立腺がんのリスクを低減し、おそらくは他のがんのリスクも低減すると思われる点で、ACE阻害薬の中でも特殊です。(1056) リウらは、他のACE阻害薬であるリシノプリル（ロンゲス）が非転移性膵管腺がん患者の生存期間中央値を19.3ヶ月から36.3ヶ月に延長することを実証しました。(1057)

血管新生と腫瘍増殖の抑制におけるACE阻害剤の有効性は、主にアンジオテンシンIIタイプI受容体（AGTR1）の過剰発現によるものとされています。実際、AGTR1の過剰発現は、肝臓、乳腺、腎臓、膵臓、膀胱、前立腺、卵巣、子宮頸部、喉頭、頭頸部、および扁平上皮細胞がんにおいて広く研究されています。(1055) がんでは、アンジオテンシンIIがAGTR1を活性化し、その結果、細胞外シグナル関連キナーゼ/プロテインキナーゼB経路が活性化され、血管内皮増殖因子（VEGF）産生が増加します。その結果、ACE阻害薬によるAGTR1の阻害は、VEGFだけでなく血管新生と腫瘍増殖も減少させることが理論的に推測されています。(1055) カプトプリルは血管新生の阻害剤であり、新生血管の形成を阻害することが証明されており、したがって転移を減少させる役割を果たす可能性があります。(741)

非常に腫瘍形成性の高いヒト肺細胞LNM35を異種移植したマウスモデルにカプトプリルを投与したところ、腫瘍の成長（58%、 $P<0.01$ ）およびリンパ節転移（50%、 $P=0.088$ ）が有意に減少しました。(1054) この研究では、カプトプリルはアポトーシスを誘導することでLNM35細胞の生存率を抑制しました。WNT/ β -カテニン経路は腫瘍形成において重要な役割を果たしています。WNTシグナルはレニン・アンジオテンシン系（RAS）の複数の遺伝子を調節し、WNTの阻害はさまざまなメカニズムを介してがんの転帰を改善します。カプトプリルはWNT標的遺伝子であるc-MycおよびサイクリンD1の有意な抑制を誘導します。(1058) さらに、カプトプリルの抗がん作用として知られているものには、細胞の移動を促進するために細胞外マトリックスを選択的に分解するエンドペプチダーゼであるマトリックスメタロプロテアーゼ-2（MMP-2）の阻害作用があります。(1059) ラットの脳内神経膠肉腫モデルにおいて、カプトプリルはMMP-2タンパク質の発現減少によって神経膠肉腫細胞の移動を減少させました。(1059) カプトプリルによるMMP-2への作用は、ジスルフィラムや他の転用薬の追加によって増強される可能性があります。(1060) ラット肝硬変モデルにおいて、カプトプリルは肝線維症および肝細胞がんへの進行を予防しました。(1061) このモデルにおいて、カプトプリルは、上皮成長因子受容体（EGFR）シグナル伝達を含む、線維形成、炎症、および発がんを媒介する経路の発現を抑制しました。カプトプリルや他のACE阻害薬の抗がん作用を裏付けるin vivoおよびin vitroの研究は数多くあるものの、これらの薬剤の使用を裏付ける臨床研究は限られています。(1056, 1057)

25. クラリスロマイシン（クラリス）

クラリスロマイシン（CAM）は、生物学的利用能の高いマクロライド系抗生物質であり、2005年より世界中でジェネリック医薬品として入手可能となっています。前臨床および臨床データは、従来の治療法と併用することで、CAMがさまざまな腫瘍の治療に役

立つ可能性があることを示しています。CAMの抗腫瘍活性の作用機序には、炎症促進性サイトカインの長期減少と血管新生阻害が含まれます。

抗がん作用の経路と作用機序

CAM単独の治療により、Lewis肺がんの成長を大幅に遅らせ、マウスの腫瘍結節数を減少させることができました。(1063) 黒色腫モデルでは、CAMはがん細胞のアポトーシスを増加させ、転移を抑制することで、黒色腫腫瘍の大きさを減少させました。(1064) CAMはマウスのB細胞リンパ腫細胞株においてアポトーシスを誘導しました。(1065) がん細胞に対する直接的な効果に加え、CAMがマウスの腫瘍誘発性血管新生を阻害できるというエビデンスがあります。(1066) CAM治療は、結腸直腸がんマウス異種移植モデルにおいて腫瘍増殖を抑制し、全生存期間を延長します。

ビンデシンまたはシスプラチンの投与後にCAMを投与すると、ナチュラルキラー細胞活性およびCD8+T細胞の細胞傷害活性が増加し、化学療法の効果が大幅に高まります。(1063) 黒色腫腫瘍モデルにおいて、おそらくは血管新生阻害効果を介して、CAMはシクロホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシン、ビンデシンによる阻害効果を増強しました。(1068) Zhouらは、CAMがシスプラチンと相乗的に作用して、*in vitro*および*in vivo*で卵巣がんの増殖を阻害することを実証しました。(1069)

臨床研究

多発性骨髄腫（MM）およびウォルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（WM）の患者を対象に、CAMを他の薬剤と併用した多数の臨床試験が報告されています。(1062) 単剤療法としての有効性が低いことは対照的に、CAMとステロイドの併用療法では、サリドマイドまたはその類似薬を併用する場合としない場合の両方で、高い奏効率が得られました。(1062) Colemanらは、MMまたはWM患者に対してCAMとデキサメタゾンおよび低用量サリドマイドを併用したところ、奏効率は93%であったと報告しています。(1070) Niesvizkyらによると、CAMを追加することで、高い奏効率を維持しながらデキサメタゾンの用量を減らすことができます。(1071) Carellaらは、チロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブまたはニロチニブとの併用により、CAMが慢性骨髄性白血病患者の臨床結果を改善できると報告しています。(1072) CAMは、ヘリコバクター・ピロリ菌に関連する粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALTリンパ腫）の治療に最適な薬剤と考えられています。(1073, 1074)

MMおよびリンパ腫に加えて、固形腫瘍においてもCAMの抗がん活性を示すエビデンスがあります。進行性肺がん患者49人を対象とした無作為試験において、Mikasaらは、CAM（200mgを1日2回）による維持療法を受けた25人の患者の生存期間が、CAMを受けなかった患者（中央値256日）よりも有意に長い生存期間（中央値395日）が認められました。(1075)

要点をまとめると、CAMの抗腫瘍活性はがん細胞株およびマウスモデルで実証されています。臨床試験では、単独治療としても、CAMが非小細胞肺癌（NSCLC）およびリンパ腫において有効である可能性が確認されています。CAMは他の治療法との併用で、早

期の多発性骨髄腫およびウォルデンシュトレーム型マクログロブリン血症に有効であることが証明されています。(1062) がん患者の治療におけるCAMの役割を明らかにするには、特に固形腫瘍において、追加の臨床研究が必要です。

用量および注意事項

CAMは通常、錠剤または経口懸濁液として1日2回250mg投与されます。(1062) 重症感染症には1日2回500mgの投与が推奨されます。最も頻繁にみられ、一般的な副作用は、腹痛、下痢、吐き気、嘔吐、味覚異常です。その他の一般的な副作用として、不眠症や発疹が報告されています。心臓のQT間隔を延長させるリスクがあるため、QT延長症候群の既往歴のある患者、心臓不整脈のある患者、低カリウム血症の患者、QT延長症候群や心臓不整脈を引き起こす可能性のある薬剤を投与されている患者にはCAMを投与してはなりません。CAMは、多くの薬物の肝代謝に関与するチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) を阻害します。CYP3A4によって代謝されることが知られているスタチン系薬剤（ロバスタチンおよびシンバスタチン）とCAMの併用は禁忌です。

第9章：第三段階の転用医薬品 - データ不足

26. シクロオキシゲナーゼ阻害薬 - アスピリン (ASA) およびNSAID (ジクロフェナク)

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) には、化学構造によって決定される6つの主要なクラス、20種類以上の薬物が存在し、投与量、薬物相互作用、副作用が異なります。NSAIDの主な作用はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、それによってアラキドン酸からプロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサンへの変換を妨げることです。COX阻害はアスピリンと非サリチル酸系NSAIDの両方の作用機序の中心です。

COX酵素には2つの関連異性体が存在することが知られており、COX-1とCOX-2と呼ばれています。COX-1はほとんどの組織で発現しますが、その発現量は様々であり、正常な細胞プロセスを制御する「維持管理」酵素とされています。COX-2は高度に制御された酵素であり、脳、腎臓、骨に恒常的に発現します。炎症時にはその発現量が増加します。酵素阻害の程度は、NSAIDの種類によって異なります。特定のNSAIDがシクロオキシゲナーゼの異性体をどの程度阻害するかによって、その活性と毒性に影響が及びます。

NSAIDにはCOX阻害作用以外にも、好中球活性化の阻害、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現の阻害、NF- κ B(核因子カッパベータ)の活性化の阻害、ERK活性化の阻害など、さまざまな作用機序があります。アスピリン (ASA) やNSAIDの予防的投与については以前から関心が持たれてきましたが、現在では、このような薬剤が治療にも有効である可能性を示すエビデンスが次々と出てきています。

アスピリン (バファリン)

アスピリンはアセチルサリチル酸 (ASA) としても知られており、鎮痛、解熱、抗血小板作用など、幅広い薬理作用を示す非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) です。低用量 (通常75~81mg/日) では、不可逆的にシクロオキシゲナーゼ (COX) -1をアセチル化します。この作用により、血小板によるトロンボキサンA₂の生成が阻害され、抗血栓効果が得られます。中用量 (650mg~4g/日) はCOX-1とCOX-2を阻害し、プロスタグランジンの生成を妨げ、抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用を示します。高用量 (1日4~8g) は、リウマチ性疾患の抗炎症剤として有効ですが、耳鳴り、難聴、胃不耐性などの毒性により、アスピリンの高用量投与の有用性は限られています。ASA325mg/日の投与は、心血管および脳血管の保護という観点では、75mg/日の投与と少なくとも同等の効果があるようです。さらに、75~325mgの低用量範囲では安全性に違いがないようです。(1076) 白血球、内皮細胞、粘膜細胞、血管平滑筋細胞はCOX-2を発現しています。COX-2を選択的に標的とすることで、血管炎症部位におけるプロスタグランジン、特にプロスタサイクリンが抑制されます。がんにおいては、アスピリンが有益な効果をもたらす可能性のある作用機序は、がん細胞自体に対する直接的な抑制効果から、血小板とがん細胞の

相互作用の減少、または血管新生および成長因子、サイトカイン、ケモカインの血小板分泌の減少を含む抗血小板作用まで多岐にわたります。(1077) 炎症促進性および抗アポトーシス性の腫瘍微小環境 (TME) 内の悪性腫瘍は、COX-1およびCOX-2を異常に発現することが示されています。(1078, 1079) したがって、アスピリンはCOXを介した炎症や抗アポトーシスの抑制により抗腫瘍効果を発揮する可能性があります。(1080) この効果の程度は腫瘍のサブタイプによって異なる可能性が高いと思われます。例えば、卵巣がんにおけるCOX-1およびCOX-2の相対的発現は、がんの組織学的悪性度およびサブタイプによって異なることが示されています。(1079) さらに、炎症および増殖の減少につながるI κ Bキナーゼ β および細胞外シグナル調節キナーゼによるシグナル伝達の抑制など、COX非依存性の作用機序も示唆されています。(1081, 1082)

臨床研究

1991年に発表されたがん予防研究IIでは、662,424人の患者集団を対象にアスピリンを定期的に使用することで結腸がんによる死亡率が40%減少したことが示されました。(1083) その後、2003年に『New England Journal of Medicine』誌に発表された2件の臨床試験では、低用量アスピリン (81~325mg/日) が結腸直腸がんの二次予防に有効であることが明らかに示されました。(1084, 1085) これらの試験に続いて否定的な研究も発表されたため、問題はより複雑になっています。(1086, 1087) 2007年には米国予防サービス専門委員会 (UPSTF) が、あらゆるがんの予防を目的としたアスピリンの日常的使用を推奨しないという勧告を出しました。(1088)

UPSTFの勧告の直後、心臓血管疾患に対するアスピリンのプロスペクティブ試験の大規模メタ解析が発表され、アスピリンががんの発生率と死亡率の両方を低下させるという明確な効果が認められました。(217, 1089) 2016年、UPSTFは見解を覆し、50~69歳の成人は、1日あたり325mg以下の低用量アスピリンを予防的に使用することで、実際にがん予防効果を得られると発表しました。(1090) しかし、がんの既往歴のない患者における利益は小さく、重大な出血のリスクを上回るものではありませんでした。(1091)

これに続いて、2018年に発表されたARRIVE試験が行われました。ARRIVE試験では、平均年齢64歳の患者約13,000人が登録されました。ARRIVE試験の患者は、腸溶コーティングのアスピリン100mgまたはプラセボにランダムに割り付けられ、平均5年間追跡調査されました。がん発生率の差は有意ではありませんでしたが、プラセボが優勢でした。(548) 1か月後に発表されたASPREE試験は、ARRIVE試験よりも規模が大きく、がんリスクが高いと推定される高齢者集団を対象としており、19,114人の患者が100mgの腸溶アスピリン投与群とプラセボ群にランダムに割り付けられました。(1092, 1093) 驚くべきことに、アスピリンは全死因死亡率の増加と関連していました (HR 1.14; 95%CI, 1.01-1.29)。これは主に、がんによる死亡の増加 (HR 1.31; 95%CI, 1.10-1.56) によるものでした。

最新のUSPSTFガイドラインでは、アスピリンの使用は心血管疾患による死亡率または全死亡率の低下とは関連していませんでした。(1094) 結腸直腸がんに関する研究は非常にばらつきが大きいものの、RCT期間内に発生した事象に限ると、低用量アスピリンは追跡期間5～10年における結腸直腸がん発生率と統計的に有意な関連性は認められませんでした。以上をまとめると、結腸直腸がんの予防におけるアスピリンの役割は不明です。

アスピリンのがん予防における役割を支持する臨床的エビデンスは、リンチ症候群患者を対象としたCAPP2試験で示されたように、結腸直腸がんのリスクが高い人々において最も高いです。(549) しかし、他のいくつかの種類のがんにおいても、示唆に富むエビデンスがあります。低用量アスピリンを使用している慢性ウイルス性肝炎患者では、肝細胞がんの発生率が低いです。(1095) アスピリンの使用は、膵がんのリスク低下と関連している可能性があります。(1096, 1097) 追加の研究結果が得られるまでは、がん予防を目的としたアスピリンの使用は特定の高リスク患者に限定されます。

がん治療におけるアスピリン (ASA) の役割は、がん予防の場合と同様に矛盾したものとなっています。観察研究では、ASAの使用による生存率の改善が示される傾向にあります。この有益性は前向き研究では再現されていません。18種類のがんを対象とした70件の研究を含む観察研究において、Elwoodはアスピリンががんによる死亡を20%減少させる可能性があるとして報告しています (HR 0.79 ; 95%CI 0.73-0.84)。(1098) Wangらは、診断後の低用量アスピリン使用に関連するがん特異的死亡率の全体的なリスクを推定するために、65,768人の患者を対象とした13件の公表コホート研究を評価しました。(1099) 著者は、オッズ比 (OR) 0.84 (95%CI 0.75-0.93) でがん特異的死亡率が有意に減少したと報告しました。しかしながら、これらの知見は前向き臨床試験では再現されていません。(1100, 1101) ABC試験は、高リスクのHER2陰性乳がんに対する補助療法としてのアスピリンの第III相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験でした。この研究では、3,021人の患者がアスピリン300mgまたはプラセボを毎日5年間投与する群にランダムに割り付けられました。(1101) アスピリンとプラセボを比較した浸潤性疾患無再発生存期間のHRは1.27であり、事前に規定された無益性のハザード比(HR)を超え無益と判定されました。

A011502は、米国およびカナダで実施されたRCTで、高リスクの非転移性乳がん患者3020人が参加しました。(1102) 参加者は、アスピリン300mg (n=1510) またはプラセボ (n=1510) を1日1回5年間投与する群にランダムに割り付けられました。この研究は、無益性により最初の経過観察分析後に終了しました。死亡、浸潤性進行、新たな原発事象を含む、すべての浸潤性疾患無病生存事象は、アスピリン群で数値的に高かったものの、その差は統計的に有意ではありませんでした。全生存期間に差はありませんでした (HR 1.19 ; 95%CI 0.82-1.72)。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) (ジクロフェナク (ボルタレン))

ジクロフェナク（DCF）は、よく知られた非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であり、広く使用されています。腫瘍学の分野では、さまざまな作用が注目されています。(1103) 異なるNSAID間ではCOX-1/COX-2選択性にかなりのばらつきがあり、DCFは他の一般的に使用される薬剤とは異なる作用機序でCOX-2に結合するというエビデンスもあります。(1104) DCFはチバガイギー社により開発され、現在ではジェネリック医薬品として世界中で入手可能です。一般的な商品名には、ボルタレン、ボルタロール、カタフラム、カンビア、ジプソール、ゾルボレックスなどがあります。一部の国では、経口DCFの低用量製剤（通常は25mg錠）が市販されています。米国では、DCFは処方箋が必要で、25mg、50mg、75mg、100mgの徐放性錠剤が入手可能です。

COX-2およびプロスタグランジンE₂(PGE₂)の合成を強力に阻害するDCFは、免疫系、血管新生カスケード、化学および放射線感受性、腫瘍代謝にさまざまな影響を及ぼします。PGE₂はさまざまな種類のがん中存在し、腫瘍を促進する微小環境で認められる慢性炎症と関連しています。(1105)

抗がん作用の経路と作用機序

DCFの多様な抗がん作用を説明するために、複数の作用機序が想定されています。抗血管新生作用、免疫調節作用、アポトーシス促進作用、血小板機能改善作用、Myc（訳注17）およびブドウ糖代謝への影響、治療感受性向上作用などです。さらに、NSAIDはホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害とcGMPシグナル伝達の活性化に関連しており、これらはがん細胞のアポトーシスを誘導する能力と密接に関連しています。(1106)

（訳注17）Myc遺伝子は、がんを誘発する可能性がある遺伝子で、細胞周期の調節や細胞増殖、分化、アポトーシスなどのプロセスに関与しています。ヒトでは、c-Mycの他にL-Myc、N-Mycが知られています。

実験モデルでは、DCFは腫瘍の血管新生を減少させ、これはPGE₂合成の減少と関連していました。(1107) その機序のひとつとして、PGE₂が血管内皮増殖因子（VEGF）の産生を促進するということが考えられます。(1108) 実験モデルでは、DCFは血管内皮増殖因子（VEGF）および単球走化因子（MCP-1）の両方の発現を減少させました。

(1109) PGE₂は、多くの動物モデルにおいて、骨髄幹細胞を骨髄由来抑制細胞（MDSC）に分化させることが示されています。PGE₂の減少は、PGE₂-MDSC増殖の正のフィードバックループを断ち切ります。(1110) 自己腫瘍モデルにおいて、PGE₂合成の阻害は骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) によるARG1発現と活性酸素産生の低下をもたらし、それに続いて抗腫瘍T細胞機能の改善とがんの一次予防が起こることが示されています。(1111, 1112)

藤田とその同僚は、神経膠腫のマウスモデルにおいて、COX-2阻害がPGE₂産生を抑制し、腫瘍の進行を遅らせることを示しました。(1113) これは、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) の減少および細胞傷害性Tリンパ球の増加と関連していました。選択的および非選択的COX阻害剤の両方を使用して腫瘍誘発性PGE₂を減少させることで、Tregの数と活性を減少させることが示されています。(1114) DCFは、マウス膠芽腫モデルにおいて腫

瘍内へのTregの蓄積と活性化を減少させることができました。(1115) がんにおけるDCFの作用機序には、血管新生の調節と免疫抑制に加えて、アポトーシス促進作用があるといういくつかのエビデンスがあります。(1103, 1116) また、DCFがCOX阻害剤としての作用とは独立した腫瘍代謝への影響を持つというエビデンスもいくつかあります。Gottfriedらは、DCFが、in vitroおよびin vivoの黒色腫モデルにおける多数の白血病、前立腺がん、および黒色腫細胞株において、Myc遺伝子発現とブドウ糖代謝を低下させることを示しました。(1117)

WNT β -カテニン/TCFシグナル伝達経路の調節障害は、腫瘍の進行に寄与します。Sareddyらは、ジクロフェナクとセレコキシブがWNT β -カテニン/TCFシグナル伝達の活性化を抑制することで、神経膠芽腫細胞に対する潜在的な治療薬となることを証明しました。(1118) DCFは、従来の化学療法剤だけでなく、他の補助療法とも相乗的に作用する可能性が高いです。実際、Gerhoferは、脳腫瘍の幹細胞に対するメトホルミンとジクロフェナクの併用治療の相乗的な抗遊走および抗増殖効果を実証しました。(1119)

臨床試験

in vitroおよび in vivo試験で得られた幅広い結果とは対照的に、抗がん剤としてのDCFの使用に関する臨床データは比較的少ないです。Forgetらは、保存手術を受けた乳がん患者を対象に、術中にNSAID（DCFまたはケトロラク）を投与した群と投与しなかった群に分けてレトロスペクティブに解析を行いました。(468) ケトロラク（20mg～30mg）またはDCF（75mg）を術前に投与した患者は、NSAIDを投与しなかった患者と比較して、無病生存率（HR 0.57；95%CI 0.37–0.89；P=0.01）および全生存率（HR 0.35；95%CI 0.17–0.70；P=0.03）が改善しました。(469) しかし、この研究結果は、前向きRCTでは再現されませんでした。(470)

ジクロフェナクが有益である可能性があるがんの種類

限られたデータですが、ジクロフェナクは以下の腫瘍に有効である可能性があります。(1103) デスモイド腫瘍、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、神経芽細胞腫、骨肉腫、頭頸部がん、食道がん、乳がん、卵巣がん、非小細胞肺癌。

投与量および注意事項

1日75～100mgのジクロフェナクの投与が推奨されます。強力なCOX-2阻害剤であるDCFは、消化性潰瘍のリスクを高める可能性があります。そのため、消化性潰瘍の治療／予防に使用されるシメチジンとDCFを併用することが推奨されます。この薬物の併用は、おそらく相乗的な抗がん作用をもたらすでしょう。非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、心筋梗塞や脳卒中などの重篤な心血管系血栓性事象のリスクを高めることがあり、これらは致命的となる可能性があります。ジクロフェナクは冠動脈バイパス移植手術の状況下では禁忌とされています。冠動脈疾患が確認されている患者にはDCFを慎重に使用すべきですが、メタボリックシンドロームを管理する介入（中性脂肪／HDLコレステロール比を最適化する）により、このリスクを軽減できる可能性があります。

27. ニゲラサティバ

抗がん作用の経路と作用機序

ニゲラサティバの主要な生物活性物質であるチモキノン（TQ）は、抗炎症作用と抗がん作用を持ち、細胞増殖を抑制し、がん細胞死を増加させ、細胞の浸潤と転移を防ぎ、血管新生を阻害します。TQは、がん細胞増殖のシグナル伝達経路に関与するいくつかの上流チロシンキナーゼ（MAPK、AKT、mTOR、PIP3など）のリン酸化とそれに続く活性化を阻害します。(1120-1122)

TQの抗がん作用は主に、NF- κ B、ホスホイノシチド3キナーゼ（PI3K）／AKT、Notch、形質転換成長因子（TGF）- β 、c-Jun N末端キナーゼ（JNK）、およびp38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）シグナル伝達経路、細胞周期の制御、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-9の発現、ピルビン酸キナーゼアイソザイムM2型（PKM2）の活性化が関与しています。(1120, 1121, 1123-1127) さらに、TQは細胞保護酵素（グルタチオン S-トランスフェラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、酸化還元酵素など）を増加させ、発がん性代謝酵素（CYP1A2、CYP3A4など（訳注18））を抑制し、炎症促進性メディエーター（サイトカイン、ケモカイン、プロスタグランジンなど）の産生を減弱させることによって、TQはがん予防効果を発揮します。(1121, 1123, 1128)

（訳注18）薬物代謝酵素により代謝されて発がん作用を発揮するような物質は環境中には多数存在し、前変異原・発がん性物質と呼ばれる。

臨床研究

残念ながら、がん患者におけるニゲラ・サティバの効果を調査した臨床研究は発表されていません。

ニゲラ・サティバが有益である可能性があるがんの種類

in vitroおよびin vivoの実験結果から、ニゲラ・サティバは卵巣がん、骨髄性白血病およびその他の血液がん、子宮頸がん、大腸がん、肝臓がん、前立腺がん、乳がんなど、さまざまな悪性腫瘍に対する抗がん作用を持つ可能性が示唆されています。肝臓、(1128, 1137-1140) 前立腺、(1120, 1141) 乳腺、(1120, 1134, 1136) 腎臓、(1122, 1142) 膵臓、(1120, 1127, 1143) および肺のがん。(1120, 1134, 1144, 1145)

投与量および注意事項

患者には、種子（80mg/kgを1日1回）またはカプセル化オイル（400～500mgを1日2回）を摂取させることができます。妊娠中のニゲラサティバの安全性は確立されておらず、おそらく避けるべきです。

28. 霊芝（レイシ） およびその他の薬用キノコ

霊芝（レイシ）、G.ツガエ、ハナビラタケ、ヒラタケ、サイコシスオオイヌタケ、ムリルショウロ、コリオリス・ベルシカラー、シイタケ、カワラタケ、ヒラタケ、およびその他のキノコ類は、in vitro、in vivo、およびヒト悪性腫瘍において、抗がん作用と免疫調節作用を持つ潜在的な免疫療法薬を生み出しています。(1146)

最も研究が進んでいるのはG. lucidum（霊芝）です。霊芝マッシュルームの活性成分は、 β グルカン多糖類とトリテルペンです。(1147)

抗がん作用の経路と作用機序

アンソキノン、コルジセピン、ヒスポール、レクチン、クレスチン、多糖体、硫酸化多糖体、レンチナン、マイタケDフラクションは、キノコ類に含まれる主な抗がん化合物です。(1146) これらの化合物の治療効果には、がん細胞の増殖抑制、オートファジーおよび食欲の誘導、免疫反応の改善、アポトーシス促進因子の活性化とアポトーシス抑制遺伝子の不活性化によるアポトーシス細胞死の誘導が含まれます。(1148) カスパーゼ-3、-8、-9、AKT、p27、p53、BAX、BCL2、NF- κ B経路、およびmTORの発現は、これらの作用に大きく関与しています。(1148, 1150)

キノコ由来の生理活性物質は、免疫細胞の成熟、分化、増殖に影響を与えることで免疫系を刺激および／または調整し、それによってがん細胞の拡散と増殖を防ぎます。(1147) キノコに含まれる最も強力な抗がん作用と免疫調整作用を持つ化学物質は多糖類です。(1147) 病原体認識受容体に結合することで、キノコから生成される化学物質は免疫細胞を刺激し、がん細胞に対して細胞媒介性または直接細胞傷害性のいずれかを引き起こします。(1147, 1151, 1152) さらに、キノコ由来の化合物は、単球、マクロファージ、B細胞に作用して、がんに対する免疫監視機能を強化することで、自然免疫および獲得免疫を誘導します。(1146) キノコ化合物の摂取は、指向性細胞傷害性Tリンパ球（CTL）（訳注19）による抗腫瘍性サイトカインの分泌と免疫器官の活性化も促進し、それによってがん細胞を排除し、弱った免疫システムを強化します。(1147, 1153)

（訳注19）細胞傷害性Tリンパ球（CTL）は、リンパ球の一種で、ウイルス感染細胞やがん細胞、移植細胞などの異物となる細胞を認識して破壊する役割を担っています。以前はキラーT細胞とも呼ばれていましたが、現在はCTLと呼ばれることが多いです。

特定のシグナル伝達経路の単一分子を制御したり、PI3K／AKT、WNT／カテニン、MAPK経路など、同じまたは異なるシグナル伝達経路に多くの標的を持つことによって、キノコ化合物は抗がん作用を発揮します。研究により、PD-1／PD-L1とCTLA-4／CD80の相互作用に注目し、キノコ由来成分が単独または補助療法剤として多剤耐性（MDR）を回復させる効果があることが実証されています。(1147) さらに、薬用キノコのプレバイオティクス効果（腸内環境を整える効果）は腸内微生物叢の回復に役立つ可能性があります。(1147)

炎症性の新しいタイプのプログラム細胞死である「ピロトーシス」は、エグゼクティブタンパク質ガスダーミンが細胞膜に孔を空けることで定義され、これにより細胞が溶解し、内容物が放出されます。(1153, 1156) カスパーゼ-3を活性化し、さらにガスダーミンE (GSDME) タンパク質を切断して細胞膜に孔をあけることで、ガノデルマ・ルシダム抽出物 (GLE) は、乳がん細胞に多くの炎症性因子を放出する、いわゆる「ピロトーシス」を引き起こします。(1153) GLEは、接着、移動、侵入、定着、血管新生を含む腫瘍転移の多段階を阻害します。(1153)

臨床研究

結腸直腸腺腫患者を対象とした臨床試験において、水溶性霊芝抽出物 (1.5g/日、12ヵ月間投与) は、介入群において腺腫の数と全体的な大きさを対照群と比較して有意に減少させました。(1157) 5.4 g/日のG. lucidum (霊芝) は進行結腸直腸がん患者において免疫調節作用を有することが示されました。(1158) 霊芝多糖類製剤を摂取した進行がん患者ではナチュラルキラー細胞活性が増加しました。(1159) 文献レビューにおいて、Huberらは、薬用キノコが従来の抗がん療法中および療法後の生活の質を改善することを報告しています。(1160)

霊芝やその他の薬用キノコが有益である可能性があるがんの種類

注目すべきは、キノコ抽出物が乳がんに対して最も強い抗がん作用を持つことです。(1146, 1147, 1161) キノコには以下がんにも抗がん活性があるかもしれません：結腸直腸がん、(1146, 1147, 1149, 1160, 1161) 子宮頸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、(1146, 1160, 1161) 肺がん、(1146, 1160) 膠芽腫、(1161) 膀胱がん、(1146, 1161) 食道がん、(1161) 線維肉腫、(1161) 胃がん、(1146, 11 1161) 神経芽細胞腫、(1147, 1161) 白血病、(1146, 1161) 膀胱がん、(1146, 1161) 肝細胞がん、(1146, 1161) 腎臓がん、(1161) 食道がん、(1161) 胃がん、(1146, 1161) 黒色腫、(1147, 1161) 神経芽細胞腫、(1161) 口腔がん、(1161) 膵臓がん、(1161) 前立腺がん、(1146, 1161) 肉腫、(1161) および皮膚類表皮がん。(1161)

投与量および注意事項

毎日6～12gの霊芝エキスを摂取することが推奨されています。霊芝には抗血小板作用があるため、出血のリスクが高まる可能性があります。特に、抗凝固薬を併用している場合はそのリスクが高まります。

29. ジピリダモール (ペルサンチン)

抗がん作用の経路と作用機序

ジピリダモールは血管拡張薬および抗血栓薬です。主な作用として、ヌクレオシドの取り込み阻害とホスホジエステラーゼ阻害があり、細胞内cAMPのレベルを増加させます。ジピリダモールは非選択的ホスホジエステラーゼ5阻害薬です。(854) 複数の研究により、in vitroで、ジピリダモールがさまざまな化学療法剤の細胞毒性および抗腫瘍活性を

有意に増強することが示されています。(1163) さらに、血小板が転移形成に関与しているエビデンスがあり、血小板はがん細胞と相互作用して凝集塊を形成します。がん細胞と血小板の相互作用は、血小板の活性化と血小板の転移促進活性につながります。(1164) したがって、血小板凝集を阻害する薬剤は、腫瘍転移を予防できる可能性があります。(1165)

マウスのトリプルネガティブ乳がんモデルにおいて、ジピリダモールは原発腫瘍の増殖と転移形成を大幅に減少させました。(1163) この研究では、ジピリダモールの効果はWNT、ERK1/2-MAPK、NF- κ B経路によって制御されていました。さらに、ジピリダモールは原発腫瘍における腫瘍関連マクロファージ(TAM)と骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の浸潤を大幅に減少させました。分子シャペロンHSP90(訳注20)は、抗がん剤開発の有望なターゲットと考えられています。ジピリダモールは、HSP90およびホスホジエステラーゼへの結合によって媒介される細胞周期調節因子の抑制とアポトーシス細胞シグナル伝達の活性化により、ヒトがん細胞の成長と増殖を抑制します。(1166)

(訳注20) シャペロンとは、他のタンパク質分子が正しい折りたたみ(フォールディング)をして機能を獲得するのを助けるタンパク質の総称。

臨床試験

ジピリダモールは、細胞毒性薬剤と併用して、多数の小規模臨床試験で使用されてきました。(1167-1170) これらの試験におけるジピリダモールの有益性または有益性の欠如を確かめることは困難です。

30. 高用量ビタミンC点滴

がん治療における高用量ビタミンCの使用は、ノーベル賞受賞者ライナス・ポーリングの研究が主な要因となり、1970年代にまで遡ります。(1171) 1970年代初頭、キャメロンとポーリングは、アスコルビン酸が血清中の生理学的ヒアルロニダーゼ阻害因子の本来の産生を促進し、それによってがん細胞の拡散を防ぐことができるという論文を発表しました。(1172) 1976年、これらの著者らは、100人の末期がん患者を対象に、通常の治療の一環としてアスコルビン酸の補給(10gを10日間点滴静注し、その後10gを経口投与)を行い、1,000人の適合した対照群と比較した観察的ケースコントロール研究の結果を発表しました。(1173) この研究では、アスコルビン酸投与群の平均生存期間が4倍以上に延びたことが示されました。キャメロンとポーリングによるデータを受け、クレガンらは1979年に、進行がんおよび末期がん患者123人を対象に、ビタミンC(1日10gを経口投与)が症状の重症度と生存率に及ぼす影響を評価する無作為化二重盲検試験を実施しました。(1174) この研究では、ビタミンCの効果が認められず、アスコルビン酸投与群と対照群の生存時間に差は認められませんでした。同様に、進行大腸がん患者100人を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を行ったモータルらも、ビタミンC(10g経口投与)の有益性を証明できませんでした。(1175)

クレガンらとモータルらの研究により、当時のがん治療におけるビタミンCの使用は実質的に終了しました。しかし、これらの研究では経口ビタミンCが使用されていたため、キャメロンとポーリングの研究を再現したものではないことを理解しておく必要があります。その後、ビタミンCは約500mgの用量で飽和するビタミンCトランスポーターによって腸で吸収されることが明らかになりました。

2004年、パダヤッティらは、経口投与された1.25gのビタミンCが $180\mu\text{mol/l}$ のピーク濃度を生み出し、同じ用量を静脈注射した場合は約 $1,000\mu\text{mol/l}$ のピーク血漿濃度を生み出すことを実証しました。(1176) この研究では、ビタミンC 50gを静脈内投与したところ、血清中のビタミンC濃度は 12mmol/l に達しました。その後、ビタミンCのミリモル濃度のがん細胞に有毒であること、またそのような高濃度は静脈内投与によってのみ達成できることが証明されました。(1177-1180)

ビタミンCは経口投与でも強力な抗酸化作用がありますが、静脈内投与でミリモル濃度に達すると、抗酸化作用が逆に細胞を傷害するようになります。この抗酸化作用が、がん細胞に対する細胞傷害効果の主な原因となっています。(460) リポゾーム化ビタミンCの経口投与は、静脈内投与と同様の血清レベルを生成すると広く喧伝されていますが、これは誤りです。ビタミンCのリポゾーム製剤は経口投与の通常のビタミンCとほぼ同等の血清レベルにしか達しません。(1181-1184)

in vitroおよびin vivoでの研究により、活性酸素種などのフリーラジカルが細胞の制御経路を変化させることで細胞損傷を引き起こし、がんにつながる可能性があることが示されています。ビタミンCは抗酸化物質であり、活性酸素種による細胞損傷を防ぐことができます。しかし、ビタミンCサプリメントのがん予防効果については議論の余地があります。Leeらは、ビタミンCサプリメントのがん予防効果を調査するために、RCTのメタ解析を行いました。(1185) 62,619人の参加者を対象とした7件の試験がこの分析に含まれました。ビタミンCの補給とがんとの関連性は認められませんでした(相対リスク1.00; 95%CI 0.95-1.05)。同様に、単独または他のサプリメントとの併用によるビタミンCの投与量別のサブグループメタ分析でも、がんのリスクの減少は認められませんでした。

抗がん作用の経路と作用機序

Benadeらは、アスコルビン酸の主な細胞毒性作用機序は、ビタミンCの酸化により生成される細胞内過酸化水素(H_2O_2)と関連していることを初めて提唱しました。(1186) これは、がん細胞が、ブドウ糖の代謝需要の増加によりグルコース(ブドウ糖)輸送体(GLUT)を介した促進輸送により、正常細胞よりもアスコルビン酸を多く選択的に取り込むためです。カタラーゼは H_2O_2 を酸素と水に分解します。がん細胞のカタラーゼ活性は正常細胞の10分の1から100分の1であり、アスコルビン酸に対して過敏に反応します。(1186)

Yunらは、KRASまたはBRAF変異を有するヒト大腸がん細胞をビタミンCの高濃度に曝露すると、選択的に死滅することを報告しており、その効果はグルコース輸送体GLUT1を介したデヒドロアスコルビン酸（DHA）の取り込み増加によるものであると結論づけました。(1187) 細胞内では、DHAはグルタチオン、チオレドキシン、およびNADPHを減少させるGSH、NADH、およびNADPH依存性酵素によって還元され、その結果、細胞内の酸化ストレスが増加します。細胞内に活性酸素が蓄積するとグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）が不活性化し、解糖系のアデノシン5'-三リン酸（ATP）とピルビン酸の生成が低下し、エネルギー危機が引き起こされて細胞死に至ります。(1187) ビタミンCを非経口投与した実験用齧歯類では、過酸化水素の産生増加が観察されただけでなく、タンパク質合成、細胞周期進行、血管新生に関与する遺伝子の発現が変化し、低酸素誘導因子(HIF-1)および血管内皮増殖因子（VEGF）のレベルが低下しました。(1171)

臨床研究

がんの完全寛解や転移病変の縮小に関する症例報告は報告されているものの、(1188-1190) 単独の抗がん治療として高用量のビタミンCを静脈内投与した症例シリーズでは有益な結果は示されていません。(1171, 1191, 1192)

in vitroおよびin vivoの実験では、多くの化学療法剤および放射線療法とビタミンCを併用投与すると相乗的に作用し、腫瘍の縮小および生存期間の延長をもたらすことが示されています。(1193) しかし、これらの知見は、これまでに実施された小規模な臨床試験では再現されていません。(1171, 1194, 1195) 第III相RCTでは、高用量ビタミンCと化学療法の併用は、第一選択治療として転移性大腸がん患者に対して、化学療法と比較して無増悪生存期間の優位性を示すことはできませんでした。(1196) 要点をまとめると、高用量ビタミンCの静脈内投与は、有望かつ安価ながん治療法の選択肢ですが、現在、臨床的裏付けとなるデータは限られており、今後、臨床試験でさらに検討されるべきです。

投与量および注意事項

高用量のビタミンC静注は、適切な予防措置が講じられる限り、比較的安全性の高い治療法と考えられています。ただし、患者によっては重篤な副作用が現れることもあります。(1171) ビタミンCのグラム単位の投与は、グルコース（ブドウ糖）-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損症の患者には禁忌です。これは、血管内溶血が起こるリスクがあるためです。

31. ジクロロ酢酸（DCA、リバオール）

ワールブルグ効果は、がん細胞がピルビン酸のミトコンドリアへの流入を制御する役割を果たすピルビン酸脱水素酵素複合体（PDC）と呼ばれる主要な酵素複合体を不活性化することで、ある程度促進されます。ピルビン酸はブドウ糖（解糖系）から生成され、ミトコンドリアの酸化的リン酸化の主な燃料となります。ミトコンドリアピルビン酸脱水素酵

素複合体（PDC）は不可逆的にピルビン酸をアセチルCoAに脱炭酸し、これにより解糖系とトリカルボン酸回路が結びつき、細胞の生物エネルギー生成における重要なステップとなります。(1197) がん細胞はピルビン酸脱水素酵素キナーゼ（PDK）を活性化することでピルビン酸脱水素酵素複合体（PDC）を阻害します。がん細胞におけるピルビン酸脱水素酵素複合体（PDC）の阻害は、ブドウ糖代謝変換の重要ステップです。

解糖阻害剤であるジクロロ酢酸（DCA）はピルビン酸脱水素酵素キナーゼ（PDK）を阻害します。DCAによるピルビン酸脱水素酵素キナーゼ（PDK）の阻害は、がん細胞における解糖を低下させ、がん細胞にミトコンドリアにおける酸化的リン酸化をATPの主な供給源として使用させる結果となります。(1197, 1198) DCAには、保護的オートファジーの誘導、低酸素誘導因子（HIF-1）および血管新生の減少、がん幹細胞(CSC)の根絶など、他の抗がん作用もあります。(1197) メトホルミン、クルクミン、フェンベンダゾール、イベルメクチン、およびドキシサイクリンは相乗的に作用し、DCAの効力を高めます。(750, 1199) チアミンおよび α -リポ酸はともにPDCの補因子であり、DCAと併用することが日常的に推奨されています。

臨床試験

切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮がんに対する化学放射線療法との併用によるジクロロ酢酸の第II相試験では、治療終了時の完全奏効率はプラセボ群と比較してDCA群で有意に高い値を示しました（71.4%対37.5%、 $p=0.03$ ）。しかし、生存率については両群間で有意な差は認められませんでした。(1200) 症例報告では、DCAによる治療を受けた転移性黒色腫、結腸がん、非ホジキンリンパ腫患者の「長期安定化」が示されています。(1201-1203)

ジクロロ酢酸が有益である可能性があるがんの種類

非ホジキンリンパ腫、結腸直腸がん、子宮内膜がん、乳がん、神経膠芽腫、肺がん、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、多発性骨髄腫において、ジクロロ酢酸が有益である可能性があります。

投与量および注意事項

1日あたり1,000mg、または1日3回500mgの経口投与が推奨されています。神経毒性はDCAのよく知られた可逆的な副作用であり、末梢神経障害が最も一般的な症状です。また重度の脳症も報告されており、DCAによる治療を受けている患者は厳重にモニタリングされるべきであることが示唆されています。

DCAは栄養補助食品として入手可能ですが、FDAは、がん治療における使用を裏付けるエビデンスが不十分であるとの見解を示した審査に基づき、配合薬としての使用を中止しました。FDAは、適切な投与量でない場合の潜在的な毒性に対する懸念と、その有益性を裏付けるエビデンスは、承認済みの化学療法やその他の薬剤のがん治療への使用を裏付けるエビデンスを上回るものではないとの見解を示しました。

32. ニトログリセリン

ニトログリセリン (NTG) は1世紀以上も臨床で使用されています。冠血管拡張薬として長い使用実績があり、狭心症の予防と治療に最も一般的に使用されていますが、高血圧症やうっ血性心不全の治療にも使用されています。NTGの主な作用機序は一酸化窒素 (NO) の産生によるもので、血流改善 (血管拡張)、血小板凝集の減少、赤血球の酸素放出の増加、ミトコンドリアによる酸素利用の減少など、複数のメカニズムを介して心臓の酸素化を改善します。(1205) NTGの血管作用特性は、腫瘍組織への抗がん剤の送達を増加させる可能性があります。さらに、NTGは低酸素腫瘍組織における低酸素誘導因子 (HIF-1 α) および血管内皮増殖因子 (VEGF) レベルを低下させることができ、これは血管新生阻害作用およびアポトーシス促進作用を持つ可能性があります。(1205, 1207, 1208) さらに、NTGは抗腫瘍免疫を増強する可能性があります。(1205)

抗がん作用の経路と作用機序

がんの環境下では、一酸化窒素 (NO) は濃度、微小環境、細胞の種類によって、腫瘍促進作用とがん抑制作用という二面性を持つことが知られています。特に、低濃度 (100nM未満) の一酸化窒素 (NO) は血管新生、増殖、アポトーシス抵抗性の増加と関連しており、高濃度 (500nM超) の一酸化窒素 (NO) は細胞毒性とアポトーシスの増加と関連しています。(1209-1211)

低酸素状態は腫瘍の浸潤性を高めることが知られており、ニトログリセリン (NTG) の使用によりその効果は無くなります。(1212) 同様に、黒色腫モデルにおけるin vivoでの研究では、NTGが低酸素状態によって引き起こされた転移結節の増加を逆転させることが示されました。(1213) 免疫監視からの逃避もまた、腫瘍の低酸素状態の結果である可能性があります。Siemensらは、前立腺がん細胞株およびマウス異種移植モデルにおいて、低酸素に関連するNOシグナル伝達の障害が免疫逃避の一因となることを実証し、この効果はNTGによって逆転しうるとしました。(1214) がんのマウスモデルにおいて、SekiらはNTG軟膏の局所塗布により腫瘍内への抗がん剤の蓄積が増加することを実証しました。(1215) マウス肺がんモデルにおいて、抗葉酸化学療法薬ペメトレキセドとNTGの併用により、腫瘍増殖の減少が促進されることが示されました。(1216)

臨床試験

多くの臨床試験により、シスプラチンベースの化学療法にニトログリセリンを追加することで、おそらくは薬物送達が改善されるため、非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の全生存期間 (OS) が改善することが実証されています。(1207, 1217, 1218) 安田らは、IIIB期/IV期の非小細胞肺癌患者120人を対象に、ビンクリスチン25mg/m²を1日目と8日目に、シスプラチン80mg/m²を第1日に投与し、経皮的に投与したニトログリセリン (患者1人あたり25mg/日を5日間) またはプラセボを3週間ごとに最大4サイクル投与する二重盲検比較試験を実施しました。(1217) この研究では、NTG群の奏効率は72%で

あったのに対し、プラセボ群では42%でした ($p<0.001$)。しかし、大規模第III相臨床試験を含む、NSCLC患者を対象とした多くの試験では否定的な結果が示されています。(1220)

前立腺がんでは、手術または放射線療法後に前立腺特異抗原 (PSA) 値が上昇した29人の男性を対象に、経皮NTGの使用について前向き非盲検試験が行われました。(1208) 患者は24ヵ月間の試験に登録され、治療開始前後のPSA倍加時間 (PSADT) を比較するとともに、適合させた対照群との比較も行われました。試験に参加した29人の患者のうち、17人が24ヶ月間の治療をすべて完了し、試験終了時に疾患の進行が記録されたのは29人中3人だけでした (10%)。その結果、治療前のPSADTは13.3ヶ月であったのに対し、治療群では計算上のPSADTは31.8ヶ月となり、適合させた対照群では12.8ヶ月でした。

要点をまとめると、前臨床研究ではNTGがさまざまながん治療の効果を増強する一方で、臨床試験では相反する結果が示されています。(1220) したがって、NTGは第一選択治療に反応しない患者に対する追加療法として考慮されるべきでしょう。

投与量および注意事項

NTGは、舌下錠および口腔内噴霧剤として経口投与、経皮吸収型製剤、軟膏、静脈内点滴として使用できます。狭心症発作の予防または治療には、舌下錠を0.3～1.0mgの用量で使用し、必要に応じて繰り返します。経皮吸収型パッチは狭心症の長期的予防に使用され、標準的な用量は5mg/日～15mg/日です。(1205) NTGは全身毒性は低いです。一般的な副作用には、頭痛、めまい、起立性低血圧、頻脈などがあります。硝酸薬に対する過敏症の既往歴のある方、重度の貧血、頭蓋内圧亢進、一部の低血圧状態、PDE-5阻害薬との併用治療には、NTGの使用は禁忌です。(1205)

33. スルフォラファン

抗がん作用の経路と作用機序

疫学調査によると、アブラナ科の野菜の摂取は、大腸がんや前立腺がんを含むがんのリスク全体を低下させる可能性があることが示唆されています。スルフォラファン (SFN) はアブラナ科の野菜に含まれるイソチオシアネートの一種で、特にブロッコリーやブロッコリースプラウトに多く含まれています。

スルフォラファンの3つの主な抗がん作用には、血管新生阻害作用、転移抑制作用、保護的オートファジーの活性化作用があります。(1221) スルフォラファンはHIF-1、NF- κ B、およびがん原遺伝子 (proto-oncogene) Mycを阻害し、その結果、血管新生および転移の主要な調節因子である血管内皮増殖因子 (VEGF) およびマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) の発現が低下し、血管新生および転移の可能性が減少します。(1221) スルフォラファンを用いたin vitro実験では、抗がん作用において細胞周期停止が重要な役割を果たしていることが示されています。(1222) スルフォラファンおよびその代謝物はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤として作用します。(1222) 乳がん

のマウスモデルにおいて、スルフォラファンはがん幹細胞（CSC）の除去に非常に高い効果があることが示されました。(1223, 1224) スルフォラファンは、ソニックヘッジホッグ経路の阻害により、膵臓がん幹細胞（CSC）を阻害することが実証されました。

(1225) 予備的なin vitroおよびin vivo試験において、スルフォラファンはトリプルネガティブ乳がん幹細胞や、肺がん、胃がん、慢性白血病のがん幹細胞など、さまざまながん幹細胞（CSC）に対して活性を示しました。(1226-1228) スルフォラファンは、ケルセチンおよびエピガロカテキンガレート（EGCG）と相乗的な抗がん活性を示します。(1229, 1230)

臨床研究

スルフォラファンの抗がん作用は多くの実験モデルで立証されていますが、有効性を評価する臨床研究は限られています。Cipollaは、前立腺がんに対する根治的前立腺摘除術後にPSA値が上昇した78人の男性を対象に二重盲検RCTを実施しました。(1231) 治療は60mgのイソフラボンを6ヶ月間摂取するもので、その間、スルフォラファン摂取群のPSA値の平均増加量は0.01ng/mLであったのに対し、プラセボ群では0.62ng/mLでした。スルフォラファン群のPSA倍加時間は28.9ヶ月であったのに対し、プラセボ群では15.5ヶ月でした。スルフォラファンはPSA倍加時間を延長し、これにより「生化学的再発」が遅延しました。これらの知見は、転移性前立腺がん患者では再現されませんでした。(1232)

投与量

スルフォラファンの薬理作用と最適な投与量は複雑です。スルフォラファン自体は不安定です。サプリメントには、サプリメントが摂取された際に反応する2つの前駆物質、グルコラファニンとミロシナーゼが含まれている必要があります。ブロッコリーの「抽出物」は、ミロシナーゼ酵素の活性を完全に破壊する方法で生産されています。そのため、これらの抽出物はサプリメントや食品として摂取してもスルフォラファンを生成することはできません。(1233, 1234) 私たちは、グルコラファニンとミロシナーゼの両方を最大限に保持し、同時に阻害剤を不活性化する、ブロッコリースプラウト100%のパウダーをお勧めしています。

34. アルテミシニン

抗がん作用の経路と作用機序

アルテスネート（ART）は、中国原産のハーブ、*Artemisia annua* L.の有効成分であるアルテミシニンの誘導体です。アルテスネートは多剤耐性マラリアの治療薬として承認されており、安全性に優れています。アルテスネートは抗マラリア活性の他にも、白血病、大腸がん、黒色腫など、数多くのヒトがん細胞株に対して細胞毒性効果があることが示されています。アルテミシニンとその誘導体は、膵臓がん、骨肉腫、肺がん、大腸がん、黒色腫、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、中枢神経系のがん、リンパ腫、白血病、腎臓がん細胞に対して阻害効果を示し、55種類のがん細胞株に対して有効であることが報告されてい

ます。さらに、アルテスネートは一般的な化学療法薬の効果を増強します。(1235) レスベラトロール、プテロスチルベン、クルクミン、高用量のビタミンC点滴などの多くの化合物は、アルテミシニンと相乗作用を示します。(1236-1238)

アルテミシニン化合物が有効ながん治療薬として作用する分子メカニズムは、その分子構造の特徴であるエンドペルオキシド結合にあり、この結合が鉄分子と反応してフェントン反応を引き起こし、活性酸素種が生成されます。(154) このようにしてin vivoで生成された活性酸素種がタンパク質、RNA、DNAを攻撃し、8-オキシグアニンやDNA二重鎖切断（DSB）などの酸化DNA損傷を引き起こします。がん細胞の代謝率と増殖速度が速いと、大量の鉄が必要になります。(1239) がん細胞は、細胞内に取り込むために必要なトランスフェリン受容体を高レベルで発現します。(1235) 腫瘍がより攻撃的であるほど、トランスフェリン受容体の数も多くなります。(1240) がん細胞の鉄含有量は正常細胞よりも高いため、がん細胞が選択的に死滅します。

アルテミシニンは、フェリチンの分解産物としてすでに鉄を含んでいるがん細胞のリソソームに入ります。アルテミシニン中の鉄によるエンドペルオキシド酸素結合が「フェントン反応」を引き起こし、ヒドロキシルラジカルを生成します。(1241) アルテミシニンは、鉄を搭載したフェリチンとともにがん細胞に入ります。どちらもリソソームに入り、その後ミトコンドリアで活性酸素種が生成され、カスパーゼ3によるプログラム細胞死が引き起こされます。アルテミシニンは細胞周期を停止させ、鉄依存性細胞死（フェロトーシス）だけでなく、アポトーシスなどの他の細胞死のモードも誘導します。(1242) フェロトーシスによる細胞死のモードは、細胞形態、遺伝学、生物学の観点から、細胞壊死、オートファジー、アポトーシスとは完全に異なります。アルテスネート（ART）はまた、オートファジーの誘導因子でもあります。アルテスネートは、活性酸素種（ROS）が引き金となってAMPK-mTOR経路を活性化させることで、抗増殖効果を発揮します。

臨床試験

経口投与で1日あたり200mgのアルテスネート（ART）を投与した膠芽腫患者12人の症例シリーズが報告されています。(1242) この症例シリーズでは、4人の患者の生存期間中央値は46ヶ月でした。転移性乳がん患者やその他の固形がん患者を対象とした小規模な第I相／第II相試験や症例報告も数多く報告されています。(1243-1246) 単一施設で実施された小規模なランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、生検で単一の原発部位が確認された結腸直腸がんの患者を無作為に2つの群に分け（n=23）、術前にアルテスネート（200mg）を14日間経口投与する群とプラセボ群に分けました。(1247) 主要評価項目はアポトーシスを起こしているがん細胞の割合でした。7%を超えるアポトーシスが認められたのは、アルテスネート群では患者の67%、プラセボ群では55%でした。中央値42ヶ月の追跡期間中に、アルテスネート群では1人、プラセボ群では6人の患者に再発性結腸直腸がんが発症しました。

投与量および薬品の入手可能性

通常、1日200mgの経口投与が推奨されています。肝毒性、骨髄抑制、小脳機能障害の症例が報告されています。患者はこれらの副作用についてモニタリングされるべきです。経口アルテミシニン系単剤療法の使用は、アルテミシニン誘導体に対するマラリア耐性の発生に大きく寄与する要因であると考えられています。そのため、WHOは規制当局に経口単剤療法の製造と販売を中止するよう強く要請しています。経口薬は今後入手が困難になる可能性があります。アルテスネート静注剤60mgは、第三世界の地域ではマラリア治療の第一選択薬として広く使用されていますが、米国ではDFAの承認も商業的にも入手できません。(154)

35. カンナビノイド

大麻は古代から治療用ハーブとして使用されており、現在では多くの国々で娯楽用および医療用として承認されています。がんおよびがん関連の副作用の治療における大麻およびカンナビノイドの利用については、一般の人々の関心が非常に高まっています。米国、カナダ、イスラエルで行われた調査では、さまざまな悪性腫瘍と診断された患者における大麻使用の割合は18%から40%に上っています。(1248) 大麻成分のがん治療における有効性に対する世間の熱狂にもかかわらず、大麻成分の使用を支持するエビデンスは相反するものであり、論争的となっています。(1249)

カンナビス・サティバには400種類以上の化学化合物が含まれています。そのうち100種類以上が21炭素テルペノフェノールカンナビノイドです。主な精神活性成分であるデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) は、雌株の花から分泌される樹脂に最も高濃度で含まれています。ドナベノールとナビロンは、1986年より化学療法による吐き気や嘔吐の治療薬として認可・承認されているデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) 医薬品です。

人体には2つのカンナビノイド受容体が確認されています。CB1とCB2です。これらは7回膜貫通ドメインGタンパク質共役受容体です。(1248) CB1受容体は、人間の脳内で最も密集している受容体のひとつです。CB2受容体は当初、マクロファージと脾臓の辺縁帯で検出され、Bリンパ球とナチュラルキラー細胞に高濃度で存在することが確認されました。この受容体は、すべての動物種で確認されています。動物がこれらの受容体を持っているのは、大麻を使用するためではなく、内因性オピオイドと同様に内因性カンナビノイドも存在しているためです。内因性カンナビノイドとカンナビノイド受容体のシステムが存在する理由は、痛みの調節を容易にするためであると考えられています。

経口摂取された大麻の生物学的利用能は低く (6~20%)、変動性があります。(1249) 吸入された場合、カンナビノイドは急速に血流に吸収され (約2~10分でピーク濃度に達し、30分間急速に減少)、精神作用のある11-OH代謝物をわずかに生成します。喫煙は依然として最も一般的な投与経路であり、急性症状の治療に特に有効です。天然または合成カンナビノイド、あるいはカンナビノイド類似体に基づく薬物は数多くあります。

(1249) ドロナビノール（マリノール®、ジョージア州マリエット社）はデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（THC）であり、食欲増進剤、制吐剤、鎮痛剤として使用されます。ナビロン（セサメット®、カリフォルニア州アリソビエホ社）は、経口投与される合成THC類似体で、天然のTHCの10倍の効力があり、2006年に化学療法による吐き気と嘔吐の治療薬として承認されました。また、鎮痛薬として適応外使用されてきました。ナビキシモルは、THCとカンナビジオール(CBD)の混合物(THC/CBD)を口腔粘膜噴霧スプレーにしたものです。

大麻は、米国連邦法では、乱用される可能性が高く、医療上の適応が限られているスケジュールII薬物として分類されています。カンナビノイドは、成人における化学療法誘発性の吐き気および嘔吐の治療、および成人における食欲刺激に有効であることが実証されています。(10) デルタ-8-THCは、化学療法を受けている小児の有効な制吐薬であることが報告されています。(1250) 23件のRCTを含む2015年に発表されたコクランレビューでは、難治性の化学療法誘発性の吐き気および嘔吐の治療に、大麻ベースの医薬品が有用である可能性があるという結論づけました。(1251) 実施された制吐剤の研究のほとんどは、医療用大麻治療とプラセボまたはさまざまな神経遮断薬を比較したものでした。しかし、これらの研究では、化学療法による吐き気や嘔吐の治療におけるカンナビノイドと制吐作用のある新薬とを比較したものではありませんでした。したがって、大麻は従来の制吐剤治療が失敗した場合にのみ、制吐剤として処方されるべきです。(1249) 実際、米国臨床腫瘍学会は専門家審査委員を招集し、「化学療法または放射線療法を受けているがん患者の吐き気および嘔吐の予防を目的とした医療用マリファナの推奨については、依然としてエビデンスが不十分である」という結論に達しています。(1252)

慢性的なオピオイド投与にもかかわらず鎮痛効果が不十分であったがん性疼痛患者177人を対象とした無作為プラセボ対照試験では、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（THC）およびカンナビジオール(CBD)を同時に使用することはプラセボと比較して統計的に有意な鎮痛効果を示しましたが、THC単独群では有意な改善は認められませんでした。(546) THC/CBDを投与された患者の2人に1人は、プラセボと比較してベースラインの疼痛数値評価スケール（NRS）スコアから30%以上の減少を示しました。THC/CBDスプレーの長期的使用は概ね良好な耐容性を示し、長期的使用によるがん関連疼痛緩和効果の喪失を示すエビデンスはありません。(545) ランダム化二重盲検プラセボ対照漸増用量試験では、進行がんおよびオピオイド難治性疼痛患者において、ナビキシモル低用量（1～4回/日）が疼痛管理に有効であることが証明されました。(1253) しかし、2件の二重盲検ランダム化プラセボ対照第3相試験では、最適化されたオピオイド療法でも緩和されない慢性疼痛を伴う進行がん患者の自己申告による疼痛数値評価スケール（NRS）スコアの減少において、nabiximols（サティベックス®）はプラセボに対する優位性を示しませんでした。(1254)

in vitro研究および動物モデルによるエビデンスから、大麻およびカンナビノイドには抗腫瘍活性がある可能性が示唆されていますが、ヒトにおける有益性についてはまだ説得力

のある形で実証されていません。(1248) カンナビノイドはCB1受容体と複合体を形成することで直接的な腫瘍殺傷効果を発揮します。この相互作用はオートファジーおよびアポトーシスの増加につながります。さらに、カンナビノイドは血管内皮増殖因子(VEGF)を阻害し、血管新生を妨げ、腫瘍の生存能力を低下させることが実証されています。また、*in vitro*の研究により、カンナビノイドがマトリックスメタロプロテアーゼ-2(MMP-2)を阻害することが明らかになっています。この酵素は、がん細胞が浸潤性となり転移するのを可能にします。したがって、臨床試験前のエビデンスから、カンナビノイドはいくつかのメカニズムによって腫瘍の成長と増殖を阻害する可能性があることが示唆されています。

大麻を使用しているがん患者の約40%が、大麻ががんを治療すると信じており、ソーシャルメディアの場を通じて、数多くの逸話的な報告がオンラインで共有されています。症例報告は査読付きの学術誌にも掲載されていますが、がん治療効果を裏付ける重要な臨床情報が欠けている場合が少なくありません。Guggisbergらは、査読付きの学術誌に掲載された症例報告を検証し、がん治療効果を裏付けるエビデンスの質に基づいて、それらを「弱い」「中程度」「強い」の3段階で評価しました。(1255) 合計77件のユニークな症例報告では、大麻を使用したさまざまながん(乳がん、中枢神経系、婦人科系、白血病、肺がん、前立腺がん、膵臓がん)の患者について述べられています。これらの著者の評価では、症例報告の14%が「強」、5%が「中程度」、残りの81%が「弱」とされました。彼らは、臨床データの総説から、ほとんどの公表された査読付き症例報告は、大麻を抗がん剤として主張するのに十分なデータを提供していないと結論づけました。しかし、Likarらは、最大切除術に続いて放射線化学療法を行うという標準的な治療手順に加えて、1日あたり400mgのカンナビジオール(CBD)を投与した9人の膠芽腫患者の症例シリーズを報告しています。(1256) 追跡調査の終了時まで、1人を除いて全患者が生存しており、平均生存期間は22.3ヶ月であったのに対し、期待される平均生存期間は14～16ヶ月でした。

Guzmanらは、再発性多形性膠芽腫(GBM)患者9人を対象に、腫瘍内デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)投与のパイロット第I相試験を実施しました。(1257) カンナビノイド投与開始からのコホートの平均生存期間は24週間でした。THCは、*in vitro*でのがん細胞増殖を抑制し、2人の患者に投与したところがん細胞の免疫染色が減少しました。第1b相RCTにおいて、Twelvesらは、初回再発の多形性膠芽腫(GBM)患者を対象に、nabiximols経口粘膜カンナビノイドスプレーと大量投与のテモゾロミドを研究しました。(1258) 1年生存率は、nabiximols投与群で83%、プラセボ投与群で44%でした($p=0.042$)。

以上をまとめると、臨床データは相反するものですが、カンナビノイドは、特に多形性膠芽腫(GBM)患者のがん患者に対して生存期間を延長する可能性があります。したがって、現在のエビデンスの状況では、大麻の広範な使用は推奨できません。(1249) しかし、THC/CBDスプレーの使用は、進行がん患者およびオピオイド難治性疼痛患者に有用である

可能性があります。カンナビノイドは、難治性の化学療法誘発性吐き気および嘔吐の患者にも有用である可能性があります。

36. フェノフィブラート（リピディル）

1975年に第三世代フィブラートとして臨床導入されて以来、フェノフィブラートは高コレステロール血症および高脂血症の治療に広く使用されています。フェノフィブラートの脂質低下作用は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α （PPAR α ）の刺激を介していると考えられています。さらに最近では、PPAR α 特異的作働薬が急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、および肝臓、卵巣、乳腺、皮膚、肺などの固形腫瘍を含むヒトがんに対する抗腫瘍効果があることが報告されています。(1259) フェノフィブラートは、アポトーシス、細胞周期停止、浸潤、および移動に関するさまざまな経路を介して抗腫瘍効果を発揮する可能性があります。フェノフィブラートは、乳がん、肝臓がん、神経膠腫、前立腺がん、膵臓がん、肺がんなどのいくつかのヒトがん細胞株に対して抗腫瘍効果を示しました。フェノフィブラートは、アポトーシスと細胞周期停止を誘導することにより、乳がんMDA-MB-231細胞株の増殖を阻害することが分かりました。フェノフィブラートはBADの発現を増加させ、BCL-XLとSurvivinの発現を減少させ、カスパーゼ-3を活性化させました。(1260) また、フェノフィブラートはp21、p27/Kip1の発現増加と、サイクリンD1およびCDK4の発現減少により、G0/G1期での細胞周期停止を誘導しました。フェノフィブラートによるアポトーシス誘導には、NF- κ B経路の阻害が重要な役割を果たしていました。

フェノフィブラートは、ヒト肝細胞がんHepG2細胞の生存率を、一部は壊死細胞死によって減少させることが立証されています。(1261) また、フェノフィブラートは肝臓がん細胞の細胞周期を停止させることもあります。フェノフィブラートはヒト神経膠芽腫細胞株の細胞増殖を著しく抑制し、アポトーシスを誘導しました。(1262) さらに、この薬剤はCD133の発現を減少させることによって、おそらく神経膠腫幹細胞（GSC）の浸潤を明らかに減少させます。フェノフィブラートは、フォークヘッドボックス（FOX）ファミリーへの影響を通じて細胞増殖を抑制することもできます。(1263) FOXは転写因子のファミリーであり、細胞成長、増殖、分化、および寿命に関する遺伝子の発現の制御において重要な役割を果たしています。低濃度のフェノフィブラートは、アンドロゲン依存性前立腺がん細胞株において細胞周期停止とアポトーシスを誘導しました。(1264)

フェノフィブラートの抗がん作用を裏付ける実験データがあるにもかかわらず、この薬剤の使用を裏付ける臨床データはありません。

37. ニクロサミド

抗がん作用の経路と作用機序

ニクロサミドは、1982年にFDAがサナダムシの治療薬として承認した抗寄生虫薬です。ニクロサミドは、がん、細菌およびウイルス感染症、代謝疾患（2型糖尿病や非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、子宮内膜症、関節リウマチ、全身性硬化症など）を含むより幅広い臨床応用があります。(1265)

ニクロサミドは、寄生虫の治療に一般的に使用される用量で、毒性なしに治療レベルを達成する、再利用された抗がん剤として注目に値します。主な抗がん作用機序は、ミトコンドリアの働きを弱めることです。ニクロサミドは酸化リン酸化阻害剤として働き、自己防衛のオートファジーを誘発します。(1266,1267) また、WNT/ β カテニン経路の阻害も行います。(1268, 1269) ニクロサミドは、NF- κ B、Notch、ROS、mTORC1、STAT3を含む複数の追加のシグナル伝達経路を標的とします。(1270-1272) ニクロサミドは、*in vitro*および*in vivo*で卵巣がん幹細胞（CSC）を標的とすることが報告されています。(1273)

がん細胞では、細胞膜付近の細胞周辺部へのリソソームの順行性輸送または移動は、攻撃的な行動やがん細胞の浸潤と関連しています。これとは反対に、核周辺に集まることを核周辺クラスタリングと呼び、より良性の状態と関連しており、腫瘍の浸潤を抑制します。(1274) 前立腺がん細胞株において、Circoらはニクロサミドがリソソームの順行性輸送を阻害すること（すなわち核周辺クラスタリングが起こること）を実証しました。(1275) この効果はリソソームの酸性度の低下と関連しています。

臨床研究

前臨床研究の有望な結果に触発され、がん患者におけるニクロサミドの治療効果を評価する複数の臨床試験が進行中です。しかし、現在までに、がん患者におけるニクロサミドの使用を報告した症例報告や臨床シリーズは発表されていません。

38. パオペレイラ

パオ抽出物は、アマゾンの熱帯雨林に自生するGeissospermum vellosii Allemao（通称パオペレイラ）の樹皮から抽出されたエキスです。南米のインディオ部族の間では、古くから薬として用いられてきました。1990年代には、ミルコ・ベルヤンスキーが、パオ抽出物には*in vitro*での黒色腫および膠芽腫細胞に対する抗がん作用があることを報告しています。(1276, 1277) フランスの元大統領フランソワ・ミッテラン氏は、転移性前立腺がんの治療にパオ抽出物を使用し、ある程度の効果があったようです。(6)

その後、パオ抽出物はいくつかのがん細胞株に対して評価されました。Changらは、パオ抽出物がアポトーシスと細胞周期停止を誘導することで、用量依存적および時間依存的に去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）細胞の増殖を抑制することを実証しました。(1278) さらに、パオ抽出物は、PARPタンパク質の切断と関連するアポトーシス促進因子BAXの活性化、アポトーシス抑制因子BCL-2、BCL-XL、XIAPの発現の減少を誘導しました。さら

に、パオ抽出物処理により去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）細胞の移動と浸潤が阻害されました。Chenらは、薬用植物であるパオペレイラ（Pao）とラウウォルフィア・ヴォミティリア（Rau）の2種類の植物抽出物について、それぞれ卵巣がん幹細胞（CSC）に対する活性を調査しました。(1279) PaoとRauはともに、ヒト卵巣がん細胞株の増殖を阻害し、正常上皮細胞に対する細胞毒性は限定的でした。さらに、PaoとRauの両方による処理は、卵巣がん幹細胞の集団を大幅に減少させました。核内の β -カテニンレベルが低下したことから、WNT/ β -カテニンシグナル伝達経路が抑制されたことが示唆されました。同様に、Dongらは、Paoの抽出物がヒト膵臓がん細胞株の増殖を抑制し、正常上皮細胞に対する細胞毒性は限定的であることを実証しました。(1280)

ベミスらは、パオペレイラ抽出物が用量依存的にヒト前立腺がん細胞株（LnCaP）の細胞増殖を著しく抑制し、アポトーシスを誘導することを実証しました。(1281) さらに、免疫不全マウスに異所性異種移植したLNCaP細胞を、パオペレイラ抽出物または媒体対照を6週間毎日強制経口投与しました。媒体対照を投与したマウスの腫瘍と比較して、腫瘍増殖は最大80%抑制されました。

Yuらは、パオペレイラが選択的に卵巣がん細胞の増殖を抑制することを実証しました。(1282) Paoは用量および時間依存的にアポトーシスを誘導しました。Paoはカルボプラチンの細胞毒性作用を大幅に増強しました。さらに、Paoとカルボプラチンを併用した場合、がん抑制率は97%に達し、腹水は完全に消失しました。同様に、これらの著者らは、ゲムシタビンと併用した場合に相乗効果を示す膵臓細胞株に対する活性も実証しました。(1283)

in vitroおよび動物モデルでのデータがあるにもかかわらず、パオペレイラの安全性と有効性を裏付ける患者を対象としたデータはありません。

39. タンポポエキス

中国名を「蒲公英（プーゴンイン）」というタンポポ（*Taraxacum*属）は、キク科に属する多年草です。アジアでは、*Taraxacum*属は広く栽培されており、また中国、北朝鮮、モンゴル、ロシアのほとんどの地域で野生でも見られます。(1284) タンポポは世界中の温帯地域に自生しており、芝生、道端、土手の斜面や水路の岸边、その他湿った土壌のある地域に生育しています。

食用の薬草および野菜として、タンポポは長年にわたり、多くの国々で伝統医療、民間療法、代替医療に用いられ、さまざまな疾患の治療に役立てられてきました。タンポポエキスには、抗炎症作用、抗菌作用、免疫増強作用、抗酸化作用、抗うつ作用、抗がん作用があります。タンポポエキスには、セスキテルペン、フェノール化合物、精油、糖類、フラボノイド、スフィンゴ脂質、トリテルペン、ステロール、クマリンなどの複数の生物活性化合物が含まれています。(1284)

Liらは、タンポポの種子抽出物が、ヒト食道扁平上皮がん（ESCC）細胞の成長、増殖、移動、浸潤、血管新生を著しく抑制し、アポトーシスを誘導することを実証しました。

(1285) この研究では、タンポポ種子エキ스는、PI3K/AKT経路を阻害し、MMP2、MMP9、血管内皮増殖因子（VEGF）の発現を抑制することで、ESCC細胞の生存率を低下させ、増殖を抑制しました。さらに、タンポポ種子エキ스는、ヒトESCC細胞において、Survivinの発現、BCL-2とBAXの比率、およびカスパーゼ3とカスパーゼ9タンパク質のレベルを調節することでアポトーシスを誘導しました。Ovadgeらは、タンポポの根の抽出物が、複数の細胞死シグナル伝達経路を活性化することで、結腸直腸がんの増殖と生存に影響を与えることを実証しました。(1286) この研究では、タンポポ抽出物は、p53の状態に関係なく、48時間の処理で結腸がん細胞の95%以上で選択的にプログラム細胞死を誘導しました。この抽出物の抗がん作用は、タンポポ根エキス（DRE）を経口投与したところ、ヒト結腸異種移植モデルの成長が90%以上遅延したというin vivo試験で確認されました。アポトーシスの誘導はカスパーゼ-8の活性化に依存していました。Zhuらは、タンポポ根エキス（DRE）が、非がん細胞に毒性作用を及ぼすことなく、ヒト胃がん細胞の増殖と移動を特異的かつ効果的に抑制することを実証しました。(1287)

Dengらは、タンポポが腫瘍微小環境（TME）を調節することで、乳がんの有望な治療戦略となり得ることを実証しました。(1288) これらの著者らは、タンポポ抽出物が腫瘍関連マクロファージによって誘導されたトリプルネガティブ乳がん細胞（TNBC）の悪性特性を抑制することを実証しました。この研究では、腫瘍関連マクロファージ微小環境下におけるトリプルネガティブ乳がん細胞（TNBC）において、タンポポ抽出物がSTAT3とPD-L1を抑制しました。さらに、M2マクロファージでは、タンポポ抽出物はM1様マーカーであるTNF- α 、IL-8、iNOSの発現を促進し、M2様マーカーであるIL-10、CD206、アルギナーゼ-1、TGF- β の発現を減少させ、マクロファージの再活性化を示しました。同様に、Wangらは、タンポポ抽出物の抗腫瘍効果をin vitroでトリプルネガティブ乳がん細胞（TNBC）に対して実証し、タンポポ抽出物がCHKA（コリンキナーゼ α ）の発現を抑制し、PI3K/AKT/SREBP/FADS2経路を阻害することで、糖リン脂質および不飽和脂肪酸の代謝を阻害できることを実証しました。(1289) Linらは、タンポポがアポトーシス誘発、細胞増殖の減少、ミトコンドリア膜電位の崩壊により、乳がん細胞株（TNBCを含む）に対して細胞毒性効果を発揮することを実証しました。(1290)

タンポポ抽出物の抗がん作用を示すin vivoおよびin vitroデータがあるにもかかわらず、この植物の使用を裏付ける臨床研究は存在しません。

40. アンノナムリカタ(サワーソップまたはグラビオラ)

アンノナムリカタは、ソクズイモ科の植物で、薬草として知られています。この植物の地上部のすべてが天然薬として利用されています。(1291) アンノナムリカタには、がん治療に利用できる可能性のある有望な化合物が含まれていることが確認されています。バン

レイシ科またはサウスロップ科には約130属2300種の植物が含まれ、アンノナムリカタ（別名：サワーソップ、グラビオラ、グアナバナ、ポーポー、シルサク）もその一つです。アンノナムリカタは南米と北米の最も温暖な熱帯地域に自生していますが、現在ではインド、マレーシア、ナイジェリア、オーストラリア、アフリカなど、世界の熱帯および亜熱帯地域に広がっています。(1291) アンノナムリカタは常緑の地上樹で、高さは5～8mに達し、広くて光沢のある濃い緑色の開いた円形の樹冠があります。この木には、木質の茎に黄色い花が咲きます。この木の食用となる実は、大きく、楕円形またはハート型で、緑色で、重さは4キログラム以上、直径は15～20センチです。

抗がん作用の経路と作用機序

世界中の数多くの地域で、がん患者がアンノナムリカタを広範囲に使用しているという報告があります。(1291) 自己治療のために薬用植物を使用することに関するがん患者の意見を調査したジャマイカの研究では、参加者の60%が、特に乳がんや前立腺がんの治療にアンノナムリカタを使用していることが明らかになりました。(1292) 同様に、トリニダードの腫瘍専門クリニックでは、乳がん、前立腺がん、大腸がん患者の80.9%がアンノナムリカタを使用していることが報告されています。(1293)

この植物から特定され、単離された最も一般的な植物化学成分は、アルカロイド、フェノール、アセトゲニンです。アンノナムリカタ抽出物は、抗アポトーシス遺伝子とがんの代謝経路に関与するいくつかの遺伝子を抑制し、細胞の浸潤と転移に関与するタンパク質の発現を減少させます。一方、アポトーシス遺伝子とがん細胞の破壊に関与する遺伝子を活性化することが実証されています。(1)

アンノナムリカタの根から抽出されたアルカロイドおよびフェノール化合物は、多数のヒト細胞株において抗がん作用を持つことが実証されています。(1291, 1294) アセトゲニン (AGE) は、アンノナムリカタ植物に含まれる生物活性物質の一種であり、アセトゲニンの一部には、アノムリシンA、B、C、ムリカタシンC、シス-ゴニオタラミシン、ムリカタシン、アリアナシン、アノナシン-10-オン、シス-アノナシン、ジャボリシンなどがあります。(1295) 500種類以上のアセトゲニン (ACG) が植物のさまざまな部位から発見されており、これらのアセトゲニンは正常な細胞を傷つけることなく、がん細胞を特異的に作用します。(1294, 1296) 単離されたアセトゲニンは、多数の細胞株に対して細胞毒性があります。(1291) 活性のあるACGは、化学療法薬に耐性のあるがん細胞の死を誘導することが示されています。(1294) ACGのアポトーシス誘導作用の作用機序は、がん細胞のミトコンドリアにおける電子伝達系におけるNADH：ユビキノン酸化還元酵素（複合体I）を阻害することでATP産生を阻止することにより行われます。アセトゲニンは、BCL-2およびBCL-XLの発現を減少させることでアポトーシスを誘導し、その結果、アポトーシス促進タンパク質であるBAXおよびBADの発現が増加し、カスパーゼ3/7およびカスパーゼ9の発現が促進されます。(1296, 1297) アンノナムリカタの抗増殖作用は、膵臓がんおよび皮下異種移植片において実証されています。これらの作用には、アポトーシスを伴う細胞周期停止の誘導が関与しています。(1298) アンノナムリカタは、ムチンMUC4を抑制することで、膵臓がんの運動性および浸潤性を阻害しました。(1298,

1299) 。さらに、アンノナムリカタは、HIF-1 α 、GLUT1、GLUT4、HK2の抑制によるブドウ糖代謝の修飾と代謝不全の誘導により、がん細胞死を引き起こすことが示されています。(1298) アンノナムリカタは上皮間葉転換 (EMT) の調節因子としても作用します。(1291)

臨床研究

アンノナムリカタの抽出物はがん治療に広く使用されており、in vitroではこれらの抽出物の抗がん作用が示されているにもかかわらず、この抽出物の使用を裏付ける安全性および有効性データは非常に限られています。(1291) アセトゲニン (AGE) は、神経変性性タウオパチーの原因となる環境性神経毒素であり、カリブ海のグアドループ島での研究では、アセトゲニン (AGE) の摂取と神経変性疾患の有病率との相関関係が示唆されています。(1300, 1301) アンノナムリカタの主要なアセトゲニンであるアノナシンは、in vitroで線条体の神経細胞を死滅させ、軸索から細胞体へのタウタンパク質の再分配を促進することが示されています。(1302) アノナシンの神経毒性に関する研究では、この分子への長期暴露が必要であることが示唆されています。しかし、この抽出物の安全性を実証する臨床研究は不足しており、これはアセトゲニン (AGE) の摂取と神経変性疾患との関連性を考慮すると特に重要です。

2件の臨床研究では、大腸がんの患者に対してアンノナムリカタを評価しました。原発腫瘍切除術を受けた大腸がん患者の外来患者30人が、無作為二重盲検プラセボ対照試験の前後試験に登録されました。患者は2つのグループに分けられ、一方にはアンノナムリカタの葉抽出物を、もう一方にはプラセボを8週間毎日摂取してもらいました（それぞれn=14）。(1303) 28人の被験者が試験を完了しました。生体外(ex vivo)試験では、プラセボ群と比較して、添加群でより高い細胞毒性が見られました。Suronoらは、結腸直腸切除術を受けた20人の患者を、アンノナムリカタ葉抽出物またはプラセボ群に無作為に割り当て、8週間、血清サイトカインレベルを追跡しました。(1304) 炎症性サイトカイン (TNF- α 、IFN- γ) および抗炎症性サイトカインIL-10のレベルに、群間または群内の有意差は認められませんでした。

グラビオラは、体外培養や臨床前動物モデルシステムにおいて、さまざまなヒト悪性腫瘍や疾患因子に対する治療効果が示されています。また、疾患を標的としていて、正常な細胞の生存能力には最小限から全く影響を与えないことも示されています。(1291) しかし、この抽出液が推奨される前に、さまざまな悪性腫瘍を持つ患者を対象に、アンノナムリカタ葉抽出液の安全性、耐容性、有効性を決定するためのさらなる研究が必要です。

第10章：第四段階の転用医薬品 - 推奨しない

41. ビタミンB複合体および抗酸化物質

葉酸（葉酸）およびビタミンB12を含むB複合ビタミンは、腫瘍の進行および転移のリスクを高めるため、がん患者には避けるべきです。実際、これらのビタミンは腫瘍の成長因子として作用します。この観察結果は、葉酸代謝を阻害する抗代謝物が抗がん化学療法剤として有効であるという事実によって裏付けられています。

葉酸（ビタミンB9）は、葉野菜、豆類、穀物に含まれる水溶性のビタミンB群です。米国では、小麦粉への葉酸添加が義務付けられています。栄養状態が良好な欧米社会においても、妊娠中の女性に葉酸を定期的に補給することで、神経管欠損症のリスクが大幅に減少します。1980年代の観察研究では、葉酸の摂取量が少ない食事は心臓病や結腸直腸がんのリスクを高める可能性があることが示唆されました。(57) ビタミンB群の補給に対する熱意は、これらの疾患を軽減できるかどうかを判断するための研究につながりました。残念ながら、これらの研究は有害であることが証明されました。

観察研究では、ホモシステイン値の低下は冠動脈性心疾患および脳卒中の発生率の低下と関連しています。葉酸およびビタミンB6とB12はホモシステイン値を低下させます。2006年、HOPE2研究では、これらのビタミンの補給が血管疾患患者における重大な心血管系事象のリスクを低減させるかどうかを評価しました。(1305) HOPE2では、葉酸、ビタミンB6、B12の補給は心臓病を低減させることはできないことが分かりました。しかし、この研究では、大腸がんリスクが36%増加するという懸念すべき結果（統計的には有意ではない）と、前立腺がんリスクが21%増加するという結果が示されました。アスピリン／葉酸による大腸ポリープ予防の臨床試験では、6年間にわたる葉酸の補給により、進行がんのリスクが67%増加することが分かりました。(1306)

SWOG S0221臨床試験では、乳がん患者をサイクロフォスファミド、ドキソルビシン、パクリタキセルのグループ間メトロノミック化学療法（メトロノーム投与、12章参照）に無作為に割り当て、登録時および治療中のサプリメントの使用について調査しました。

(458) この研究では、治療前および治療中のいずれの時点においても、抗酸化サプリメント（ビタミンA、C、E、カロチノイド、コエンザイムQ10）の使用は再発の危険性を高めることが判明しました（HR 1.41；95%CI 0.98～2.04；p=0.06）。さらに、ビタミンB12の使用は、化学療法の前後を問わず、無病生存率の低下（HR 1.83；95%CI、1.15～2.92；P<0.01）および全生存率の低下（HR 2.04；95%CI、1.22～3.40；p<0.01）と有意に関連していました。

2つの大規模試験、ノルウェービタミン（NORVIT）試験と西ノルウェーB介入試験（WENBIT）により、高用量のビタミンBサプリメントが心臓病を減少させないことが確認されました。(1307, 1308) ノルウェーでは穀物やその他の農産物への葉酸の添加は行

われていないことに留意すべきです。Ebbingらは、がんのリスクに焦点を当てて、これら2つの研究の参加者を対象に統合分析と追跡調査の延長を行いました。(1309) 平均77か月の追跡期間の後、葉酸とビタミンB12の投与を受けた参加者では、プラセボ投与を受けた参加者と比較して、がんリスクが増加しました (HR 1.21;95%CI 1.03-1.41 ; P=0.02) 。また、がんによる死亡率も増加しました (HR 1.38 ; 95%CI 1.07-1.79 ; P=0.01) 。ビタミンB6の投与は、有意な効果と関連していませんでした。

セレンウムとビタミンEによるがん予防試験 (SELECT) では、ビタミンEは前立腺がんのリスクを有意に増加させることが示されました (HR,1.17 ; 99%CI 1.004-1.36 ; p=.008) 。(1310)

抗酸化物質 (ビタミンA、C、E、コエンザイムQ10、N-アセチルシステイン) は、がん患者には避けるべきです。Wangらは、ビタミンC、ビタミンE、およびN-アセチルシステイン (NAC) がBACH1メカニズム (酸化還元感受性転写因子BTBおよびCNCホモロジー1) によって腫瘍の血管新生を促進することを実証しました。(457) さらに、Zang らは、グルタチオンとIgG4の併用が局所免疫抑制を促進することで腫瘍増殖を促進することを実証しました。(98)

42. コルヒチン

コルヒチンは、有毒植物であるメドウスサフラン (*Colchicum autumnale* L.) の主要アルカロイドであり、痛風や家族性地中海熱の治療に用いられる古典的な薬剤です。(1311-1313)

コルヒチンは、G2/M期で細胞周期をブロックし、アポトーシスを誘発することで微小管形成を阻害し、抗増殖効果を発揮します。(1313) コルヒチンは毒性があるため、がんの治療にはほとんど使用されません。しかし、より好ましい薬理学的特性を持つ、新規で有用な薬剤の開発を期待して、コルヒチンの類縁体が多数合成されています。(1311、1312、1314) コルヒチンの半合成品にはコルヒチンよりも毒性の低いものもあり、複数の固形がんを直接標的とする潜在的な薬物送達戦略を伴う、有効で毒性の低いコルヒチン半合成製剤の研究が進められています。

抗がん作用の経路と作用機序

コルヒチンは、有糸分裂阻害薬としてよく知られており、有糸分裂細胞が有糸分裂期に進行するのを防ぎます。(1311) コルヒチンは、微小管の端に結合することで、チューブリン-コルヒチン (TC) 複合体を形成します。これにより、チューブリン格子の動力学に干渉することで、微小管の生成と重合が妨げられます。(1311、1315-1317) コルヒチンは、細胞移動、細胞分裂、イオンチャネルの調節、細胞形状など、微小管の機能に依存する多数の細胞活動を妨害します。(1311、1318) コルヒチンには抗炎症作用があり、これは主に白血球と微小管の下流の細胞機能の混乱によって引き起こされます。

(1311) コルヒチンは血管新生を阻害し、MMP9およびFAK/SRCの低発現を介して、細胞侵入、細胞移動、および接着を抑制します。(1311, 1319, 1320) コルヒチンは、NCI-N87細胞におけるPI3K/AKT/mTORシグナル伝達経路の抑制を介して、カスパーゼ-3媒介アポトーシスを促進しました。(1311、1321-1324) コルヒチン誘導体によって、アポトーシス促進タンパク質p21も細胞内で活性化されています。(1311、1325)

臨床研究

臨床研究の大半はin vitroまたはin vivoで行われており、コルヒチンは、下咽頭がん、胃がん、乳がんの他、前立腺がん、結腸がん、肝臓がん、白血病、膵臓がんに対する有効な補助療法となりうることを示すデータがあります。(1311, 1326-1329) Kuo らは、12年間のコホート研究の結果から、痛風を患う台湾人男性患者において、コルヒチンの使用は全悪性腫瘍の発生率の低下と関連しており、特に前立腺がんおよび大腸がんの発生率の低下と関連していると報告しています。(1330)

コルヒチンの安全性

コルヒチンは治療域が狭く、無毒性量、毒性量、致死量に明確な区別がなく、この薬物には重大な安全性の懸念があります。(1313, 1331) さらに、薬物の蓄積や高用量投与は、重篤な、しばしば致死的な結果を招くことがあります。(1332) コルヒチン中毒は時に故意に起こされますが、意図しない中毒も一般的であり、しばしば不良な転帰と関連しています。(1332)

吐き気、嘔吐、下痢などの胃腸障害は、コルヒチン療法に伴う最も一般的な副作用です。(1313) しかし、コルヒチンは骨髄抑制、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血を引き起こすことがあり、これらは生命を脅かすか、致命的となる可能性があります。さらに、コルヒチンは神経筋および肝臓への毒性と横紋筋融解症との関連性があります。治療域が狭く、毒性があるため、コルヒチンはがん患者への日常的な使用は推奨されていません。

43. エシアクとフラワーエッセンス

エシアクとフラワーエッセンスは、抗がん治療として使用されてきたハーブティーの混合物です。糖尿病、エイズ、胃腸疾患など、その他の健康状態の治療にも使用されてきました。しかし、エシアクの使用を裏付ける臨床データはありません。

エシアクの成分：ゴボウ (*Arctium lappa*)、ルバーブ (*Rheum palmatum*)、ヒメスイバ (*Rumex acetosella*)、アメリカニレ (*Ulmus rubra*)。

フラワーエッセンスの成分：エシアク、レッドクローバー (*Trifolium pratense*)、ブレデッドシスル (*Carduus benedictus*)、ケルプ (*Laminaria digitata*)、ウォータークレス (*Nasturtium officinale*)。(1333, 1334)

4種類のハーブを配合した植物製剤であるエシアクは、1920年代にカナダ人看護師のルネ・ケイス（Rene Caisse）によってがん治療薬として広められました（エシアクはケイスを逆から綴ったものです）。(1333) 彼女は、オジブワ族の治療師からエシアクの作り方を学んだと主張する患者からその処方入手したと考えられています。その患者は、その混合物が乳がんを治したと述べていました。ケイスは、この処方をがん患者の治療に用いるため、お茶や注射の形で使用し始めました。しかし、エシアクの使用に対する懸念から、1938年にオンタリオ州のがん委員会が調査を行いました。エシアクの有効性を示すエビデンスは見つかりませんでした。しかし、ケイスは患者への提供を継続し、さらに4種類のハーブを加えることで、その使用を促進するために元の製品を改良しました。(1333) 新しい処方であるフラワーエッセンスは、エシアクよりも効能が高いと考えられ、味も改善され、患者が経口摂取できるため、注射の必要がなくなりました。エシアクとその類似品であるフラワーエッセンスは、さまざまな企業によって製造され、粉末、カプセル、お茶、液体抽出物の形で世界中で販売されています。英国、オーストラリア、北米では、40種類以上のエシアクが販売されています。(1335) エシアクとフラワーエッセンスは米国で広く入手可能であり、2000年の売上は800万ドルを超えています。(1334)

エシアク（Essiac）とフラワーエッセンス（Flor-Essence）は栄養補助食品として販売されており、特にがんなどの慢性疾患の治療に患者が使用しています。ハーブティーの抗がん作用のエビデンスは、カナダで約40年にわたって記録された逸話的な報告に限られています。個々の症例報告では、このお茶が生活の質を改善し、痛みを和らげ、がん患者の一部ではがんの進行に影響を与える可能性があることが示唆されています。現在、エシアクはカナダでは販売されていませんが、カナダ政府は、エシアクを患者に販売することを人道的な理由から認めています。2000年に実施された調査では、乳がんを患うカナダ人女性のほぼ15%が何らかのエシアクを使用していることが分かりました。(1336)

エシアクは、特に顆粒球の食作用の刺激、CD8+細胞の活性化の増加、炎症経路の適度な抑制を通じて、免疫調節作用に著しい効果を示します。(1337) エシアクは、in vitro研究により抗酸化作用(1338) および細胞毒性(1337, 1339) を持つことが示されていますが、一方で、ヒト乳がん細胞の増殖を促進することも示されています。前立腺がん細胞に対する増殖抑制効果に関する研究でも、相反する結果が報告されています。(1341, 1342) 乳がん患者を対象としたレトロスペクティブ研究では、エシアクが生活の質や気分を改善しないことが分かりました。(1343) エシアクは、特にCYP1A2とCYP2C19を含むいくつかのCYP450酵素を阻害します。(1337)

1970年代と80年代には、米国国立がん研究所をはじめ、カナダと米国の複数の研究者がエシアクを研究しました。(1344, 1345) しかし、いずれも有効性を示すエビデンスを見つけることはできませんでした。1970年代半ば、メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター（MSKCC）の研究者は、さまざまな動物白血病および腫瘍モデルを用いた17の異なる実験を行いました。エシアクの抗がん作用を検出できませんでした。(1345) 1983年、米国国立がん研究所は、カナダ厚生省（健康保護局）が動物実験を要請したた

め、エシアクの液体サンプルをテストしました。(1345) これらの研究では、マウスP388リンパ性白血病腫瘍システムにおいて抗がん作用は認められず、テスト動物に投与されたエシアクの最高濃度において致死性毒性が見られました。2004年のラットモデルにおけるフラワーエッセンスのin vivo研究では、ハーブ混合物の投与後の乳腺腫瘍の発生が調べられました。Sprague-Dawleyラット (N=112) は3つのグループに分けられました。

(1345) 対照群 (n=35) には水だけを与えました。2番目のグループ (n=40) には、一般的に推奨されている用量と同等の用量を摂取させるため、飲料水に3%のフラワーエッセンスを混ぜて与えました。3番目のグループ (n=37) には、用量反応関係を調査するため、飲料水に6%のフラワーエッセンスを混ぜて与えました。乳腺腫瘍は、7,12-ジメチルベンズアントラセンの40mg/kg体重投与により誘発されました。19週目において、触知可能な乳腺腫瘍の発生率は、コントロール群 (51%) と比較して、両方のフラワーエッセンス群で高くなりました (65%および59.4%)。(1345, 1346) この研究結果は、エシアクがヒト乳がん細胞の体外増殖を促進することを示したKulpらの研究と一致しています。(1340)

1980年代初頭、カナダ厚生省は、1978年から1982年の間にカナダの緊急薬物放出プログラムによりエシアクを入手した86人のがん患者について、医師が自主的に提出したデータの回顧的調査を実施しました。(1345) そしてカナダ厚生省は、エシアクの恩恵を受けなかった患者47名を発見しました。主観的な改善が見られた患者は1名、鎮痛剤の使用量が減少した患者は5名、目的に応じた反応が見られた患者は4名、そして症状が安定した患者は4名でした。残りの25名の患者のうち、17名が死亡しており、8名の報告は評価不能とされました。

根拠のない主張にもかかわらず、エシアクは現在でも人気の高い抗がん療法です。エシアクおよびエシアク製剤については、ヒトに対する安全性および有効性のデータが不足しています。エシアク製剤には多くの種類がありますが、商標登録されているエシアクは1種類だけで、その商品の成分は不明であることを消費者は認識しておくべきです。有害作用や相互作用は、どの成分によっても起こり得ます。より確固とした結論を導くには、エシアクを試験し、臨床結果を評価する、よく計画された試験が必要です。(1335)

44. サメ軟骨

1992年にW・レーン著『サメはがんにならない』が出版されて以来、サメ軟骨は1990年代の新しい「がん治療薬」として宣伝されてきました。1995年には、サメ軟骨製品の年間世界市場は3000万米ドルを超え、通常は栄養補助食品として数十種類の製品が市場に出回っています。(1347)

サメの軟骨抽出物の粗製物ががんの治療薬として宣伝されたことにより、少なくとも2つの重大な悪影響が生じました。それは、サメの個体数の劇的な減少と、がん患者が効果的ながん治療から逸れたことです。(1348)

サメにがんがないという主張は、その使用を正当化する主な理由となっています。(1348) この療法の推進派は、サメの大部分が軟骨であるため、サメの軟骨にがんがほとんど見られない理由があるはずだと考えています。したがって、この議論では、患者がこの軟骨を任意の量摂取すれば（おそらく粉碎して錠剤にしたもの）、がんが退縮するとしています。この説明は単純で表面的には魅力的であり、無害な物質でがんが治るという希望を与えます。残念ながら、サメ軟骨の効能に関する主張は、管理された臨床試験による客観的なデータによって裏付けられていません。

サメ軟骨の抗腫瘍作用の作用機序として提案されているものには、血管新生の直接的または間接的阻害が含まれます。シュモクザメの軟骨から分離された2種類の糖タンパク質、スフェルナスタチン1および2は、強力な血管新生阻害活性を有し、腫瘍新生血管を阻害することが報告されています。(1349)

ミラーらは、進行がんの治療におけるサメ軟骨の安全性と有効性を評価する第I/II相臨床試験を実施しました。(1350) 60人の患者に、1日あたり1g/kgのサメ軟骨を経口投与する3分割投与を行いました。5人の患者は、胃腸毒性またはサメ軟骨に対する不耐性により、試験から除外されました。12週間で病状が進行した患者は27人でした。完全奏効（CR）または部分奏効（PR）は認められませんでした。研究対象全体における腫瘍増悪までの期間の中央値は7±9.7週間でした。進行がん患者において、サメ軟骨は生活の質に有益な効果をもたらさないという結論に達しました。16.7%という安定疾患率は、支持療法のみで治療された進行がん患者の結果と類似していました。

北中部がん治療グループの臨床試験では、標準治療を受けている乳がんまたは大腸がん患者を対象に、サメ軟骨製品または外見も匂いも同じプラセボを1日3～4回投与する群に無作為に割り付けました。(1351) 合計83人の評価可能な患者のデータを分析しました。標準治療にサメ軟骨製品を追加した患者と標準治療にプラセボを追加した患者の間で、全生存期間に差は認められませんでした。同様に、サメ軟骨を摂取した患者の生活の質がプラセボを摂取した患者と比較して改善したという兆候も認められませんでした。

45. レトリル（アミグダリン）

がん治療におけるレトリルの使用については、組織ぐるみで隠蔽工作が行われ、in vitroの有効性データが公表されていないという主張や、陰謀論まで飛び出すなど、非常に物議を醸しています。要旨としては、レトリルにはin vitroでの抗がん作用があるものの、信頼性の高い再現可能な動物モデルデータは不足しており、患者に対する信頼性の高い抗がん効果も認められていません。さらに、重大な毒性が発生する可能性もあります。

アミグダリンは、“苦いアーモンド”（別名 苦扁桃）や桃などの食用植物の種子に含まれる天然のシアン化配糖体です。“苦いアーモンド”は古代から、解熱、頭痛（下剤作用によ

る)、利尿薬として用いられてきました。(1352) アミグダリンはブドウ糖2分子とベンズアルデヒドおよびシアン化水素の各1分子から構成されています。アミグダリンの抗がん作用は、酵素的に放出されたシアン化水素と非加水分解性のシアン化配糖体の細胞毒性効果と関連していると考えられています。

1952年、エルンスト・テオドール・クレブス・ジュニアは、アミグダリンの1つのブドウ糖サブユニットをより有害性の低いアミグダリン誘導体に合成し、それを「Laetrile(レトリル)」と名付けました。アミグダリンとその変異体の混合物は、クレブスによって「ビタミンB17」と名付けられましたが、本来の意味では、アミグダリンもレトリルもビタミンではありません。(1352) 1977年、米国FDAは、レトリルの安全性と有効性を示すエビデンスはないとする声明を発表しました。米国および欧州では、アミグダリンとレトリルの販売は禁止されています。

アミグダリンから派生したレトリルは、30年以上にわたってがん治療における代替自然療法として使用されてきました。がん治療におけるレトリル／アミグダリンの使用については議論の余地があります。一方では、この化合物はin vitroでは抗がん作用を示しますが、酵素分解やシアン化水素の生成により有毒となる可能性があります。(1352) さらに、がん細胞株に対する抗がん作用を示す研究結果があるにもかかわらず、アミグダリンの抗がん作用に関する臨床的エビデンスは確立されていません。また、高用量のアミグダリンへの暴露はシアン化物の毒性をもたらす可能性があります。(1352)

in vitroの細胞培養研究では、がん治療に有益であると考えられるアミグダリンのいくつかの作用が示されています。(1353、1354) 例えば、アミグダリンにはアポトーシス関連タンパク質やシグナル伝達分子を制御する能力があり、これは腫瘍増殖の減少を説明するものかもしれません。アミグダリン治療は、ヒトの前立腺がん細胞DU145およびLNCaPにおいてBAXの発現を増加させ、BCL-2の発現を減少させ、カスパーゼ-3の活性化を誘導しました。(1355) また、内因性ミトコンドリア経路を介したHeLa子宮頸がん細胞のアポトーシスを誘導し、(1356) さらに、FAK (focal adhesion kinase) の活性化と β 1インテグリンの調節により、膀胱がん細胞UMUC-3およびRT112の接着と移動を減少させました。(1357)

レトリルは、1970年代にスローン・ケタリングがん研究所の小松嗣郎博士によってマウスモデルで研究されました。この研究は査読付き論文として発表されることはありませんでしたが、スローン・ケタリングの元職員でサイエンスライターのラルフ・モスによってメディアで宣伝されました。自然発生の乳腺腺がんを患うCD8F1マウスを用いた6つの一連の実験において、杉浦は、アミグダリン1,000～2,000mg/kg/日を投与したマウスのうち、肺転移が見られたマウスの割合が平均21%であったのに対し、対照群では90%であったことを、顕微鏡を用いた肉眼観察により指摘しました。(1358) これらの初期の観察結果の重要性は、3人の独立した研究者の否定的な発見、杉浦が参加した3つの否定的な共同実験のうち2つ、そして特に、杉浦と他の研究者が盲検下で実施した抗がん活性が

見られなかった盲検実験によって疑問視されています。(1358) コントロール動物は、様々な用量およびスケジュールでアミグダリンを投与された動物よりも長生きする傾向にありました。(1359) しかし、これらの否定的な調査結果の正確性は疑問視されており、「隠蔽」が示唆されています。「セカンド・オピニオン：スローン・ケタリングにおけるレトリル」と題されたドキュメンタリーの中で、モスは「レトリルはがんの拡大を食い止めたのに、彼らは私たちに嘘をついた」と主張しています。

<http://www.secondopinionfilm.com/>。彼のデータは公表されたことがなく、また他の研究者によって彼の研究が再現されたこともないため、杉浦博士の研究の真の所見は不明です。しかし、以下に概説するように、レトリルの臨床的有効性が証明されていないことから、彼の研究結果の妥当性には重大な疑問が残ります。

1978年、米国国立がん研究所（NCI）は、全国的な回顧的分析に基づくレトリルに関する特別報告書を公表しました。レトリルによる目的の利益が得られたと考えられる症例について、米国の医師385,000人とその他の医療従事者70,000人に郵送で依頼をしました。少なくとも7万人のアメリカ人がレトリルを使用したと推定されているにもかかわらず、評価の対象となったのは93人の症例だけでした。これらのレトリル症例のうち、26例は文書が不十分であったため除外されました。分析対象の記録には、同数の従来治療を受けた症例が研究所のファイルから追加されました。実際の治療については知らされていない12人の腫瘍専門医の審査委員が、93人の患者の要旨記録から抽出された160コースの治療（レトリル68コース、化学療法68コース、無治療24コース）の結果を評価するように求められました。審査委員は、レトリルによる6つのコースが反応（2つの完全反応と4つの部分反応）をもたらしたと判断しました。これらの結果だけでは、レトリルの抗がん作用を裏付ける明確な結論は導き出せません。

1982年、レトリルを投与されたがん患者178人を対象とした臨床試験の結果が『New England Journal of Medicine』誌に発表されました。(1361) がんの治癒、改善、安定化、がんに関連する症状の改善、寿命の延長などの面で、実質的な効果は認められませんでした。アミグダリン療法の危険性は、シアン化物中毒の症状によって複数の患者で明らかになりました。論文は次のような結論で締めくくられています。「アミグダリン（レトリル）は、がん治療薬としては有効ではない有毒な薬剤である」。経口摂取されたシアノ配糖体による致死性および非致死性の毒性は、世界中で報告されています。(1359) 2007年に発表された系統的レビューには36件の研究が含まれていますが、そのいずれも「レトリルの有効性を証明するものではありませんでした。(1356) 2015年に発表されたコクランの系統的レビューでは、その採用基準を満たす研究は特定できませんでした。(1362) このレビューの著者は、「レトリルまたはアミグダリンががん患者に有益な効果をもたらすという主張は、現時点では信頼できる臨床データによって裏付けられていない」と結論づけました。「入手可能な最良」のデータに基づき、レトリルの使用は推奨できません。

第11章：併用療法の可能性

温熱療法

1890年代にウィリアム・クーリー博士が、がん患者の感染症が腫瘍の縮小と関連していること、また弱毒化した細菌培養液の混合液を注入すると発熱と顕著な抗腫瘍効果が得られることを観察したことから、がん治療における温熱療法への関心が再び高まりました。(1363) 温熱療法 (Therapeutic Hyperthermia, TH) は、外部からの物理的手段によって腫瘍塊の温度を41～45℃に上昇させることのできる治療法と定義することができます。(1364, 1365) 温熱療法は、1935年にWarrenによって放射線療法と併用して初めて使用されました。(1366) このシリーズでは、32人の患者全員がこの治療法に反応したようです。その後、進行がんや再発がんの治療において、温熱療法は放射線療法および／または化学療法と併用され、目覚ましい成果を上げています。第II相／第III相臨床試験では、子宮頸がん、再発乳がん、頭頸部がん、黒色腫、肉腫、肝臓がん、神経膠芽腫、脾臓がんなど、高リスクのがん患者の局所腫瘍制御と生存率に温熱療法併用療法が有益であることが示されています。(1365, 1367-1370) 1970年代から2000年代にかけて実施されたさまざまなin vitroおよびin vivo研究により、41～43℃の温熱療法によって放射線誘発損傷が増強されることが明らかになりました。(1371) Horsmanによるレビューでは、温熱療法が放射線療法の強力な増強剤であることが明確に示されています。(1372) 臨床データによると、温熱療法を放射線療法の前または後に4～8時間の間隔を空けて適用することで、温熱療法と放射線療法の相乗効果が得られることが判明しています。化学療法を同時併用することも可能であり、その活性は相加的です。前臨床研究では、免疫チェックポイント阻害剤と温熱療法を併用することで相乗効果が得られることが実証されています。(1373) このようなデータがあるにもかかわらず、最近の系統的レビューでは、「がん患者に対する代替的高温療法の有益性を示す臨床的エビデンスは不足している」「がん患者の生存率や生活の質の改善に関するエビデンスは、全身温熱療法にも電気温熱療法にも存在しない」と結論づけられています。(1374) しかし、系統的レビューとメタ解析では、温熱療法を併用した同時化学放射線療法は、急性および慢性の毒性を増加させることなく、局所進行子宮頸がん患者の全生存率を有意に改善することが示されました。(1375) さらに、温熱療法単独では、がん患者に対する効果は限定的であるようです。がん患者に対するサウナ浴／スチーム浴の効果に関するデータは不足しています。(1376) 前向きコホート研究により、サウナ入浴は男性のがんリスクを増加させず、また減少もさせないことが実証されました。(1377) しかし、ランダム化比較試験では、乳がん寛解期の女性における温泉療法が、職業および非職業活動の再開に対して、費用対効果の高い有益な効果をもたらすことが示されました。(1378)

現在の温熱療法としては、一般的に局所、局所領域、および全身の温熱療法を含み、マイクロ波、高周波、レーザー、超音波など、多くの加熱方法によって実施することができます。(1365) 温熱療法の分野では比較的新しい技術として、局所的に注入されたり全身に投与されたりしたナノ粒子が外部エネルギー源によって活性化され、熱を発生させるナノ

テクノロジーがあります。(1365, 1379, 1380) この方法では、通常は懸濁液として投与されるナノ粒子は、外部磁場によって選択的に加熱される小さな熱吸収体です。この外部磁場は、これらのナノ粒子だけに作用します。

腫瘍の熱に対する生物学的反応は、がん細胞自体の本質的特性と周囲の環境の両方に依存します。実際、腫瘍微小環境（TME）の変化により、熱に対する反応が増減する可能性があります。40℃から43℃の範囲では、がん細胞の大部分が死滅する傾向にある一方で、健康な細胞の大部分は生き残る傾向にあります。(1365) がん細胞が高温（40℃から43℃）にさらされると、時間と用量に依存した不可逆的な損傷を受けます。

熱の影響を受ける生化学的プロセスはいくつかあり、PietrangeliとMondoviが概説し、以下に要約されています。(1381)

- ・ DNA、RNA合成、DNA修復作用機序、細胞呼吸が阻害されます。
- ・ 熱の存在下では、がん細胞膜はより透過性が高くなり、流動的になります。これは、薬剤の取り込みが増加する理由を部分的に説明している可能性があります。
- ・ 多段階修復システムにおける主要な酵素であるDNAポリメラーゼ- β は、強く阻害されます。
- ・ ミトコンドリアのクリステ（葉状体）に構造変化が起こります。
- ・ 熱ショックタンパク質（HSP）の産生が促進されると、熱耐性と腫瘍の免疫原性に影響を与えます。
- ・ 熱により活性酸素ラジカルの流入が増加し、細胞毒性が増強されます。
- ・ 温熱療法はがん細胞のアポトーシスを誘導する強力な方法です。(1382) 温熱療法と薬剤の併用は、がん細胞のアポトーシスを相乗的に促進します。

さらに、腫瘍微小環境（TME）は温熱療法に対する感受性を変化させますが、一方で温熱療法は微小環境自体を変化させます。温熱療法はナチュラルキラー細胞や熱ショックタンパク質など、自然免疫および獲得免疫の多くの側面を調節します。(1383) 温熱療法と放射線療法は、温熱療法単独と比較して制御性T細胞(Treg)の動員を減少させ、マクロファージはM2マクロファージの発現減少という形でこの関連性に影響を受けます。温熱療法のもうひとつの重要な抗腫瘍効果は、血管新生を阻害する能力です。温熱療法によって引き起こされる細胞障害は、細胞周期の特定の段階にある細胞に対してより細胞毒性となる放射線療法や多くの化学療法とは対照的に、細胞周期に依存しないものです。(1379)

手術中に腹腔内化学療法を温熱条件下で実施できる場合、これを温熱性腹腔内化学療法（HIPEC）と呼びます。(1384) 温熱療法は、腹膜表面における化学療法の浸透性を高め、がんの化学療法に対する感受性を高めます。卵巣がんの治療における腫瘍減量手術（がん組織を全て切除するのが不可能な場合に、がんの大きさを縮小することを目的とする外科的切除）へのHIPECの追加は、無病生存率の改善が実証されています。(1384)

温熱療法は、熱ショックタンパク質（HSP）による危険シグナルの伝達とそれに続く免疫系の活性化により、腫瘍微小環境（TME）の免疫状態を調節します。免疫調節作用により、温熱療法はがんに対する防御力を備えた治療法となるだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤の強化を補完する形で、I型に類似した腫瘍微小環境(PD-L1の過剰発現と腫瘍浸潤リンパ球の増加)（訳注21）を作り出す信頼性の高い治療法となります。(1373) 温熱療法が転用薬の免疫増強特性に及ぼす影響については（本書で検討されているような）研究は行われていません。温熱療法はリスクの低い介入法ですが、データ不足により、転用薬との組み合わせについては、現時点では強く推奨することはできません。単一の症例報告では、代謝をサポートする化学療法（インスリン強化療法）、ケトーシス、温熱療法の併用で治療した広範囲転移性乳がん患者の治療が成功したことが報告されています。(1385) サウナ入浴は全死因死亡率を低下させることが示されています。(1386) サウナ入浴はリスクの低い介入であり、腫瘍微小環境（TME）の免疫機能を確実に改善する可能性があるため、がん患者がこの介入を検討することは妥当であると考えられます。

（訳注21）I型腫瘍微小環境とは、膠芽腫の腫瘍微小環境におけるタイプIインターフェロンシグナルの役割を調べる研究において用いられています。

腫瘍治療電磁場

腫瘍治療電磁場（Tumor Treating Fields、TTF）は、Optune®システムを介して交流電界を交互に照射する非侵襲性の細胞分裂阻害療法です。(1387) 腫瘍治療電磁場（TTF）は、2つの直交するトランスデューサーアレイセットを使用して、腫瘍に経皮的に照射される100～400kHzの交流（AC）電界です。トランスデューサーアレイは1秒ごとに順次活性化され、標的に対する電界の方向を変化させます。(1388) TTFの作用機序には、分極可能な細胞内構造と分裂の阻害が関与しています。TTFは、細胞周期停止につながる有糸分裂紡錘体の集合チェックポイントを誘導し、続いて有糸分裂のずれが生じ、最終的に細胞死または老化が起こります。(1388) さらに、TTFはAMPK、miR29b、および他のオートファジー促進因子を誘導することで、オートファジーを促進します。TTFには、STING経路の活性化、樹状細胞およびM1マクロファージのMHCII、CD80、CD40の発現増加、M1マクロファージの分極化などの免疫学的効果があります。(1388) TTFは、実験モデルにおいて、LN-18神経膠腫細胞の移動および浸潤を抑制することが示されています。経口または静脈内投与の治療法のような全身的な半減期を持たないTTFは、電界が活発に分裂しているがん細胞だけに適用され、健康な細胞には適用されないため、その治療効果を発揮します。したがって、治療効果を最大限に高めるには、治療へのコンプライアンスが重要となります。(1387)

腫瘍治療電磁場（TTF）は、多形性膠芽腫（GBM）患者において最も広範に研究されています。TTFは現在、非小細胞肺癌（NSCLC）、膵がん、卵巣がん患者に対する補助療法として評価中です。(1388) 多形性膠芽腫（GBM）患者では、TTFは患者の頭皮上に置かれたトランスデューサーアレイを介して腫瘍部位に送達されます。新たに診断された

GBM患者を対象とした第Ⅲ相EF-14 RCT (n=695) では、TTFをテモゾロミド (TMZ) の維持療法と併用した場合、TMZ単独療法と比較して無増悪生存期 (HR 0.63 ; 95%CI 0.52-0.76 ; P<0.001)、および全生存期間 (HR 0.63 ; 95%CI 0.53-0.76 ; P<0.001) が有意に改善することが示されました。(1389, 1390) 全米総合がんセンターネットワーク (NCCN) は、新たに診断された患者および再発性膠芽腫患者の治療に、TTFとTMZの併用を推奨しています。この情報を踏まえ、多形性膠芽腫 (GBM) 患者は、可能であればTTFを補助療法の選択肢として検討すべきです。(1391)

光線力学療法

光線力学療法 (Photodynamic therapy, PDT) は、光感受性物質と酸素の存在下で可視光線によって組織を破壊する治療アプローチです。(1392) 光感受性物質の分子が光エネルギーにさらされると、低エネルギーのシングレット状態 (孤立電子状態) の電子が高エネルギーのシングレット状態に飛び移り、一部は自然に励起されたトリプレット状態 (励起三量体状態) に変換されます。励起されたトリプレット状態は、酸素を生成する活性酸素種と相互作用します。活性酸素種は、アポトーシス、ネクローシス (壊死)、オートファジー関連細胞死の複雑な相互作用により、局所的に細胞死を引き起こします。(1393)

光が治療効果を持つ可能性があることは、数千年も前から知られていました。3000年以上も昔、古代インドや中国文明の時代から、主に活性化学物質と組み合わせて、さまざまな疾患の治療に用いられてきました。例えば、白斑、乾癬、皮膚がんなどの治療に対する使用です。日光浴には、紫外線B波 (UVB) と、皮膚および近赤外線 (NIR) 放射 (太陽光の約40%) (訳注22) によるビタミンDの合成という2つの大きな治療効果があります。近赤外線 (NIR) 放射には、ミトコンドリアメラトニン合成など、健康に多大な効果をもたらすものもあります。(1394, 1395) 現代のライフスタイルにより、現代人は近赤外線への暴露が著しく不足しています。(1395)

(訳注22) 波長0.78~2.0 μm を近赤外放射と言います。

太陽光のすべての波長のうち、近赤外線-A(NIR-A)放射は組織への浸透が最も深く、最大23cmに達します。1918年のインフルエンザ大流行の際には、重症患者に対して「インフルエンザの戸外治療」(日光浴) が最も効果的であったようです。(429) さらに最近の予備的研究では、日光を避けることはあらゆる原因による死亡率のリスク要因であることが示されました。(430) この研究では、日光を避ける人々の死亡率は、最も日光を浴びるグループと比較して約2倍高いことが分かりました。

皮膚科医は、光線性角化症や早期の非黒色腫皮膚がんの治療に、局所光感受性剤を用いた光線力学療法 (PDT) を一般的に使用していますが、固形がんを含め、光線力学療法 (PDT) の潜在的な適用ははるかに広範囲にわたります。(1392) 悪性および前悪性腫瘍

の治療にPDTが利用される場合、患者には、腫瘍病変に優先的に蓄積し、光によって活性化されて細胞死を引き起こす増感剤が投与されます。(1393)

皮膚疾患の治療に光線力学療法（PDT）を行う場合、通常は5-アミノレブリン酸やメチルアミノレブリン酸などの局所用光感受性物質が使用されます。これらはプロトポルフィリンIXの前駆体です。(1392) 内臓腫瘍の治療には、静脈内または経口の光感受性物質が必要であり、この適応症に対して最も一般的に使用される光感受性物質はポルフィマーナトリウムです。ポルフィマーナトリウムは630nm（赤色光）の光を吸収します。PDTは、レーザー、白熱灯、レーザー発光ダイオード、経皮光ファイバー装置、自然光など、さまざまな光源を用いて実施されています。(1396)

光線力学療法（PDT）のがん細胞を死滅させる効果は実験モデルで実証されていますが、(1397) 非皮膚悪性腫瘍患者におけるこの治療法の有効性を示す臨床研究は限られています。(1396, 1398-1400) 非皮膚がん患者における光線力学療法および光線力学的修飾の役割については、さらなる評価が必要です。しかし、ミトコンドリア機能を改善するためには、すべての患者が可能な限り（少なくとも週3回）正午の日光を30分間浴びることを提案します。これは、正午の散歩を活発に行うことで最も効果的に達成できます。

高気圧酸素療法

低酸素症は固形腫瘍の重要な特徴であり、細胞の生存率の向上、血管新生、解糖代謝、および転移を促進します。高気圧酸素療法（Hyperbaric Oxygen Therapy、HBOT）は、何世紀にもわたって、血漿中の溶存酸素量を増やし、それによって組織への酸素供給量を増加させることで、低酸素症や虚血を伴う疾患の改善や治療に用いられてきました。(1401)

高気圧酸素療法（HBOT）は高酸素状態と活性酸素種（ROS）のレベル上昇をもたらし、それによってがん細胞の抗酸化防御が機能しなくなり、細胞死が引き起こされます。(1402, 1403) 過酸素による細胞死の分子メカニズムには、RAGE、CXCR2、TLR3、TLR4などの受容体やプロテインキナーゼを含む複雑なシグナル伝達システムが関与しています。(1404) さらに、予想に反して、HBOTは腫瘍モデルにおいて血管新生阻害効果を誘導することが示されています。(1402, 1405)

高気圧酸素療法（HBOT）はがんの増殖に対しては限定的な効果しか示さないようですが、他の治療法の効果を増強する可能性もあります。Hoffらは、全身転移がんの自然発症モデルにおいて、ケトン食とHBOの併用が顕著な抗がん効果を示したことを明らかにしました。(1406) 低酸素状態は化学療法抵抗性の重要な因子であるとされています。(1401) 化学療法の補助療法としてのHBOTに関する研究では、*in vitro*および*in vivo*の両方で増強効果が示されています。(1401) しかし、Mayerらのリストに挙げられている5つの化学療法剤（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ジスルフィラム、シスプラチン、マフェニ

ド酢酸塩)は、毒性増強の可能性があるため、HBOTとの併用は強く禁忌とされていることを強調しておくことが重要です。高気圧酸素療法と併用する放射線療法は、臨床的に2つの異なる用途で使用されています。(a) 後期放射線障害の治療薬として、(b) 放射線療法の効果を高めることを目的とした放射線増感剤としての用途で使用されています。(1401) Yenは、in vitroおよびin vivoの両方で、高気圧酸素療法ががん幹細胞の形成を抑制し、化学療法および放射線療法に対する感受性を高めることにより、多形性膠芽腫(GBM)に対する補助療法として有望であることを示しました。(1407) 最新のコクラン系統的レビューでは、「高気圧酸素療法(HBOT)が頭頸部腫瘍の局所腫瘍制御と死亡率を改善するといういくつかのエビデンスがある。しかし、その成果は特殊な細分方式の使用に関連しているように思われる。したがって、高気圧酸素療法の利点は慎重に解釈すべきである。」と結論づけました。(1408) 高気圧酸素療法は、特に他の治療法と併用した場合、抗がん介入として有望である可能性もありますが、この介入を裏付ける臨床データは現時点では限られています。

第12章：化学療法：基礎知識

メトロノミック化学療法（メトロノーム投与）

メトロノミック化学療法は、抗がん剤を最大耐用量よりも低い用量で長期間反復投与する新しいタイプの化学療法であり、副作用を軽減しながらがんを治療します。(1409) メトロノミック療法は、腫瘍微小環境（TME）とがん細胞の両方に影響を及ぼすことで治療効果を発揮することが示されています。メトロノミック療法は、従来の化学療法よりも低用量で投与されるため、費用対効果も高いです。メトロノミック療法では、低用量を継続的に投与することで副作用を回避し、その効果は急速ながんの縮小ではなく、無増悪生存期間および全生存期間の延長として現れるはずです。(1410) メトロノミック化学療法は、転移性乳がん、非小細胞肺癌、および神経膠芽腫の患者に対して最も一般的に使用されています。(1410) 22件の臨床試験のメタ解析では、進行乳がん患者において有望な結果が報告されています。(1411)

化学療法の基本

悪性細胞内の特定の分子経路を標的とする、多数のがん治療薬が新たに導入されたにもかかわらず、現在でもDNA損傷性細胞傷害性化学療法が、ほとんどの悪性腫瘍の治療の中心となっています。(1412) 化学療法薬は通常、あらゆる細胞のDNA合成を中断させることでがん細胞を死滅させますが、最も急速に増殖している細胞を最も強く阻害します。ほとんどの化学療法薬は、DNAの構造／機能を変化させることで細胞分裂を妨げるように作用します。(1413-1415) 有糸分裂紡錘体阻害剤は、紡錘体微小管の機能と形成を変化させ、有糸分裂を停止させて細胞死を引き起こします。化学療法剤は、DNAに直接干渉するか、あるいは細胞分裂に必要な主要タンパク質を標的にすることで、アポトーシスによる細胞死を引き起こします。(1416)

残念ながら、正常な分裂細胞、特に骨髄や粘膜などの細胞の入れ替わりが激しい細胞に対して「細胞毒性」を示すこともあります。化学療法剤は一般的に、急速に分裂する細胞を死滅させることで作用します。したがって、これらの薬剤は急速に増殖するがん細胞集団に作用します。腫瘍が大きくなるにつれ、細胞の異質性も高まります。異質性が高くなるほど、化学療法への反応性は低くなります。腫瘍の負荷が大きいため、細胞集団の異質性が高く、がん幹細胞（CSC）の集団は非常にゆっくりと分裂するため、化学療法は転移性疾患に対しては効果が低いことが多いのです。さらに、すでに述べたように、化学療法はがん幹細胞（CSC）を死滅させるのではなく、がん幹細胞（CSC）の成長と拡散を促進する可能性があります。胚細胞腫瘍とリンパ腫を除き、転移性疾患と診断された固形腫瘍患者のほとんどは治癒不可能であり、治療は緩和目的となります（表7を参照）。(1415)

1940年代に導入されて以来、悪性疾患の治療薬として現在では50種類以上の認可薬が存在します。(1415) 化学療法薬は、その由来によって2つのクラスに分類されます。植物由来か人工合成由来かです。(1413、1414) 作用機序によって、アルキル化剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂紡錘体阻害剤などに分類されます(図11参照)。(1413, 1414, 1416) 臨床で用いられるほとんどの化学療法計画は、異なる分類に属する複数の薬剤を併用して構成されています。(1415, 1416) 多くの細胞毒性薬剤の欠点には、骨髄抑制、胃腸管障害、脱毛、吐き気、および治療抵抗性の獲得が含まれます。これらの副作用は、細胞毒性薬剤ががん細胞と正常細胞の両方に作用するために起こります。(1414)

細胞周期の期間は腫瘍と健康な組織でほぼ同じですが、腫瘍では有糸分裂中の細胞の割合が高くなります。転移は一般的に、原発腫瘍のほぼ2倍の成長速度を示します。固形腫瘍のがん細胞の10%未満が、常に活発に分裂しています。(1417) 細胞周期の特定の時点で作用する化学療法剤は、細胞周期特異的薬剤と呼ばれ、最大限の効果を得るにはがん細胞が活発に分裂する必要があります。細胞周期特異的化学療法薬には、タキソール、エトポシド、ビンクリスチン、ブレオマイシンのほか、代謝拮抗薬であるメトトレキサートや5-フルオロウラシルなどがあります。細胞周期特異的ではない一般的な化学療法薬には、シクロホスファミド、シスプラチン、ドキシソルビンなどがあります。

化学療法に関する各患者に合わせた治療方針の決定は、腫瘍の予想される反応（治癒可能性）、病期および病変の範囲（腫瘍量）、転移の有無、および化学療法の毒性による相殺を考慮した患者の併存疾患に基づいて行うべきです。化学療法に対するさまざまながんの治癒可能性は表7に示されています。(11, 221) 転移性固形腫瘍の患者は一般的に治癒不能な疾患になっています。一般的な腫瘍の転移部位は表8に示されています。局所疾患の患者は手術で治癒する可能性があります(表9を参照)。(11) 「化学療法で治癒可能な腫瘍」の患者には標準的な完全化学療法プロトコルが推奨され、治療はできるだけ早く開始すべきです。「化学療法で治癒可能な悪性腫瘍」の治癒可能性は、これらの腫瘍のがん幹細胞(CSC)の自然なアポトーシス感受性と関係している可能性があります。

(221,1418,1419) あらゆる種類のがんにおいて、転用薬や代謝療法を強く考慮すべきであり(癌の治癒の可能性があります)、患者個々の希望に適応させるべきです(図12を参照)。従来の化学療法と転用抗がん剤の対照的な効果は表10に示されています。

固形腫瘍に対して従来の化学療法がしばしば失敗する理由は以下の通りです。

- ・ 固形腫瘍は、多くのゆっくりと成長する細胞からなる不均一な細胞集団で構成されている。
- ・ がん細胞のほとんどは、細胞周期の静止期にある。
- ・ 化学療法は、がん微小環境（がん細胞の増殖を促進する）を改善せず、むしろ悪化させる可能性がある。
- ・ 化学療法は、がん幹細胞(CSC)を殺すのではなく、むしろ増強する。
- ・ がん細胞は化学療法剤に対して耐性となる。(1413)

がん治癒可能	救命効果がある	緩和のみ（転移性）
絨毛がん	乳がん	結腸直腸がん、胆嚢がん
急性リンパ性白血病	卵巣がん	膵臓がん、胃がん
慢性リンパ性白血病	成人急性リンパ性白血病	食道がん、肝臓がん
急性前骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	前立腺がん、膀胱がん、腎臓がん
睪丸がん	甲状腺がん	子宮体がん、子宮頸がん
卵巣胚細胞腫瘍	肺小細胞がん	肺非小細胞がん
ホジキンリンパ腫	多発性骨髄腫	脳腫瘍、副腎腫瘍、黒色腫
低分化型非ホジキンリンパ腫	骨肉腫	原発不明腺がん
希少小児がん	ウイルス腫瘍	頭頸部腫瘍

表7. 化学療法への反応による腫瘍の層別化。

がん	主な転移部位
膀胱	局所リンパ節、骨、肺、肝
乳腺	骨、脳、肝、肺
結腸直腸	局所リンパ節、肝、肺、腹膜腔
腎臓	副腎、骨、脳、肝、肺
白血病	リンパ節、脾臓、大血管、中枢神経系
肝臓	肺、門脈、門脈リンパ節
肺	副腎、骨、脳、肝、他の肺
黒色腫	皮膚の他の場所、皮下組織、骨、脳、肝、肺
頭頸部腫瘍	頸部リンパ節、唾液腺、肺
卵巣	腹膜腔、腹膜、卵管
膵臓	肝、腹膜腔、肺、骨、胃、小腸
前立腺	骨、肺、肝、副腎
胃	肝、肺、腹膜腔
甲状腺	局所リンパ節、肺、骨、椎骨
子宮体部・子宮頸部	膣、腹膜腔、骨盤内リンパ節

表8. よく見られるがんの種類と転移部位。(1420)

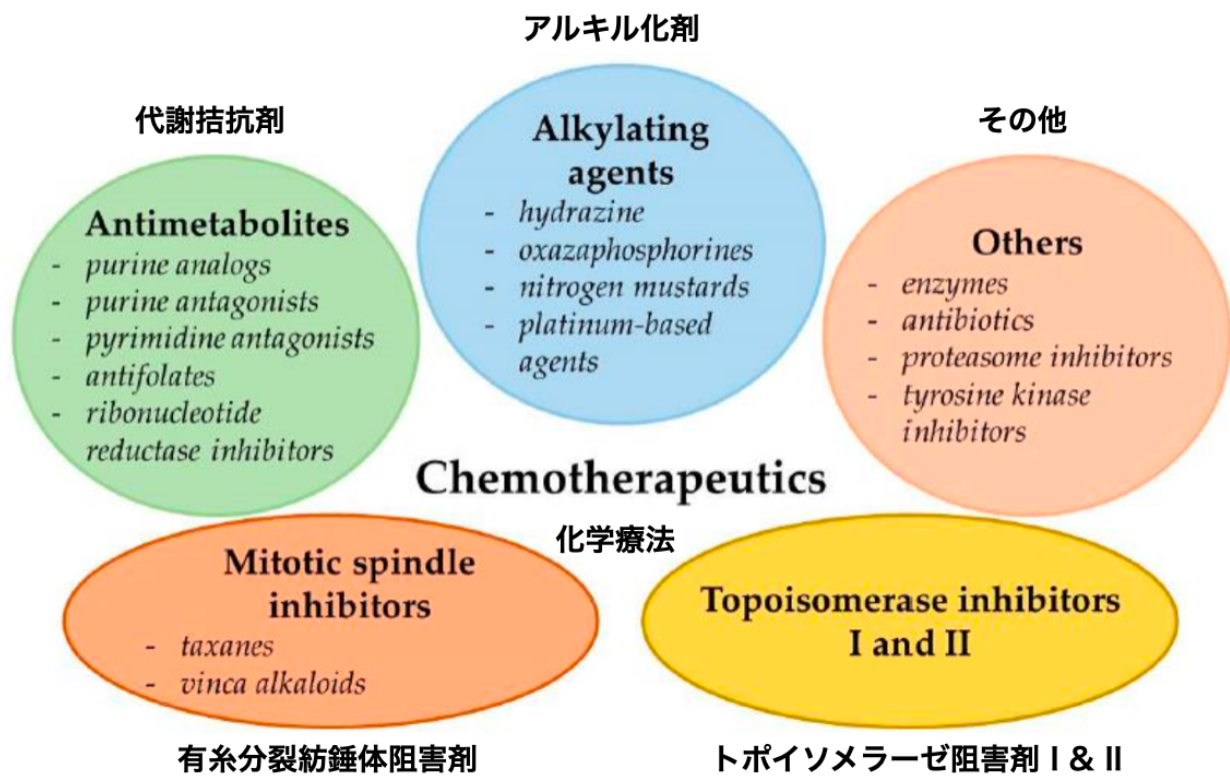


図11. 化学療法薬の分類

がん	5年生存率 (%)
乳がん	99
前立腺がん	99
甲状腺がん	99
皮膚悪性黒色腫	99
子宮体がん	95
腎がん	93
卵巣がん	92
子宮頸がん	93
結腸直腸がん	91

表9. 手術で「治癒」可能ながん：外科的切除による局所疾患の5年生存率。(11)
局所疾患 - 浸潤性悪性腫瘍がすべて発生臓器に局限しているもの。

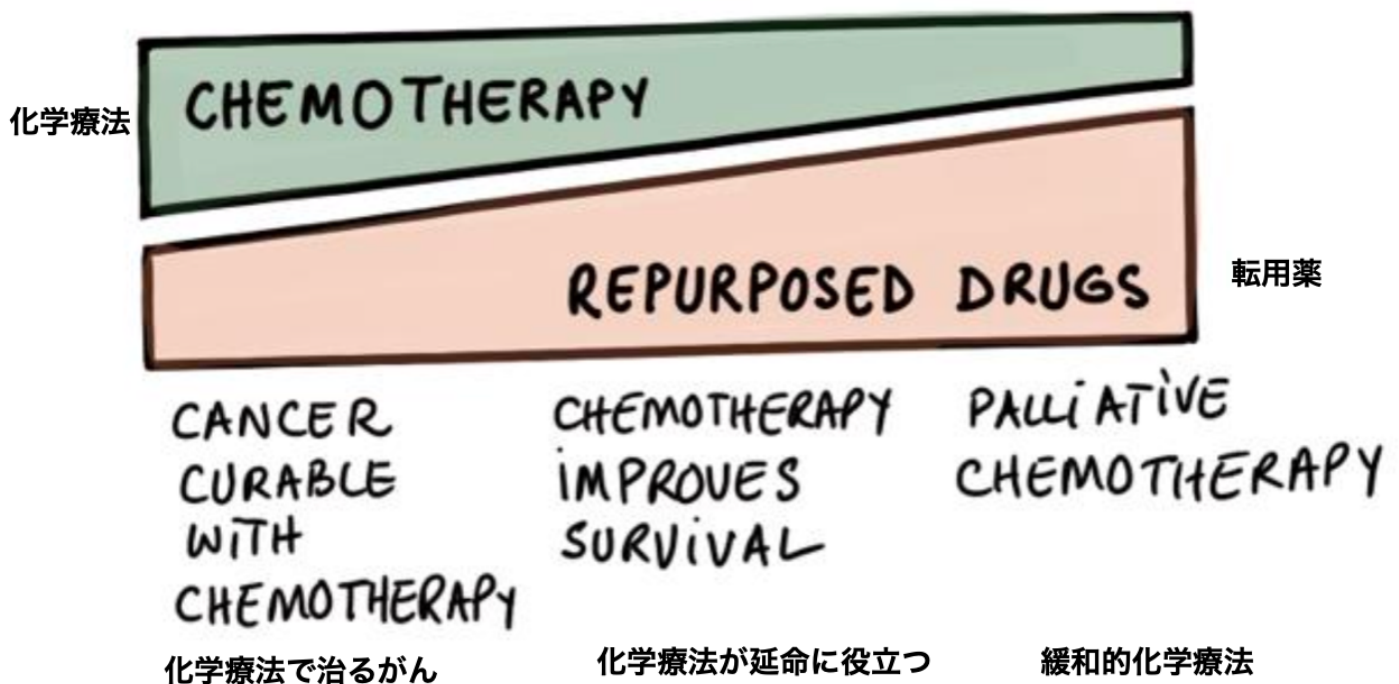


図12. 「化学療法による治癒」による化学療法と転用薬の役割
(出典：Mobeen Syed博士)

腫瘍の増殖速度は予後の判定に極めて重要であり、また化学療法への反応を判定する要素でもあります。倍加時間とは、がん細胞が倍増するのにかかる時間です。倍加時間が短いほど、がんは化学療法に反応しやすくなりますが、同時に（治療を行わない場合）がんが患者を死に至らしめるのも早くなります。一般的に、腫瘍が臨床的に検出可能な大きさ（1cm）に達した時点で、すでに約30回の倍加を経て「10の9乗」個（10億個）の細胞に達していると考えられています（図13参照）。通常、致死量である約1kg（2.2ポンド）の腫瘍の発生には、さらにたった10回の倍加を経験すればよいことになります。乳がんの腫瘍の平均倍加時間は180日であるのに対し、小細胞肺がん（SCLC）の平均倍加時間は86日であると報告されています。（1421-1424）

	化学療法	転用薬
がん細胞数	活発に細胞分裂している細胞のみ （細胞の10%以下）	すべての悪性細胞
腫瘍選択性	++	+++
腫瘍幹細胞(CSC)	強化する	抑制する／根治する
獲得免疫への影響	抑制的	促進的
腫瘍微小環境（TME）への影響	負の影響	改善する／促進する
骨髄毒性	あり	なし
重篤な全身性の副作用	あり	なし
がん細胞の耐性出現	あり	なし
費用	+++++	+

表10. がん治療における従来の化学療法と代謝療法、および転用薬の対照的な効果。

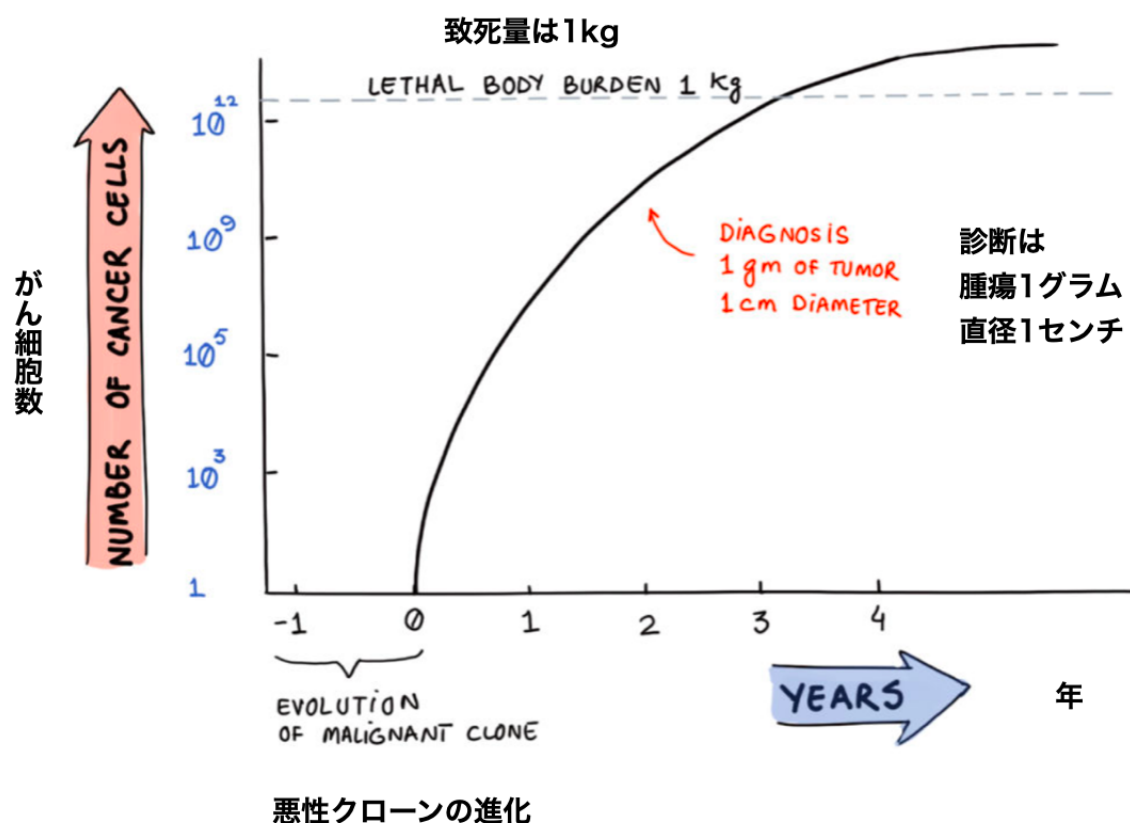


図13. 腫瘍負荷と腫瘍成長の動態（出典：Mobeen Syed博士）

化学療法による副作用の治療に対する統合的アプローチ

口腔粘膜炎／口腔乾燥症／味覚異常

口腔粘膜炎は、全身のがん治療における化学療法（30～76%）および／または放射線療法（50%以上）の結果として起こる口腔粘膜の炎症性粘膜破壊であり、口腔粘膜の紅斑および／または潰瘍化が特徴です。（1425） 口腔粘膜炎の最も一般的な症状には、浮腫、紅斑、潰瘍、出血、疼痛、嚥下、飲食、会話、味覚の変化などがあり、それぞれ異なる程度の重症度で現れます。重症例（グレード3、4）では、患者の生活の質が損なわれる可能性があります。

近年、粘膜炎において、植物由来のさまざまな天然成分が研究されており、それらの抗酸化作用や抗炎症作用など、さまざまな介入方法によって口腔粘膜炎の症状を改善できることが分かっています。（1425） これらの天然成分による治療には、以下のようなものがあります。（1425, 1426）

- ・ 蜂蜜の塗布 (1427、1428)
- ・ アロエベラの外用塗布 (1429-1431)
- ・ カモミール (1432、1433)
- ・ ウコンのうがい薬 (1434、1435)
- ・ セージ茶 (1436、1437)
- ・ インディゴの木の根 (1426)
- ・ マリアアザミ (1438)
- ・ セージ、タイム、ペパーミントの溶液(1439)
- ・ プロポリス、アロエベラ、キンセンカ、カモミールの溶液(1440)
- ・ イナゴマメ、セージ、タヒニの混合

化学療法による吐き気と嘔吐

- ・ ショウガ根エキス、お茶など(1441-1446)
- ・ カモミール(1445、1446)
- ・ カンナビノイド(1251、1447、1448)
- ・ レモンエキス／果汁

化学療法／がんによる疲労

- ・ 朝鮮人参(1449-1452)
- ・ アシュワガンダ (878、879、1453)
- ・ ヤドリギ (914、920、923)
- ・ ニゲラサティバ
- ・ 小麦若葉

化学療法／がんの不安／ストレス

- ・ アシュワガンダ(405、410、1454)
- ・ カモミール
- ・ ヤドリギ (914、920、1455、1456)
- ・ ラベンダー (1457)
- ・ ペパーミント

付録

1. 転用医薬品／栄養補助食品の層別化のためのエビデンスの階層

臨床介入を正当化するには、最高レベルの科学的エビデンスを用いることが極めて重要です。科学的根拠のある観察結果は、何度でも再現が可能です。従来、RCT（ランダム化比較試験）のメタ分析が最高レベルのエビデンスとされてきました。しかし、RCTには、実際の医療を反映していないことや、一般的に単一の介入（例えば、薬Aとプラセボの比較）しかテストできないことなど、多くの限界があります。さらに、RCTを実施するには非常に多額の費用がかかるため、そのほとんどは、必然的に利益相反を抱える大手製薬会社によって資金提供されています。しかし、最近発表されたデータによると、適切に実施された前向き縦断研究の結果は、RCTの結果と定量的に類似した結果を生み出すことが示唆されています。(450) そのため、本書では、前向き観察研究およびこれらの研究のメタ解析を、エビデンスの階層においてRCTと同等であるとみなします。

転用された医薬品や栄養補助食品に抗がん作用があることを証明するには、in vitroおよびin vivoの実験研究が不可欠な出発点となりますが、このデータは、対象となる疾患を持つヒトにおけるその化合物の安全性と有効性を示す臨床データによって補完されることが不可欠です。さらに、異なる介入方法間の相乗効果や、これらの介入方法が腫瘍微小環境（TME）に及ぼす影響を評価するには、in vitroおよびin vivo研究が不可欠です。しかし、このデータは患者への効果を推定するには不十分です。有望な実験データにもかかわらず、レトリルががん患者の転帰を改善できなかったことは、この問題の例です。さらに、症例研究は有益な情報（特に安全性データ）を提供できるものの、一般的に観察結果に対する代替的な説明となり得る交絡因子が多すぎます。これらの理由により、特定の介入を裏付けるエビデンスとしては、症例シリーズ、レトロスペクティブ観察研究、プロスペクティブ縦断研究、疫学研究、またはRCTが望ましいとされています。

エビデンスの階層

1. 観察研究および／またはRCTのメタ解析。
2. プロスペクティブ（前向き）なRCTおよび／または観察研究。
3. その物質ががんのリスクを低減し、がん患者の生存率を改善することを示す疫学的データ。
4. 症例シリーズ（3例以上）。
5. 個々の症例報告（少なくとも2例）。
6. 腫瘍微小環境（TME）に好ましい影響を与えることを示すin vivoモデル。
7. がん化学療法剤の存在下で相乗的／付加的ながん細胞の殺傷効果を示すin vivo／in vitroモデル。
8. がん細胞および／またはがん幹細胞(CSC) の殺傷効果を示すin vivoモデル。
9. がん細胞の殺傷効果を示すin vitroモデル（細胞培養）。

付録2. その他の潜在的な抗がん作用を持つ物質で、限定的なエビデンスがあるもの

これらの薬剤／栄養補助食品／植物*は、in vitroおよび／またはin vivoで、場合によっては限定的なヒトデータで抗がん作用が示されています。このリストはReDOデータベースから抜粋したものです。(5)

「薬剤」が臨床使用に推奨されるためには、その化合物ががん細胞を死滅させる（アポトーシス）ことを示すin vitroデータ、およびこの死滅が化学療法薬の存在下で強化されること、その薬剤ががん幹細胞(CSC)を死滅させる／抑制すること、その化合物が動物モデルにおいてがん細胞を死滅させること（in vivo）、そしてこれらのモデルにおいてその薬剤が腫瘍微小環境（TME）を良好に変化させることを示すデータが必要です。さらに、ヒトへの推奨には、その薬剤が「安全かつ有効」であることを示す十分な科学的根拠が必要です。これは「ゴールドスタンダード」であるRCT（ランダム化比較試験）を必要とするものではありませんが、症例報告、症例シリーズ、観察研究から得られた十分かつ再現可能なデータが必要です。これは発展途上のプロセスであり、十分なエビデンスが蓄積された時点で、その薬剤は推奨薬剤のリストに追加されます。

「個人的な体験」はエビデンス全体の中で重要ですが、個人的な体験は客観的な科学的根拠を示すものではなく、第7章および第8章には記載されていません。特定の介入によって「何百人もの患者を治した」と主張する医療従事者がいる場合、このデータを査読付き医学雑誌に発表することは比較的容易であるはずですが。

アジスロマイシン

アセトアミノフェン

アトバコン

アプロチニン

アミオダロン

アミノフィリン

アリウム・サティバム（ニンニク）

α -リボ酸

アロプリノール

アンノナ・ムリカタ（サワーソップ、グラビオラ、またはグアナバナ）

イミプラミン

イルベサルタン

エソメプラゾール

エナラプリル

エノキサパリン

オメプラゾール

カフェイン

ガルシニア酸（茶やその他の植物）

カルベジロール
ガンシクロビル
甘草根
クラリスロマイシン
クロピドグレル
クロロキン
ケトコナゾール
ジゴキシシン
シプロヘプタジン
心房性ナトリウム利尿ペプチド
スピロノラクトン
スルファサラジン
ダパグリフロジン
デフェロキサミン
ニカルジピン
ニトログリセリン
ニフェジピン
バルプロ酸
ヒドロキシクロロキン
ピリドキシン（ビタミンB6）
ファモチジン
フィナステリド
フェニトイン
フェノフィブラート
プロプラノロール
プロポリス（ミツバチ抽出物）
ブロモクリプチン
ペントキシフィリン
ボセンタン
ミコナゾール
メクリジン
メトクロプラミド
レボフロキサシン
ロサルタン
ロラタジン

* 栄養補助食品／植物由来成分は下線で表記。

付録3. 図10の脚注

Cell Cycle (細胞回転) p21 : p21タンパク質、p16 : p16タンパク質、p53 : p53タンパク質、EZH2 : EZH2遺伝子にコードされるヒストンメチルトランスフェラーゼ (EC 2.1.1.43)、Cyclin A : サイクリン A、Cyclin B1 : サイクリン B1、Cyclin D1 : サイクリン D1、Cyclin E : サイクリン E。 **Apoptosis (アポトーシス)** Cleaved caspase-3, 7, 9 : 切断型カスパーゼ-3, 7, 9、Cleaved PARP : 切断型のDNAの修復や細胞死に關与する酵素、Caspase 3 : カスパーゼ-3、miR-15a : マイクロRNA-15a、miR-16 : マイクロRNA-16、TAZ : PDZ結合モチーフを持つ転写共役因子、YAP : Hippoがん抑制経路の主要なエフェクターとして機能する転写共役因子、EZH2 : EZH2遺伝子にコードされるヒストンメチルトランスフェラーゼ。 **Transcription Factors (転写因子)** ER : エストロゲン応答配列、PPAR-gamma : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ、Nrf-2 : 核因子エリスロイド2-関連因子2、p21 : p21タンパク質、p53 : p53タンパク質、FOXO3 : フォークヘッドボックスO3、Beta-catenin : β カテニン、STAT-1 : シグナル伝達および転写活性化因子1、STAT-3 : シグナル伝達および転写活性化因子3、STAT-4 : シグナル伝達および転写活性化因子4、STAT-4 : シグナル伝達因子および転写活性化因子、CREB-BP : cAMP応答配列結合タンパク質、AP-1 : 活性化タンパク質1、Notch-1 : Notch受容体1 (細胞の分化制御や隣接する細胞間のシグナル伝達に關与するタンパク質)、HIF-1 : 低酸素誘導因子1。 **Signaling Pathways (シグナル経路)** AKT : プロテインキナーゼB (別名AKT)、AXL : AXL受容体チロシンキナーゼ、Beta-catenin : ベータカテニン、Slug : スネイルファミリー転写抑制因子2、Vimentin : ビメンチン (中間径フィラメントタンパク質)、STAT3 : シグナル伝達および転写活性化因子3、NF- κ B : 核因子- κ B。 **Receptors (受容体)** DR-5 : デスレセプター5、Fas-L : Fas 受容体、IR : インシュリン受容体、Fas : Fas (細胞膜貫通タンパク質で、腫瘍壊死因子ファミリーに属し、免疫調節において重要な役割を担っています)、R : 受容体、H2R : ヒスタミンH2受容体、HER-2 : ヒト上皮成長因子受容体2、IL-8 : インターロイキン-8、CXCR4 : C-X-Cケモカイン受容体タイプ4、AHR : アリール炭化水素受容体、AR : アンドロゲン受容体、ER- α : エストロゲン受容体 α 、EGFR : 上皮細胞成長因子受容体、EPCR : 内皮型プロテインC受容体。 **Growth Factors (成長因子)** DR-5 : デスレセプター5、Fas-L : Fas 受容体、CTGF : 結合組織成長因子、FGF : 線維芽細胞成長因子、HGF : 肝細胞成長因子、TF : 転写因子、NGF : 神経成長因子、EGF : 上皮成長因子、PDGF : 血小板由来成長因子、TGF- β 1 : 形質転換成長因子- β 1、VEGF : 血管内皮増殖因子。 **Protein Kinases (リン酸化酵素)** JNK : c-Jun N末端キナーゼ (細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たすタンパク質リン酸化酵素)、AMPK : AMP活性化プロテインキナーゼ、ASK1 : アポトーシスシグナル調節キナーゼ1、FAK : 細胞接着分子キナーゼ、EGFR-K : 上皮成長因子受容体キナーゼ、Pp60C-tk : プロテインチロシンキナーゼp60c-src、JAK2 : Janus Kinase 2 (血液細胞の増殖や分化を調節するシグナルの伝達を行うチロシンキナーゼタンパク質)、PI3K : ホスホイノシチド3-キナーゼ、PGK1 : ホスホグリセリン酸キナーゼ1、PAK : p21活性化キナーゼ、PKA : プロテインキナーゼA、PKB : プロテインキナーゼB (AKT)、PTK : プロテインチロシン

キナーゼ、MAPK：マイトジェン活性化プロテインキナーゼ。**Enzymes（酵素）**

Telomerase：テロメラーゼ、Desaturase：デサチュラーゼ、GCL：グルタミン酸-システインリガーゼ、MMP：マトリックスメタロプロテアーゼ、GICL：グルタチオン誘発性がん様タンパク質、iNOS：誘導型一酸化窒素合成酵素、NQO-1：NAD(P)Hキノンデヒドロゲナーゼ1、FPT：ファルネシルタンパク質転移酵素、Src-2：ステロイド受容体コアクチベーター2、DNA pol：DNAポリメラーゼ、TMMP-3：組織マトリックスメタロプロテアーゼ-3、GST：グルタチオンS-トランスフェラーゼ、ODC：オルニチンデカルボキシラーゼ、PhP：ホスホヘキソースイソメラーゼ、D：D-アミノペプチダーゼ、5-LOX：5-リポキシゲナーゼ、COX-2：シクロオキシゲナーゼ-2、ATPアーゼ：アデノシン三リン酸分解酵素、ATFase：アデノシン三リン酸分解酵素（ATPase）活性化因子、

AATF-1：アポトーシス阻害転写因子1。**Inflammatory Cytokines（炎症性サイトカイン）** IL-1：インターロイキン-1、IL-2：インターロイキン-2、IL-6：インターロイキン-

6、IL-8：インターロイキン-8、IL-12：インターロイキン-12、IL-18：インターロイキン-18、MCP：単球走化性タンパク質、MIP：マクロファージ炎症性タンパク質、MalP：マクロファージ活性化炎症性タンパク質、TNF- α ：腫瘍壊死因子- α 。**Endoplasmic**

Reticulum Stress Markers（小胞体ストレスマーカー） XBP-1：X-Box結合タンパク質1、IRE1：イノシトール要求酵素1、GADD153：成長停止およびDNA損傷誘導タンパク質153、CHOP：C/EBP相同タンパク質、ATF6：活性化転写因子6、GRP78：グルコース（ブドウ糖）調節タンパク質78。**Adhesion Molecules（接着因子）** ICAM-

1：細胞間接着分子-1、VCAM-1：血管細胞接着分子-1、ELAM-1：内皮白血球接着分子-1。

参考文献

- 1 Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151:1229-38.
- 2 Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87:982-90.
- 3 Halma MT, Plothe C, Marik P, Lawrie T. Strategies for the management of spike protein-related pathology. *Microorganisms*. 2023.
- 4 McLelland J. How to starve cancer... and then kill it with ferroptosis. 2nd Edition ed. Central Books, United Kingdom: Agenor Publishing; 2021.
- 5 Pantziarka P, Verbaanderd C, Sukhatme V, Rica C, I, Crispino S, Gyawali B, et al. ReDO z _DB: the repurposing drugs in oncology database. *Ecancermedicalsecience*. 2018;12:886.
- 6 Beljanski S. Winning the war against cancer. New York: Beljanski Foundation; 2018.
- 7 Christofferson T. Tripping over the truth. Charlston, SC: CreateSpace; 2014.
- 8 Vapiwala N, Mick R, Hampshire MK, Metz JM, DeNittis AS. Patient initiation of complementary and alternative medical therapies (CAM) following cancer diagnosis. *Cancer J*. 2006;12(6):467-74.
- 9 Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer*. 2005;13(10):806-11.
- 10 Diorio C, Kelly KM, Afungchwi GM, Ladas EJ, Marjerrison S. Nutritional traditional and complementary medicine strategies in pediatric cancer: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67 Suppl 3:e28324.
- 11 Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta; 2023.
- 12 Winters N, Kelley JH. The Metabolic Approach to Cancer: Integrating Deep Nutrition, the Ketogenic Diet, and Nontoxic Bio-Individualized Therapies. White river Junction, VT: Chelsea Green Publishing; 2017.
- 13 Hope JR. Surviving Cancer, COVID-19 & Disease. The repurposed drug revolution. Redding, CA: Hope Pressworks International; 2020.
- 14 Wulaningsih W, Garmo H, Holmberg L, Hammar N, Jungner I, Walldius G, et al. Serum Lipids and the Risk of Gastrointestinal Malignancies in the Swedish AMORIS Study. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:792034.
- 15 Abrams HR, Durbin S, Huang CX, Johnson SF, Nayak RK, Zahner GJ, et al. Financial toxicity in cancer care: origins, impact, and solutions. *Transl Behav Med*. 2021;11(11):2043-54.
- 16 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin*. 2008;58:71-96.
- 17 Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clinical Oncology*. 2004;16:549-60.
- 18 Ladanie A, Schmitt AM, Speich B, Naudet F, Agarwal A, Pereira TV, et al. Clinical Trial Evidence Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Cancer Therapies Between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024406.
- 19 Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WM, Eisenhauer EA, Prasad V, Gyawali B, et al. Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology. *JAMA Oncol*. 2021;7(5):728-34.
- 20 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
- 21 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
- 22 Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J. Gen. Physiol*. 1927;6:519-30.
- 23 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123:309.
- 24 Wang Z, Jensen MA, Zenklusen JC. A Practical Guide to The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Methods Mol. Biol*. 2016;1418:111-41.
- 25 Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Tian Ng AW, Wu Y, et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature*. 2020;578(7793):94-101.
- 26 Blum A, Wang P, Zenklusen JC. SnapShot: TCGA-Analyzed Tumors. *Cell*. 2018;173(2):530.
- 27 Watson J. To Fight Cancer, Know the Enemy.
<https://www.nytimes.com/2009/08/06/opinion/06watson.html>. Op-Ed Contribution ed: New York Times; 2009.

- 28 Szent-Gyorgyi A. The living state and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1977;74:2844-7.
- 29 Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & Metabolism.* 2010;7:7.
- 30 Seyfried TN. Cancer as a metabolic disease. On the origin, management, and prevention of cancer. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2012.
- 31 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009;324:1029-33.
- 32 Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, Vitale I, Rigoni A, Vacchelli E, et al. Mitochondrial gateways to cancer. *Molecular Aspects of Medicine.* 2010;31:1-20.
- 33 John AP. Dysfunctional mitochondria, not oxygen insufficiency, cause cancer cells to produce inordinate amounts of lactic acid: the impact of this on the treatment of cancer. *Medical Hypotheses.* 2001;57:429-31.
- 34 Guezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, et al. The bioenergetic signature of cancer; a marker of tumor progression. *Cancer Res.* 2002;15:6674-81.
- 35 Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. *J. Lipid Res.* 2008;49:2545-56.
- 36 Ramanathan A, Wang C, Schreiber SL. Perturbational profiling of a cell-line model of tumorigenesis by using metabolic measurements. *PNAS.* 2005;102:5992-7.
- 37 Chen Y, Cairns R, Papandreou I, Koong A, Denko NC. Oxygen consumption can regulate the growth of tumors, a new perspective on the Warburg effect. *PloS ONE.* 2009;4:e7033.
- 38 Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature.* 1998;396:643-9.
- 39 Roskelley RC, Mayer N, Horwitt BN, Salter WT. Studies in cancer. VII. Enzyme deficiency in human and experimental cancer. *J. Clin. Invest.* 1943;22:743-51.
- 40 Nowell PC. Tumor progression: a brief historical perspective. *Seminars in Cancer Biology.* 2002;12:261-6.
- 41 Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis.* 2000;21:497-503.
- 42 Delsite R, Kachhap S, Anbazhagan R, Gabrielson E, Singh KK. Nuclear genes involved in mitochondria-to-nucleus communication in breast cancer cells. *Molecular Cancer.* 2002;1:6.
- 43 Israel BA, Schaeffer WI. Cytoplasmic suppression of malignancy. *In Vitro Cell Dev. Biol.* 1987;23:627-32.
- 44 Howell AN, Sagar R. Tumorigenicity and its suppression in hybrids of mouse and Chinese hamster cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1978;75:2358-62.
- 45 Singh KK, Kulawiec M, Still I, Desouki MM, Geradts J, Matsui SI. Inter-genomic cross talk between mitochondria and the nucleus plays an important role in tumorigenesis. *Gene.* 2005;354:140-6.
- 46 Li L, Connelly MC, Wetmore C, Curran T, Morgan JJ. Mouse embryos cloned from brain tumors. 63. 2003(2733):2736.
- 47 Hochedlinger K, Bluelloch R, Brennan C, Yamada Y, Kim M, Chin L, et al. Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation. *Gene & Development.* 2004;18:1875-85.
- 48 Koike K. Hepatitis B virus X gene is implicated in liver carcinogenesis. *Cancer Letters.* 2009;286:60-8.
- 49 D'Agostino DM, Bernardi P, Chieco-Bianchi L, Ciminale V. Mitochondria as functional targets of proteins coded by human tumor viruses. 94. 2005(87):142.
- 50 Clippinger AJ, Bouchard MJ. Hepatitis B virus Hbx protein localizes to mitochondria in primary rat hepatocytes and modulates mitochondrial membrane potential. *J. Virol.* 2008;82:6798-811.
- 51 Seyfried TN, Arismendi-Morillo G, Mukherjee P, Chinopoulos C. On the Origin of ATP Synthesis in Cancer. *iScience.* 2020;23(11):101761.
- 52 Chinopoulos C, Seyfried TN. Mitochondrial Substrate-Level Phosphorylation as Energy Source for Glioblastoma: Review and Hypothesis. *ASN Neuro.* 2018;10:1759091418818261.
- 53 Mukherjee P, Augur ZM, Li M, Hill C, Greenwood B, Domin MA, et al. Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Commun Biol.* 2019;2:200.
- 54 Seyfried TN, Kiebish MA, Marsh J, Shelton LM, Huysentruyt LC, Mukherjee P. Metabolic management of brain cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1807(6):577-94.
- 55 Oizel K, Chauvin C, Oliver L, Gratas C, Geraldo F, Jarry U, et al. Efficient Mitochondrial Glutamine Targeting Prevails Over Glioblastoma Metabolic Plasticity. *Clin Cancer Res.* 2017;23(20):6292- 304.

- 56 Chen Q, Kirk K, Shurubor YI, Zhao D, Arreguin AJ, Shahi I, et al. Rewiring of Glutamine Metabolism Is a Bioenergetic Adaptation of Human Cells with Mitochondrial DNA Mutations. *Cell Metab.* 2018;27(5):1007-25.e5.
- 57 Fung J. *The Cancer Code*. New York, NY: Harper Collins; 2020.
- 58 Yuan C, Bao Y, Sato K, Nimptsch K, Song M, Brand-Miller JC, et al. Influence of dietary insulin scores on survival in colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2017;117(7):1079-87.
- 59 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye C, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(22):1702-11.
- 60 Goldman S, Bron D, Tousseyn T, Vierasu I, Dewispelaere L, Heimann P, et al. Rapid Progression of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma Following BNT162b2 mRNA Vaccine Booster Shot: A Case Report. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:798095.
- 61 Mizutani M, Mitsui H, Amano T, Ogawa Y, Deguchi N, Shimada S, et al. Two cases of axillary lymphadenopathy diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma developed shortly after BNT162b2 COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):e613-e5.
- 62 Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, Kozono S, Kobayashi T, Kawamura Y, et al. Rapid progression of marginal zone B-cell lymphoma after COVID-19 vaccination (BNT162b2): A case report. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:963393.
- 63 Tachita T, Takahata T, Yamashita S, Ebina T, Kamata K, Yamagata K, et al. Newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, at the injected left arm after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Int J Hematol.* 2023;118(4):503-7.
- 64 Bharathidasan K, Tran V, Ghafouri SR, Rehman S, Brandi L. Metastatic prostatic adenocarcinoma presenting as generalized lymphadenopathy unmasked by a COVID booster vaccine. *Clin Case Rep.* 2023;11(12):e8278.
- 65 Barnett C, Mehta N, Towne WS, Babagbemi K, Sales RM. Metastatic melanoma in the breast and axilla: A case report. *Clin Imaging.* 2022;85:78-82.
- 66 White E, Fazio N, Tourmouzis K, Ryu S, Finger PT, Sassoon J, et al. Unilateral conjunctival Classic Kaposi Sarcoma following a COVID 19 booster. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024;34:101986.
- 67 Panou E, Nikolaou V, Marinos L, Kallambou S, Sidiropoulou P, Gerochristou M, et al. Recurrence of cutaneous T-cell lymphoma post viral vector COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(2):e91-e3.
- 68 Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, Michieletti E, Carella E, Palli D, et al. Non-Hodgkin Lymphoma Developed Shortly after mRNA COVID-19 Vaccination: Report of a Case and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(1).
- 69 Bae E, Bae S, Vaysblat M, Abdelwahed M, Sarkar K, Bae S. Development of High-Grade Sarcoma After Second Dose of Moderna Vaccine. *Cureus.* 2023;15(4):e37612.
- 70 Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. Deciphering the Relationship between SARS-CoV-2 and Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(9).
- 71 Paardekooper C. Cancer and COVID vaccines. *Medrxiv.* 2023.
- 72 Alegria C, Wiseman DM, Nunes Y. US - Death Trends for Neoplasms ICD codes: C00-D48, Ages 15-44. *Research Gate.* 2024.
- 73 Alegria C, Nunes Y. UK - Death and Disability Trends for Malignant Neoplasms, Ages 15-44. *Research Gate.* 2024.
- 74 Gibo M, Kojima S, Fujisawa A, Kikuchi T, Fukushima M. Increased Age-Adjusted Cancer Mortality After the Third mRNA-Lipid Nanoparticle Vaccine Dose During the COVID-19 Pandemic in Japan. *Cureus.* 2024;16:e57860.
- 75 Johnston TS, Li SH, Painter MM, Atkinson RK, Douek NR, Reeg DB, et al. Immunological imprinting shapes the specificity of human antibody responses against SARS-CoV-2 variants. *Immunity.* 2024;57(4):912-25.e4.
- 76 Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. Original antigenic sin: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:12-21.
- 77 Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, et al. 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicine.* 2023;11(8).
- 78 Goubran H, Stakiw J, Seghatchian J, Ragab G, Burnouf T. SARS-CoV-2 and cancer: the intriguing and informative cross-talk. *Transfus. Apher. Sci.* 2022;61(4):103488.
- 79 Valdes Angues R, Perea Bustos Y. SARS-CoV-2 Vaccination and the Multi-Hit Hypothesis of Oncogenesis. *Cureus.* 2023;15(12):e50703.

- 80 Clough E, Chean KT, Inigo J, Tubbesing KE, Chandra D, Chaves L. Mitochondrial dynamics in SARS-CoV-2 spike protein treated human microglia: Implications for neuro-COVID. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2021;16:770-84.
- 81 Diaz-Resendiz KJ, Benitez-Trinidad AB, Covantes-Rosales CE, Toledo-Ibarra GA. Loss of mitochondrial membrane potential in leucocytes as post-COVID-19 sequelae. *J. Leukoc. Biol*. 2022.
- 82 Medini H, Zirmman A, Mishmar D. Immune system cells from COVID-19 patients display compromised mitochondrial-nuclear expression co-regulation and rewiring toward glycolysis. *iScience*. 2021;24:103471.
- 83 Pliss A, Kuzmin AN, Prasad PN, Mahajan SD. Mitochondrial dysfunction: A prelude to neuropathogenesis of SARS-CoV-2. *ACS Chem. Neurosci*. 2022;13:308-12.
- 84 Mortezaee K, Majidpoor J. CD8(+) T Cells in SARS-CoV-2 Induced Disease and Cancer-Clinical Perspectives. *Front Immunol*. 2022;13:864298.
- 85 Bhardwaj K, Liu P, Leibowitz JL, Kao CC. The coronavirus endoribonuclease Nsp15 interacts with retinoblastoma tumor suppressor protein. *J Virol*. 2012;86(8):4294-304.
- 86 Sheng Y, Laister RC, Lemak A, Wu B, Tai E, Duan S, et al. Molecular basis of Pirh2-mediated p53 ubiquitylation. *Nat Struct Mol Biol*. 2008;15(12):1334-42.
- 87 Tan X, Cai K, Li J, Yuan Z, Chen R, Xiao H, et al. Coronavirus subverts ER-phagy by hijacking FAM134B and ATL3 into p62 condensates to facilitate viral replication. *Cell Rep*. 2023;42(4):112286.
- 88 Jiang H, Mei YF. SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses*. 2021;13(10).
- 89 Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA. Innate immune suppression by SARS-CoV-2 mRNA vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes and microRNAs. *Food & Chemical Toxicology*. 2022;164:113008.
- 90 Musella M, Manic G, De Maria R, Vitale I, Sistigu A. Type-I-interferons in infection and cancer: Unanticipated dynamics with therapeutic implications. *Oncoimmunology*. 2017;6(5):e1314424.
- 91 Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, et al. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2002;359(9309):817-23.
- 92 Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A. IgG4 Antibodies Induced by Repeated Vaccination May Generate Immune Tolerance to the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(5).
- 93 Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Wytöpil M. Class switch towards non-inflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Science Immunology*. 2022.
- 94 Wang H, Xu Q, Zhao C, Zhu Z, Zhu X, Zhou J, et al. An immune evasion mechanism with IgG4 playing an essential role in cancer and implication for immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
- 95 Crescioli S, Correa I, Karagiannis P, Davies AM, Sutton BJ, Nestle FO, et al. IgG4 Characteristics and Functions in Cancer Immunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):7.
- 96 Karagiannis P, Gilbert AE, Josephs DH, Ali N, Dodev T, Saul L, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1457-74.
- 97 Jordakieva G, Bianchini R, Reichhold D, Piehslinger J, Groschopf A, Jensen SA, et al. IgG4 induces tolerogenic M2-like macrophages and correlates with disease progression in colon cancer. *Oncoimmunology*. 2021;10(1):1880687.
- 98 Zhang W, Quan Y, Ma X, Zeng L, Li J, Chen S, et al. Synergistic effect of glutathione and IgG4 in immune evasion and the implication for cancer immunotherapy. *Redox Biol*. 2023;60:102608.
- 99 Halma MT, Tuszyński J, Marik P. David vs Goliath: Low-cost approaches to treating and preventing cancer. *Public Health Reviews*. 2023.
- 100 Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;397(10292):2337-60.
- 101 Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlmann H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1210-9.
- 102 Cornelius ME, Loretan CG, Jamal A, Davis Lynn BC, Mayer M, Alcantara IC, et al. Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(18):475-83.
- 103 Benbrook CM. Impacts of Genetically Engineered Crops on Pesticide Use in the U.S. -- the First Sixteen Years. *Environmental Sciences Europe*. 2012;24:24.

- 104 Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *J Environ Sci Health B*. 2016;51(6):402-34.
- 105 Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1209-26.
- 106 Martin P. Immigration and Farm Labor: Policy Options and Consequences. *American Journal of Agricultural Economics*. 2013;95:470-5.
- 107 Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environ Sci Eur*. 2016;28(1):3.
- 108 Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, Roddam AW, Reeves GK, Green J, et al. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2321-6.
- 109 Taylor KW, Troester MA, Herring AH, Engel LS, Nichols HB, Sandler DP, et al. Associations between Personal Care Product Use Patterns and Breast Cancer Risk among White and Black Women in the Sister Study. *Environ Health Perspect*. 2018;126(2):027011.
- 110 Yoo JJ, Kim HY. Use of Beauty Products among U.S. Adolescents: An Exploration of Media Influence. *Journal of Global Fashion Marketing*. 2010;1:172-81.
- 111 Schreder ED, Uding N, La Guardia MJ. Inhalation a significant exposure route for chlorinated organophosphate flame retardants. *Chemosphere*. 2016;150:499-504.
- 112 Hoffman K, Lorenzo A, Butt CM, Hammel SC, Henderson BB, Roman SA, et al. Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study. *Environ Int*. 2017;107:235-42.
- 113 Alaei M, Arias P, Sjödin A, Bergman A. An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release. *Environ Int*. 2003;29(6):683-9.
- 114 van der Veen I, de Boer J. Phosphorus flame retardants: properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere*. 2012;88(10):1119-53.
- 115 Appleton JD. Radon: sources, health risks, and hazard mapping. *Ambio*. 2007;36(1):85-9.
- 116 Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(11):181-6.
- 117 Ahlstrom LH, Sparr Eskilsson C, Bjorklund E. Determination of Banned Azo Dyes in Consumer Goods. *TrAC trends in Analytical Chemistry*. 2005;24:49-56.
- 118 Chequer FM, Dorta DJ, Oliveira DP. de Azo Dyes and Their Metabolites: Does the Discharge of the Azo Dye into Water Bodies Represent Human and Ecological Risks? *Advances in Treating Textile Effluent*; IntechOpen. 2011:704-8.
- 119 Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zarea S, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health*. 2021;5(12):e893-e904.
- 120 Kilkkinen A, Rissanen H, Klaukka T, Pukkala E, Heliövaara M, Huovinen P, et al. Antibiotic use predicts an increased risk of cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(9):2152-5.
- 121 Urbinello D, Joseph W, Verloock L, Martens L, Rössli M. Temporal trends of radio-frequency electromagnetic field (RF-EMF) exposure in everyday environments across European cities. *Environ Res*. 2014;134:134-42.
- 122 Teepen JC, van Dijck JA. Impact of high electromagnetic field levels on childhood leukemia incidence. *Int J Cancer*. 2012;131(4):769-78.
- 123 Keadle SK, McKinnon R, Graubard BI, Troiano RP. Prevalence and trends in physical activity among older adults in the United States: A comparison across three national surveys. *Prev Med*. 2016;89:37-43.
- 124 Kvaavik E, Batty GD, Ursin G, Huxley R, Gale CR. Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: the United Kingdom health and lifestyle survey. *Arch Intern Med*. 2010;170(8):711-8.
- 125 Bin YS, Marshall NS, Glozier N. Secular trends in adult sleep duration: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2012;16(3):223-30.
- 126 Hoyos C, Glozier N, Marshall NS. Recent Evidence on Worldwide Trends on Sleep Duration. *Current Sleep Medicine Reports*. 2015;1.
- 127 Wang X, Ma H, Gupta S, Heianza Y, Fonseca V, Qi L. The Joint Secular Trends of Sleep Quality and Diabetes Among US Adults, 2005-2018. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):3152-61.

- 128 Erren TC, Morfeld P, Foster RG, Reiter RJ, Groß JV, Westermann IK. Sleep and cancer: Synthesis of experimental data and meta-analyses of cancer incidence among some 1,500,000 study individuals in 13 countries. *Chronobiol Int.* 2016;33(4):325-50.
- 129 Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(6):137- 41.
- 130 Rigó M, Dragano N, Wahrendorf M, Siegrist J, Lunau T. Work stress on rise? Comparative analysis of trends in work stressors using the European working conditions survey. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;94(3):459-74.
- 131 Yang T, Qiao Y, Xiang S, Li W, Gan Y, Chen Y. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer.* 2019;144(10):2390-400.
- 132 Wagan F, Memon GN. Changing trends of indications and rate of cesarean section: An audit. *Medical Channel.* 2011;17.
- 133 Ganeriwal SA, Ryan GA, Purandare NC, Purandare CN. Examining the role and relevance of the critical analysis and comparison of cesarean section rates in a changing world. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(1):20-3.
- 134 Han MA, Storman D, Al-Rammahy H, Tang S, Hao Q, Leung G, et al. Impact of maternal reproductive factors on cancer risks of offspring: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230721.
- 135 Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148343.
- 136 Chang ET, Montgomery SM, Richiardi L, Ehlin A, Ekbom A, Lambe M. Number of siblings and risk of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(7):1236-43.
- 137 Altieri A, Castro F, Bermejo JL, Hemminki K. Number of siblings and the risk of lymphoma, leukemia, and myeloma by histopathology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1281- 6.
- 138 Sobotka T. Post-transitional fertility: The role of childbearing postponment in fueling the shift to low and unstable fertility levels. *J Biosoc Sci.* 2017;49(S1):S20-s45.
- 139 Merrill RM, Fugal S, Novilla LB, Raphael MC. Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):583-93.
- 140 MacMahon B, Cole PE, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP. Age at First Birth and Breast Cancer Risk. *Bull World Health Organ.* 1970;43:209-21.
- 141 Ramgopal S, Aronson PL, Marin JR. United States' Emergency Department Visits for Fever by Young Children 2007-2017. *West J Emerg Med.* 2020;21(6):146-51.
- 142 Albonico HU, Bräker HU, Hüsler J. Febrile infectious childhood diseases in the history of cancer patients and matched controls. *Med Hypotheses.* 1998;51(4):315-20.
- 143 Pasvol TJ, Macgregor EA, Rait G, Horsfall L. Time trends in contraceptive prescribing in UK primary care 2000-2018: a repeated cross-sectional study. *BMJ Sex Reprod Health.* 2022;48(3):193-8.
- 144 Daniels K, Mosher WD. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982- 2010. *Natl Health Stat Report.* 2013(62):1-15.
- 145 Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39.
- 146 Daniels K, Daugherty J, Jones J, Mosher W. Current Contraceptive Use and Variation by Selected Characteristics Among Women Aged 15-44: United States, 2011-2013. *Natl Health Stat Report.* 2015(86):1-14.
- 147 Scoccianti C, Key TJ, Anderson AS, Armaroli P, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S101- 6.
- 148 Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and cancer: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1446-57.
- 149 Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, Tworoger SS, Jordan SJ, Risch HA, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):e200421.
- 150 Bustamante E, Pedersen PL. High aerobic glycolysis of rat hepatoma cells in culture: role of mitochondrial hexokinase. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.* 1977;74(9):3735-9.
- 151 Ciscato F, Ferrone L, Masgras I, Laquatra C, Rasola A. Hexokinase 2 in Cancer: A Prima Donna Playing Multiple Characters. *Int. J Mol. Sci.* 2021;22(9).
- 152 Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase-2 bound to mitochondria: cancer's stygian link to the "Warburg Effect" and a pivotal target for effective therapy. *Semin. Cancer Biol.* 2009;19(1):17-24.
- 153 Patra KC, Hay N. Hexokinase 2 as oncotarget. *Oncotarget.* 2013;4(11):1862-3.
- 154 Dach J. Cracking Cancer Toolkit: Using repurposed drugs for cancer treatment: Amazon digital Services LLC- KDP Print US, 2020; 2020.

- 155 Harris SL, Levine AJ. The p53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene*. 2005;24:2899-908.
- 156 Liu S, Chen S, Zeng J. TGF-B signaling: A complex role in tumorigenesis. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17:699-704.
- 157 Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*. 2017;36:1461-73.
- 158 Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2018;62:50-60.
- 159 Nowell CS, Radtke F. Notch as a tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17:145-59.
- 160 Koduru S, Kumar R, Srinivasan S, Evers MB, Damodaran C. Notch-1 inhibition by Withaferin-A: a therapeutic target against colon carcinogenesis. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(1):202-10.
- 161 Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti MT, Castellano G, Stallone G, Netti GS, et al. The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: An updated review. *Cancers*. 2021;13:3949.
- 162 Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, Spohr TCLS. A highlight on Sonic hedgehog pathway. *Cell Commun. Signal*. 2018;16(1):11.
- 163 Larsen AR, Bai RY, Chung JH, Borodovsky A, Rudin CM, Riggins GJ, et al. Repurposing the antihelminthic mebendazole as a hedgehog inhibitor. *Mol. Cancer. Ther*. 2015;14:3-13.
- 164 Awad RM, De Vlaeminck Y, Maebe J, Goyvaerts C, Breckpot K. Turn back the TIMEe: Targeting tumor infiltrating myeloid cells to revert cancer progression. *Front. Immunol*. 2023;9:1977.
- 165 Wang Q, Shao X, Zhang Y, Zhu M, Wang FXC, Mu J, et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med*. 2023;12:11149 - 65.
- 166 Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N. Engl. J Med*. 2005;353(8):793-802.
- 167 Cole K, Al-Kadhimi Z, Talmadge JE. Role of myeloid-derived suppressor cells in tumor recurrence. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2023.
- 168 Ma T, Renz BW, Ilmer M, Koch D, Yang Y, Werner J, et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Solid Tumors. *Cells*. 2022;11(2).
- 169 Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med*. 2014;211(5):781-90.
- 170 Condamine T, Mastio J, Gabrilovich DI. Transcriptional regulation of myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc. Biol*. 2015;98(6):913-22.
- 171 Yan HH, Pickup M, Pang Y, Gorska AE, Li Z, Chytil A, et al. Gr-1+CD11b+ myeloid cells tip the balance of immune protection to tumor promotion in the premetastatic lung. *Cancer Res*. 2010;70(15):6139-49.
- 172 Law AMK, Valdes-Mora F, Gallego-Ortega D. Myeloid-Derived Suppressor Cells as a Therapeutic Target for Cancer. *Cells*. 2020;9(3).
- 173 Gallego-Ortega D, Ledger A, Roden DL, Law AM, Magenau A, Kikhytyak Z, et al. ELF5 drives lung metastasis in luminal breast cancer through recruitment of Gr1+ CD11b+ myeloid-derived suppressor cells. *PLoS Biol*. 2015;13:e1002330.
- 174 Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, Hernandez C, Signoretti S, Zabaleta J, et al. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion. *Cancer Res*. 2005;65(8):3044-8.
- 175 Huang B, Pan PY, Li Q, Sato AI, Levy DE, Bromberg J, et al. Gr-1+CD115+ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host. *Cancer Res*. 2006;66(2):1123-31.
- 176 Pan PY, Ma G, Weber KJ, Ozao-Choy J, Wang G, Yin B, et al. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Cancer Res*. 2010;70(1):99-108.
- 177 Sharabi A, tsokos MG, Ding Y, Malek TR, Klatzmann D, Tsokos GC. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nature Reviews*. 2018;17:823-44.
- 178 Li C, Jiang P, Wei S, Xu X, Wang J. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Mol. Cancer*. 2020;19(1):116.
- 179 Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. T(reg) cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nat. Rev Immunol*. 2020;20(3):158-72.
- 180 Tie Y, Tang F, Wei YQ, Wei XW. Immunosuppressive cells in cancer: mechanisms and potential therapeutic targets. *J Hematol. Oncol*. 2022;15(1):61.
- 181 Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci*. 2019;110(7):2080-9.

- 182 Wu T, Wu X, Wang HY, Chen L. Immune contexture defined by single cell technology for prognosis prediction and immunotherapy guidance in cancer. *Cancer Commun. (Lond)*. 2019;39(1):21.
- 183 Becht E, Giraldo NA, Dieu-Nosjean MC, SautÃ's-Fridman C, Fridman WH. Cancer immune contexture and immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol*. 2016;39:7-13.
- 184 Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, Amaya SM, Elston DM, Mazza-McCrann JM, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell Mol. Immunol*. 2018;15(5):458-69.
- 185 Giraldo NA, Becht E, Remark R, Damotte D, SautÃ's-Fridman C, Fridman WH. The immune contexture of primary and metastatic human tumours. *Curr. Opin. Immunol*. 2014;27:8-15.
- 186 Fridman WH, PagÃ's F, SautÃ's-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev Cancer*. 2012;12(4):298-306.
- 187 Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, Kosuge T, Kanai Y, et al. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. *Br. J Cancer*. 2013;108(4):914-23.
- 188 Cassetta L, Pollard JW. Tumor-associated macrophages. *Curr. Biol*. 2020;30(6):R246-R8.
- 189 Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:583084.
- 190 Kumari N, Choi SH. Tumor-associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoimmunotherapies. *J Exp Clin. Cancer Res*. 2022;41(1):68.
- 191 Heng Y, Zhu X, Lin H, Jingyu M, Ding X, Tao L, et al. CD206(+) tumor-associated macrophages interact with CD4(+) tumor-infiltrating lymphocytes and predict adverse patient outcome in human laryngeal squamous cell carcinoma. *J Transl. Med*. 2023;21(1):167.
- 192 Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev Immunol*. 2011;11(11):723-37.
- 193 Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat. Commun*. 2016;7:12150.
- 194 Beury DW, Parker KH, Nyandjo M, Sinha P, Carter KA, Ostrand-Rosenberg S. Cross-talk among myeloid-derived suppressor cells, macrophages, and tumor cells impacts the inflammatory milieu of solid tumors. *J Leukoc. Biol*. 2014;96(6):1109-18.
- 195 Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat. Rev Immunol*. 2021;21(8):485-98.
- 196 Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. *Cancer Sci*. 2014;105(1):1-8.
- 197 Liu W, Wang W, Wang X, Xu C, Zhang N, Di W. Cisplatin-stimulated macrophages promote ovarian cancer migration via the CCL20-CCR6 axis. *Cancer Lett*. 2020;472:59-69.
- 198 Li X, Liu R, Su X, Pan Y, Han X, Shao C, et al. Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy. *Mol. Cancer*. 2019;18(1):177.
- 199 Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015;27(4):462-72.
- 200 Zhao X, Qu J, Sun Y, Wang J, Liu x, Wang F, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget*. 2017;8(18):30576- 86.
- 201 Yuan X, Zhang J, Li D, Mao Y, Mo F, Du W, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol. Oncol*. 2017;147(1):181-7.
- 202 Komohara Y, Niino D, Ohnishi K, Ohshima K, Takeya M. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies. *Pathol. Int*. 2015;65(4):170-6.
- 203 Kitano Y, Okabe H, Yamashita YI, Nakagawa S, Saito Y, Umezaki N, et al. Tumour-infiltrating inflammatory and immune cells in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J Cancer*. 2018;118(2):171-80.
- 204 D'Errico G, Alonso-Nocelo M, Vallespinos M, Hermann PC, AlcalÃ; S, GarcÃ-a CP, et al. Tumor-associated macrophage-secreted 14-3-3 signals via AXL to promote pancreatic cancer chemoresistance. *Oncogene*. 2019;38(27):5469-85.
- 205 Gyori D, Lim EL, Grant FM, Spensberger D, Roychoudhuri R, Shuttleworth SJ, et al. Compensation between CSF1R+ macrophages and Foxp3+ Treg cells drives resistance to tumor immunotherapy. *JCI Insight*. 2018;3(11).
- 206 Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the origin of cancer metastasis. *Crit. Rev. Oncog*. 2013;18:43- 73.
- 207 Fan CS, Chen LL, Hsu TA, Chen CC, Chua KV, Li CP, et al. Endothelial-mesenchymal transition harnesses HSP90Î±-secreting M2-macrophages to exacerbate pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hematol. Oncol*. 2019;12(1):138.

- 208 Wang W, Liu Y, Guo J, He H, Mi X, Chen C, et al. miR-100 maintains phenotype of tumor-associated macrophages by targeting mTOR to promote tumor metastasis via Stat5a/IL-1ra pathway in mouse breast cancer. *Oncogenesis*. 2018;7(12):97.
- 209 Cassetta L, Fragkogianni S, Sims AH, Swierczak A, Forrester LM, Zhang H, et al. Human Tumor-Associated Macrophage and Monocyte Transcriptional Landscapes Reveal Cancer-Specific Reprogramming, Biomarkers, and Therapeutic Targets. *Cancer Cell*. 2019;35(4):588-602.
- 210 Debebe A, Medina V, Chen CY, Mahajan IM, Jia C, Fu D, et al. Wnt/b-catenin activation and macrophage induction during liver cancer development following steatosis. *Oncogene*. 2017;36(43):6020-9.
- 211 Chen Q, Zhang XH, Massagu J. Macrophage binding to receptor VCAM-1 transmits survival signals in breast cancer cells that invade the lungs. *Cancer Cell*. 2011;20(4):538-49.
- 212 Yin Z, Ma T, Huang B, Lin L, Zhou Y, Yan J, et al. Macrophage-derived exosomal microRNA-501-3p promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through the TGFBR3-mediated TGF- β signaling pathway. *J Exp Clin. Cancer Res*. 2019;38(1):310.
- 213 Klimp AH, Hollema H, Kempinga C, van der Zee AG, de Vries EG, Daemen T. Expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in human ovarian tumors and tumor-associated macrophages. *Cancer Res*. 2001;61(19):7305-9.
- 214 Pan B, Ge L, Xun YQ, Chen YJ, Gao CY, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int. J Behav. Nutr. Phys. Act*. 2018;15(1):72.
- 215 Majety M, Runza V, Lehmann C, Hoves S, Ries CH. A drug development perspective on targeting tumor-associated myeloid cells. *FEBS J*. 2018;285(4):763-76.
- 216 Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. 2011;20(5):576-90.
- 217 Labelle M, Begum S, Hynes RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A*. 2014;111(30):E3053-E61.
- 218 McCarty OJ, Mousa SA, Bray PF, Konstantopoulos K. Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions. *Blood*. 2000;96(5):1789-97.
- 219 Heinmoller E, Weinel RJ, Heidtmann HH, Salge U, Seitz R, Schmitz I, et al. Studies on tumor-cell-induced platelet aggregation in human lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin. Oncol*. 1996;122(12):735-44.
- 220 Grignani G, Pacchiarini L, Ricetti MM, Dionigi P, Jemos V, Zucchella M, et al. Mechanisms of platelet activation by cultured human cancer cells and cells freshly isolated from tumor tissues. *Invasion Metastasis*. 1989;9(5):298-309.
- 221 Savage P. Clinical observations on chemotherapy curable malignancies: unique genetic events, frozen development and enduring apoptotic potential. *BMC Cancer*. 2015;15:11.
- 222 Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene*. 2004;23(43):7274-82.
- 223 Butti R, Gunasekaran VP, Kumar TVS, Banerjee P, Kundu GC. Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications. *Int. J Biochem. Cell Biol*. 2019;107:38-52.
- 224 Medema JP. Targeting the Colorectal Cancer Stem Cell. *N Engl J Med*. 2017;377(9):888-90.
- 225 Nassar D, Blanpain C. Cancer Stem Cells: Basic Concepts and Therapeutic Implications. *Annu. Rev Pathol*. 2016;11:47-76.
- 226 Huang Z, Wu T, Liu AY, Ouyang G. Differentiation and transdifferentiation potentials of cancer stem cells. *Oncotarget*. 2015;6(37):39550-63.
- 227 Singh VK, Saini A, Chandra R. The Implications and Future Perspectives of Nanomedicine for Cancer Stem Cell Targeted Therapies. *Front Mol. Biosci*. 2017;4:52.
- 228 Dionisio MR, Vieira AF, Carvalho R, Conde I, Oliveira M, Gomes M, et al. BR-BCSC Signature: The Cancer Stem Cell Profile Enriched in Brain Metastases that Predicts a Worse Prognosis in Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Cells*. 2020;9(11).
- 229 Kurtova AV, Xiao J, Mo Q, Pazhanisamy S, Krasnow R, Lerner SP, et al. Blocking PGE2-induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance. *Nature*. 2015;517(7533):209-13.
- 230 Reiter RJ, Rosales-Corral SA, TTan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: Inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18:843.
- 231 Fong D, Christensen CT, Chan MM. Targeting Cancer Stem Cells with Repurposed Drugs to Improve Current Therapies. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2021;16(2):136-60.
- 232 Proietti S, Cucina A, D'Anselmi F, Dinicola S, Pasqualato A, Lisi E, et al. Melatonin and vitamin D3 synergistically down-regulate Akt and MDM2 leading to TGF β 2-1-dependent growth inhibition of breast cancer cells. *J Pineal Res*. 2011;50(2):150-8.

- 233 Dominguez-Gomez G, Chavez-Blanco A, Medina-Franco JL, Saldivar-Gonzalez F, Flores- Torrontegui Y, Juarez M, et al. Ivermectin as an inhibitor of cancer stem-like cells. *Mol. Med Rep.* 2018;17(2):3397-403.
- 234 Puar YR, Shanmugam MK, Fan L, Arfuso F, Sethi G, Tergaonkar V. Evidence for the Involvement of the Master Transcription Factor NF- κ B in Cancer Initiation and Progression. *Biomedicines.* 2018;6(3).
- 235 Malcomson FC, Parra-Soto S, Ho FK, Lu L, Celis-Morales C, Sharp L, et al. Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR) Cancer Prevention Recommendations and risk of 14 lifestyle-related cancers in the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Med.* 2023;21(1):407.
- 236 Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante AK, Rosner BA, Barnett JB. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(9):937-51.
- 237 Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee JK, Keum N, et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(4).
- 238 Shams-White MM, Brockton NT, Mitrou P, Romaguera D, Brown S, Bender A, et al. Operationalizing the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Cancer Prevention Recommendations: A Standardized Scoring System. *Nutrients.* 2019;11(7).
- 239 Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW. Effect of Vitamin D supplementation, omega- 3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults. the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1855-68.
- 240 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Manson JE, Dawson-Hughes B, Manz MG, Theller R, et al. Combined Vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home exercise program may reduce cancer risk among active adults aged 70 and older: A randomized clinical trial. *Front. Aging.* 2022;3:852643.
- 241 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J Med.* 2019;380(1):33-44.
- 242 Li XX, Liu C, Dong SL, Ou CS, Lu JL, Ye JH. Anticarcinogenic potentials of tea catechins. *Front. Nutr.* 2022;9:1060783.
- 243 Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem. Pharmacol.* 2011;82(12):1807-21.
- 244 Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16(11):1165-73.
- 245 Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2831-7.
- 246 Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev. Res (Phila).* 2014;7(9):867-85.
- 247 Zhang P, Li H, Tan X, Chen L, Wang S. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(3):207-18.
- 248 Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra- processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *Bmj.* 2018;360:k322.
- 249 Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *Bmj.* 2019;366:l2408.
- 250 Debras C, Chazelas E, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Zelek L, et al. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(5):1267-79.
- 251 Kim TL, Jeong GH, Yang JW, Lee KH, Kronbichler A, van der Vliet HJ, et al. Tea Consumption and Risk of Cancer: An Umbrella Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Adv Nutr.* 2020;11(6):1437-52.
- 252 Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al. Safety of green tea extracts. A systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Safety.* 2008;31:464-84.
- 253 Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmod AI. Melatonin in cancer treatment: Current knowledge and future opportunities. *Molecules.* 2021;26:2506.
- 254 Bower JE, Partridge AH, Wolff AC, Thorner ED, Irwin MR, Joffe H, et al. Targeting Depressive Symptoms in Younger Breast Cancer Survivors: The Pathways to Wellness Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation and Survivorship Education. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3473-84.
- 255 Gok Metin Z, Karadas C, Izgu N, Ozdemir L, Demirci U. Effects of progressive muscle relaxation and mindfulness meditation on fatigue, coping styles, and quality of life in early breast cancer patients: An assessor blinded, three-arm, randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2019;42:116-25.

- 256 Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):194-232.
- 257 Büttner-Teleagă A, Kim YT, Osel T, Richter K. Sleep Disorders in Cancer-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21).
- 258 Chen Y, Tan F, Wei L, Li X, Lyu Z, Feng X, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1149.
- 259 Medysky ME, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. Exercise, sleep and cancer-related fatigue: Are they related? *Neurophysiol Clin.* 2017;47(2):111-22.
- 260 Williamson T, Bai RY, Staedtke V, Huso D, Riggins GJ. Mebendazole and a non-steroidal anti-inflammatory combine to reduce tumor initiation in a colon cancer preclinical model. *Oncotarget.* 2016;7:68571-84.
- 261 Chandrasekaran B, Pal D, Kolluru V, Tyagi A, Baby B, Dahiya NR, et al. The chemopreventive effect of withaferin A on spontaneous and inflammation-associated colon carcinogenesis models. *Carcinogenesis.* 2018;39(12):1537-47.
- 262 Huang W, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Is Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer in Men With Benign Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology.* 2019;157(3):672-81.
- 263 Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer.* 2019;10(9):2109-27.
- 264 Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajacsek S, Huzarska J, Gorski B, et al. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1302-6.
- 265 Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population- based study. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2635-44.
- 266 Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget.* 2010;1(7):628-38.
- 267 Agrawal S, Vamadevan P, Mazibuko N, Bannister R, Swery R, Wilson S. A new method for ethical and efficient evidence generation for off-label medication use in oncology (A case study in glioblastoma). *Front. Pharmacol.* 2019;10:681.
- 268 Mukherjee P, Sotnikov AV, Mangian HJ, Zhou JR, Visek WJ, Clinton SK. Energy intake and prostate tumor growth, angiogenesis, and vascular endothelial growth factor expression. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91:512-23.
- 269 Mavropoulos JC, Buschemeyer WC, Tewari AK, Rokheld D, Pollak M, Zhao Y. The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCap prostate cancer xenograft model. *Cancer Prev. Pre.* 2009;2:557-65.
- 270 Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN. Calories and carcinogenesis: lessons learnt from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis.* 2010;31:83-9.
- 271 Kari FW, Dunn SE, French JE, Barrett JC. Roles for insulin-like growth factor-1 in mediating the anti-carcinogenic effects of caloric restriction. *J. Nutr. Health Aging.* 1999;3:92-101.
- 272 Bonorden MJ, Rogozina OP, Kluczny CM, Grossmann ME, Grambsch PL, Grande JP, et al. Intermittent calorie restriction delays prostate tumor detection and increases survival time in TRAMP mice. *Nutr. Cancer.* 2009;61:265-75.
- 273 Thompson HJ, Jiang W, Zhu Z. Mechanisms by which energy restriction inhibits carcinogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999;470:77-84.
- 274 Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutrition & Metabolism.* 2007;4:5.
- 275 Morales-Oyarvide V, Yuan C, Babic A, Zhang S, Niedzwiecki D, Brand-Miller JC, et al. Dietary Insulin Load and Cancer Recurrence and Survival in Patients With Stage III Colon Cancer: Findings From CALGB 89803 (Alliance). *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(2):170-9.
- 276 Hur J, Otegbeye E, Joh HK, Nimptsch K, Ng K, Ogino S, et al. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. *Gut.* 2021;70(12):2330-6.
- 277 Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of obesity-related cancers. *Public Health Nutr.* 2018;21(9):1618-26.
- 278 Laguna JC, Alegret M, Cofán M, Sánchez-Tainta A, Díaz-López A, Martínez-González MA, et al. Simple sugar intake and cancer incidence, cancer mortality and all-cause mortality: A cohort study from the PREDIMED trial. *Clin Nutr.* 2021;40(10):5269-77.

- 279 Goncalves MD, Lu C, Tutnauer J, Hartman TE, Hwang SK, Murphy CJ, et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. *Science*. 2019;363(6433):1345-9.
- 280 Jiang Y, Pan Y, Rhea PR, Tan L, Gagea M, Cohen L, et al. A Sucrose-Enriched Diet Promotes Tumorigenesis in Mammary Gland in Part through the 12-Lipoxygenase Pathway. *Cancer Res*. 2016;76(1):24-9.
- 281 McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello F, Than K, Ruiz AJ, et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery*. 2008;63:286-91.
- 282 Meynet O, Ricci JE. Caloric restriction and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Trends in Molecular Medicine*. 2014;20:419-27.
- 283 Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2009;118(5):315-32.
- 284 Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766-77.
- 285 Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc*. 1921;2:307-8.
- 286 Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*. 2020;33:102-21.
- 287 Lewis NE, Abdel-Haleem AM. The evolution of genome-scale models of cancer metabolism. *Front Physiol*. 2013;4:237.
- 288 Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Thapa M, Redtenbacher AS, Catalano L, Capelôa T, et al. Ketogenic diets slow melanoma growth in vivo regardless of tumor genetics and metabolic plasticity. *Cancer Metab*. 2022;10(1):12.
- 289 Woolf EC, Syed N, Scheck AC. Tumor Metabolism, the Ketogenic Diet and β -Hydroxybutyrate: Novel Approaches to Adjuvant Brain Tumor Therapy. *Front Mol Neurosci*. 2016;9:122.
- 290 Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, et al. The Ketogenic Diet Alters the Hypoxic Response and Affects Expression of Proteins Associated with Angiogenesis, Invasive Potential and Vascular Permeability in a Mouse Glioma Model. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130357.
- 291 Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL, Brooks KS, Blattman JN, Scheck AC. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. *BMC Cancer*. 2016;16:310.
- 292 Li J, Zhang H, Dai Z. Cancer Treatment With the Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies. *Front Nutr*. 2021;8:594408.
- 293 Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2012;7(5):e36197.
- 294 Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies to fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metabolism*. 2017;25:262-84.
- 295 Hwang CY, Choe W, Yoon KS, Ha J, Kim SS, Yeo EJ, et al. Molecular mechanisms for ketone body metabolism, signaling functions, and therapeutic potential in cancer. *Nutrients*. 2022;14:4932.
- 296 Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25:42-52.
- 297 Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by B-hydroxybutyrate, and endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339:211-4.
- 298 Mulrooney TJ, Marsh J, Urits I, Seyfried TN, Mukherjee P. Influence of caloric restriction on constitutive expression of NFkB in an experimental mouse astrocytoma. *PloS ONE*. 2011;6(3):e18085.
- 299 Chi JT, Lin PH, Tolstikov V, Howard L, Chen EY, Bussberg V, et al. Serum metabolomic analysis of men on a low-carbohydrate diet for biochemically recurrent prostate cancer reveals the potential role of ketogenesis to slow tumor growth: a secondary analysis of the CAPS2 diet trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(4):770-7.
- 300 Freedland SJ, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong AJ, Moul JW, et al. A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2). *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):3035-43.
- 301 Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2018;10(9).
- 302 Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA, III, Huh WK, et al. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *J Nutr*. 2018;148(8):1253-60.

- 303 Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer*. 2020;72(4):627-34.
- 304 Evangeliou AE, Spilioti MG, Vassilakou D, Goutsaridou F, Seyfried TN. Restricted Ketogenic Diet Therapy for Primary Lung Cancer With Metastasis to the Brain: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(8):e27603.
- 305 Seyfried TN, Shivane AG, Kalamian M, Maroon JC, Mukherjee P, Zuccoli G. Ketogenic Metabolic Therapy, Without Chemo or Radiation, for the Long-Term Management of IDH1-Mutant Glioblastoma: An 80-Month Follow-Up Case Report. *Front Nutr*. 2021;8:682243.
- 306 Meidenbauer JJ, Mukherjee P, Seyfried TN. The glucose ketone index calculator: a simple tool to monitor therapeutic efficacy for metabolic management of brain cancer. *Nutr. Metab (Lond)*. 2015;12:12.
- 307 Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):84-93.
- 308 Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab*. 2014;2:18.
- 309 Miyata Y, Shida Y, Hakariya T, Sakai H. Anti-cancer effects of green tea polyphenols against prostate cancer. *Molecules*. 2019;24:193.
- 310 Yang C, Sudderth J, Dang T, Bachoo RG, McDonald JG, Deberardinis RJ. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. *Cancer Res*. 2009;69:7986-93.
- 311 Li M, Li C, Allen A, Stanley CA, Smith TJ. The structure and allosteric regulation of mammalian glutamate dehydrogenase. *Arch. Biochem. Biophys*. 2012;519:69-80.
- 312 Li C, Allen A, Kwagh J, Doliba NM, Qin W, Najafi H, et al. Green tea polyphenols modulate insulin secretion by inhibiting glutamate dehydrogenase. *J. Biol. Chem*. 2006;281:10214-21.
- 313 Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: A preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res*. 2006;66:1234-40.
- 314 Mukherjee P, Greenwood B, Henao J, Kiebish MA, Seyfried TN. Ketogenic diet as a metabolic vehicle for enhancing the therapeutic efficacy of mebendazole and devimistat in preclinical pediatric glioma. *bioRxiv*. 2023.
- 315 Ifland J, Marcus MT, Preuss HG. Processed Food Addiction. Foundations, Assessment, and Recovery. Boca Rotan, FL: CRC Press; 2018.
- 316 Kliemann N, Rauber F, Bertazzi Levy R, Viallon V, Vamos EP, Cordova R, et al. Food processing and cancer risk in Europe: results from the prospective EPIC cohort study. *Lancet Planet Health*. 2023;7(3):e219-e32.
- 317 Cheng WY, Wu CY, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? *Gut*. 2020;69(10):1867-76.
- 318 Lee KA, Luong MK, Shaw H, Nathan P, Bataille V, Spector TD. The gut microbiome: what the oncologist ought to know. *Br J Cancer*. 2021;125(9):1197-209.
- 319 Sadrekarimi H, Gardanova ZR, Bakhshesh M, Ebrahimzadeh F, Yaseri AF, Thangavelu L, et al. Emerging role of human microbiome in cancer development and response to therapy: special focus on intestinal microflora. *J Transl Med*. 2022;20(1):301.
- 320 Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med*. 2015;7(271):271ps1.
- 321 Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation--Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2655-64.
- 322 Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew DA, Song M, Lochhead P, et al. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut*. 2018;67(4):672-8.
- 323 Banting W. Letter on Corpulence, Addressed to the Public. 3rd ed. London, UK: Harrison; 1864.
- 324 Creed SA. The Real Meal Revolution. The Radical, Sustainable Approach to Healthy Eating. London, UK: Robinson; 2015.
- 325 Meadows W. The Banting Diet: Letter on Corpulence: FCD Publishing; 2015.
- 326 Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884-96.
- 327 Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17105.
- 328 Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).

- 329 Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-95.
- 330 Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(5):431-40.
- 331 Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(9):e108687.
- 332 Advani SM, Advani PG, VonVille HM, Jafri SH. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1174.
- 333 Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):519-31.
- 334 Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proc. Nutr. Soc.* 2017;76(3):361-8.
- 335 Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell.* 2014;14:810-23.
- 336 de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:2541-51.
- 337 Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res. Rev.* 2017;39:46-58.
- 338 Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent fasting and metabolic health. *Nutrients.* 2022;14:631.
- 339 Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, Noda T, Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J. Cell. Biol.* 1992;119:301-11.
- 340 Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS.* 1993;333:169-74.
- 341 Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics.* 2018;73 (Suppl 1):e814S.
- 342 A.P. C, Massari JR, Berdiel MJ, Olalde J, Gonzalez MJ. Intermittent fasting and cancer. *Journal of Restorative Medicine.* 2022.
- 343 Fung J, Moore J. The complete guide to fasting: Victory Belt Publishing; 2016.
- 344 Whittaker DS, Akhmetova L, Carlin D, Romero H, Welsh DK, Colwell CS, et al. Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Metab.* 2023.
- 345 Munoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients.* 2022;14(7).
- 346 Das M, Ellies LG, Kumar D, Saucedo C, Oberg A, Gross E, et al. Time-restricted feeding normalizes hyperinsulinemia to inhibit breast cancer in obese postmenopausal mouse models. *Nature Communications.* 2021;12:565.
- 347 Buschemeyer WC, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Hursting SD. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *Prostate.* 2010;70:1037-43.
- 348 Sundaram S, Yan L. Time-restricted feeding mitigates high fat diet enhanced mammary tumorigenesis in MMTV-PyMT mice. *Nutrition Research.* 2018;59:72-9.
- 349 Yan L, Sundaram S, Mehus AA, Picklo MJ. Time-restricted feeding attenuates high-fat diet-enhanced spontaneous metastasis of Lewis lung carcinoma in mice. *Anticancer Research.* 2019;39:1739-48.
- 350 Sun P, Wang H, He Z, Chen X, Wu Q, Chen W, et al. Fasting inhibits colorectal cancer growth by reducing M2 polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget.* 2017;8:74649-60.
- 351 Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Pistoria V, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Science Translational Medicine.* 2012;4:124ra27.
- 352 Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al. Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1049-55.
- 353 Agrawal S, Wozniak M, Luc M, Makuch S, Pielka E, Agrawal AK, et al. Insulin enhancement of the antitumor activity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer is linked with downregulating PIK3CA and GRB2. *Sci Rep.* 2019;9(1):16647.

- 354 Sissung TM, Schmidt KT, Figg WD. Insulin potentiation therapy for cancer? *Lancet Oncol.* 2019;20(2):191-2.
- 355 Ayre SG, Bellon DP, Garcia DP, Jr. Insulin, chemotherapy, and the mechanisms of malignancy: the design and the demise of cancer. *Med Hypotheses.* 2000;55(4):330-4.
- 356 Lasalvia-Prisco E, Cucchi S, Vázquez J, Lasalvia-Galante E, Golomar W, Gordon W. Insulin- induced enhancement of antitumoral response to methotrexate in breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004;53(3):220-4.
- 357 Teicholz N. *The Big FAT Surprise. Why butter, meat and cheese belong in a healthy diet.* New York: Simon & Schuster; 2014.
- 358 Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390:2050-62.
- 359 Inchauspe J. *Glucose Revolution.* New York: Simon & Schuster; 2022.
- 360 Barclay AW, Augustin LS, Brighenti F, Delpont E, Henry CJ, Sievenpiper JL, et al. Dietary glycaemic index labelling: A global perspective. *Nutrients.* 2021;13:3244.
- 361 Matthan NR, Ausman LM, Meng H, Tighiouart H, Lichtenstein AH. Estimating the reliability of glycemic index values and potential sources of methodological and biological variability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104:1004-13.
- 362 Lustig RH. *Metabolical. The lure and lies of processed food,* Nutrition and Modern Medicine: Harper; 2021.
- 363 Corkey BE. Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes.* 2012;61(1):4-13.
- 364 Santos HO, de Moraes WM, da Silva GA, restes J, Schoenfeld BJ. Vinegar (acetic acid) intake on glucose metabolism: A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2019;32:1-7.
- 365 Shishehbor F, Mansoori A, Shirani F. Vinegar consumption can attenuate postprandial glucose and insulin responses: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017;127:1-9.
- 366 Siddiqui FJ, Assam PN, de Souza NN, Sultana R, Dalan r, Chan ES. Diabetes control: Is vinegar a promising candidate to help achieve targets?? *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine.* 2018;23:1-12.
- 367 Petsiou EI, Mitrou PI, Raptis SA, Dimitriadis GD. Effect and mechanisms of action of vinegar on glucose metabolism, lipid profile, and body weight. *Nutrition Reviews.* 2014;72:651-61.
- 368 Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology.* 2011;111(6):1554-60.
- 369 Praet SF, Manders RJ, Lievever AG, Kuipers H, Stehouwer CD, Keizer HA. Influence of acute exercise on hyperglycemia in insulin-treated type-2 diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2006(2037):2044.
- 370 Dipla K, Zafeiroidis A, Mintziori G, Boutou AK, Goulis DG, Hackney AC. Exercise as a therapeutic intervention in gestational diabetes mellitus. *Endocrines.* 2021;2:65-78.
- 371 Halilton MT, Hamilton D, Zderic TW. A potent physiological method to magnify and sustain soleus oxidative metabolism improves glucose and lipid regulation. *iScience.* 2022;25:104869.
- 372 Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Soto MT, Ford CB, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PloS ONE.* 2020;17:e1003051.
- 373 Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535:376-81.
- 374 Sung MM, Kim TT, Denou E, Soltys CL, Hamza SM, Byrne NJ, et al. Improved glucose homeostasis in obese mice treated with resveratrol is associated with alterations in the gut microbiome. *Diabetes.* 2017;66:418-25.
- 375 Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology.* 2014;146:1525-33.
- 376 Rebello CJ, Burton J, Heiman M, Greenway FL. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. *J. Diabetes Complications.* 2015;29:1272-6.
- 377 Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The human microbiome and obesity: Moving beyond associations. *Cell Host & Microbe.* 2017;22:589-99.
- 378 Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Microbiome and diabetes: Where are we now? *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2018;146:111-8.

- 379 Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Gut-microbiota- targeted diets modulate human immune status. *Cell*. 2021;184(16):4137-53.e14.
- 380 Teicholz N. A short history of saturated fat: the making and unmaking of a scientific consensus. *Curr. Opin. Endo. Diab. Obesity*. 2023;30:65-71.
- 381 Astrup A, Teicholz N, Magkos F, Bier DM, Brenna JT, King JC, et al. Dietary saturated fats and health: Are the U.S. Guidelines evidence-based? *Nutrients*. 2021;13:3305.
- 382 Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. Epidemiol*. 1986;124:903-15.
- 383 Page IH, Allen EV, Chamberlain FL, Keys A, Stamler J, Stare FJ. Dietary fat and its relation to heart attacks and strokes. *Circulation*. 1961;23:133-6.
- 384 Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Fakler LJ, Hiscock E, Dixon WJ. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat. Preliminary observations. *N. Engl. J. Med*. 1962;266:1017-23.
- 385 Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, Davis JM, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data form the Minnesota Coronary Experiment (1968-1973). *BMJ*. 2016;353:i1246.
- 386 Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of heart disease and death: evaluation of recovered data form the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:e8707.
- 387 Hamer J, Warner E. Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health. *Cmaj*. 2017;189(7):E268-e74.
- 388 Montagnese C, Porciello G, Vitale S, Palumbo E, Crispo A, Grimaldi M, et al. Quality of Life in Women Diagnosed with Breast Cancer after a 12-Month Treatment of Lifestyle Modifications. *Nutrients*. 2020;13(1).
- 389 Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP, et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):159-65.
- 390 Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin. Oncol*. 2022;40(22):2491-507.
- 391 Oberoi S, Robinson PD, Cataudella D, Culos-Reed SN, Davis H, Duong N, et al. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol. Hematol*. 2018;122:52-9.
- 392 Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta- Analysis. *J Clin. Oncol*. 2018;36(22):2297-305.
- 393 Garcia DO, Thomson CA. Physical activity and cancer survivorship. *Nutr. Clin. Pract*. 2014;29(6):768-79.
- 394 Aydin M, Kose E, Odabas I, Meric BB, Demirci D, Aydin Z. The Effect of Exercise on Life Quality and Depression Levels of Breast Cancer Patients. *Asian Pac. J Cancer Prev*. 2021;22(3):725-32.
- 395 Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):726-32.
- 396 Lopez P, Galvao DA, Taaffe DR, Newton RU, Souza G, Trajano GS, et al. Resistance training in breast cancer patients undergoing primary treatment: a systematic review and meta-regression of exercise dosage. *Breast Cancer*. 2021;28(1):16-24.
- 397 An KY, Morielli AR, Kang DW, Friedenreich CM, McKenzie DC, Gelmon K, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy on longer-term patient-reported outcomes and health-related fitness: A randomized controlled trial. *Int. J Cancer*. 2020;146(1):150-60.
- 398 Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015;54(5):635-54.
- 399 Beasley JM, Kwan ML, Chen WY, Weltzien EK, Kroenke CH, Lu W, et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the after breast cancer pooling project. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):637-43.
- 400 Chen X, Lu W, Zheng W, Gu K, Matthews CE, Chen Z, et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1409-18.
- 401 Kelly P, Williamson C, Niven AG, Hunter R, Mutrie N, Richards J. Walking on sunshine: scoping review of the evidence for walking and mental health. *Br J Sports Med*. 2018;52(12):800-6.
- 402 Lee IM, Buchner DM. The importance of walking to public health. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(7 Suppl):S512-8.

- 403 Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(8):466-75.
- 404 Lundt A, Jentschke E. Long-Term Changes of Symptoms of Anxiety, Depression, and Fatigue in Cancer Patients 6 Months After the End of Yoga Therapy. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735418822096.
- 405 Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17186.
- 406 Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus*. 2019;11(12):e6466.
- 407 Gopukumar K, Thanawala S, Somepalli V, Rao TSS, Thammatam VB, Chauhan S. Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract on Cognitive Functions in Healthy, Stressed Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:8254344.
- 408 Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. A prospective, randomized double-blind, placebo- controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian J Psychol Med*. 2012;34(3):255-62.
- 409 Langade D, Thakare V, Kanchi S, Kelgane S. Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Ethnopharmacol*. 2021;264:113276.
- 410 Akhgarjand C, Asoudeh F, Bagheri A, Kalantar Z, Vahabi Z, Shab-Bidar S, et al. Does Ashwagandha supplementation have a beneficial effect on the management of anxiety and stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2022;36(11):4115-24.
- 411 Vyazovskiy VV, Delogu A. NREM and REM Sleep: Complementary Roles in Recovery after Wakefulness. *Neuroscientist*. 2014;20(3):203-19.
- 412 Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40-3.
- 413 von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30972.
- 414 Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. 2017;3(1):6-19.
- 415 Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, Abdul Rahman R. Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257843.
- 416 Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*. 2017;32:246-56.
- 417 Song C, Zhang R, Wang C, Fu R, Song W, Dou K, et al. Sleep quality and risk of cancer: findings from the English longitudinal study of aging. *Sleep*. 2021;44(3).
- 418 Irwin M, Mascovich A, Gillin JC, Willoughby R, Pike J, Smith TL. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. *Psychosom Med*. 1994;56(6):493-8.
- 419 Kao CH, Sun LM, Liang JA, Chang SN, Sung FC, Muo CH. Relationship of zolpidem and cancer risk: a Taiwanese population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(5):430-6.
- 420 Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850.
- 421 Sivertsen B, Madsen IE, Salo P, Tell GS, Øverland S. Use of Sleep Medications and Mortality: The Hordaland Health Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(2):123-8.
- 422 Biswal BM, Sulaiman SA, Ismail HC, Zakaria H, Musa KI. Effect of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on the development of chemotherapy-induced fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Integr Cancer Ther*. 2013;12(4):312-22.
- 423 Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, et al. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*. 2008;113(12):3450-8.
- 424 Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Glaser R, Emery CF, Crespin TR, et al. Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(17):3570-80.
- 425 Andersen BL, Shelby RA, Golden-Kreutz DM. RCT of a psychological intervention for patients with cancer: I. mechanisms of change. *J Consult Clin Psychol*. 2007;75(6):927-38.
- 426 Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Emery CF, Glaser R, Crespin T, et al. Distress reduction from a psychological intervention contributes to improved health for cancer patients. *Brain Behav Immun*. 2007;21(7):953-61.

- 427 Andersen BL, Thornton LM, Shapiro CL, Farrar WB, Mundy BL, Yang HC, et al. Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clin Cancer Res.* 2010;16(12):3270-8.
- 428 Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Sunlight and health; shifting the focus from vitamin D3 to photobiomodulation by red and near-infrared light. *Ageing Research Reviews.* 2022;61:101089.
- 429 Hobday RA, Cason JW. The open-air treatment of pandemic influenza. *Am. J. Public Health.* 2022;99 Suppl.2:S236-S42.
- 430 Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, Stenbeck M, et al. Avoidance of sun exposure is a risk factor for all-cause mortality: results from the Melanoma in Southern Sweden cohort. *Journal of Internal Medicine.* 2014;276:77-86.
- 431 Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7):468-83.
- 432 Grant WB. Cancer Incidence Rates in the US in 2016–2020 with Respect to Solar UVB Doses, Diabetes and Obesity Prevalence, Lung Cancer Incidence Rates, and Alcohol Consumption: An Ecological Study. *Nutrients.* 2024;16:1450.
- 433 Hamblin MR. Mechanisms and application of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4:337-61.
- 434 Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(3):160-9.
- 435 2024;Pages. Accessed at American Cancer Association at <https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html> on 5/8/2024 2024.
- 436 Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):13-24.
- 437 2024;Pages. Accessed at American Cancer Association at <https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html> on 5/8/2024 2024.
- 438 Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2023;402(10400):485-502.
- 439 Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(4):291-7.
- 440 Christophers AJ. Melanoma is not caused by sunlight. *Mutat Res.* 1998;422(1):113-7.
- 441 Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997;73(2):198-203.
- 442 Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M. Sun Exposure - Hazards and Benefits. *Anticancer Res.* 2022;42(4):1671-7.
- 443 Peller S, Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. *Am. J. M. Sc.* 1937;194:326-33.
- 444 Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):195-9.
- 445 Gandini S, De Vries E, Tosti G, Botteri E, Spadola G, Maisonneuve P, et al. Sunny holidays before and after melanoma diagnosis are respectively associated with lower Breslow thickness and lower relapse rates in Italy. *PLoS One.* 2013;8(11):e78820.
- 446 Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer.* 2000;87(1):145-50.
- 447 Merrill SJ, Ashrafi S, Subramanian M, Godar DE. Exponentially increasing incidences of cutaneous malignant melanoma in Europe correlate with low personal annual UV doses and suggests 2 major risk factors. *Dermatoendocrinol.* 2015;7(1):e1004018.
- 448 Godar DE. Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma. *J Skin Cancer.* 2011;2011:858425.
- 449 Bernstein J. MIA In the War on Cancer: Where are the Low-Cost Treatments. <https://www.propublica.org/article/where-are-the-low-cost-cancer-treatments>: ProPublica; 2014.
- 450 Anglemeyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2014;4:MR000034.

- 451 Gali-Muhtasib H, Hmadi R, Kareh M, Tohme R, Darwiche N. Cell death mechanisms of plant-derived anticancer drugs: beyond apoptosis. *Apoptosis*. 2015;20(12):1531-62.
- 452 Kumazoe M, Sugihara K, Tsukamoto S, Huang Y, Tsurudome Y, Suzuki T, et al. 67-kDa laminin receptor increases cGMP to induce cancer-selective apoptosis. *J Clin Invest*. 2013;123(2):787-99.
- 453 Kumazoe M, Kim Y, Bae J, Takai M, Murata M, Suemasu Y, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor acts as a potent agent sensitizing acute myeloid leukemia cells to 67-kDa laminin receptor- dependent apoptosis. *FEBS Lett*. 2013;587(18):3052-7.
- 454 Kumazoe M, Tsukamoto S, Lesnick C, Kay NE, Yamada K, Shanafelt TD, et al. Vardenafil, a clinically available phosphodiesterase inhibitor, potentiates the killing effect of EGCG on CLL cells. *Br J Haematol*. 2015;168(4):610-3.
- 455 Campos-Carrillo A, Weitzel JN, Sahoo P, Rockne R, Mokhnatkin JV, Murtaza M, et al. Circulating tumor DNA as an early cancer detection tool. *Pharmacol. Ther*. 2020;207:107458.
- 456 Moding EJ, Nabet BY, Alizadeh AA, Diehn M. Detecting Liquid Remnants of Solid Tumors: Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease. *Cancer Discov*. 2021;11(12):2968-86.
- 457 Wang T, Dong Y, Huang Z, Zhang G, Zhao Y, Yao H, et al. Antioxidants stimulate BACH1-dependent tumor angiogenesis. *J Clin Invest*. 2023.
- 458 Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, McCann WE, McCann SE, Barlow WE, et al. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin. Oncol*. 2020;38(8):804-14.
- 459 Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl. Cancer Inst*. 2008;100(11):773-83.
- 460 Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients*. 2018;10:1762.
- 461 Ben-Eliyahu S. Tumor Excision as a Metastatic Russian Roulette: Perioperative Interventions to Improve Long-Term Survival of Cancer Patients. *Trends Cancer*. 2020;6(11):951-9.
- 462 Lee JW, Shahzad MM, Lin YG, Armaiz-Pena G, Mangala LS, Han HD, et al. Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2695-702.
- 463 Hiller JG, Cole SW, Crone EM, Byrne DJ, Shackelford DM, Pang JB, et al. Preoperative β -Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial. *Clin Cancer Res*. 2020;26(8):1803-11.
- 464 Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De Kock M. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2014;113 Suppl 1:i82-7.
- 465 Deva S, Jameson M. Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):Cd007814.
- 466 Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme S. Repurposing drugs in oncology (ReDO) - cimetidine as an anti-cancer agent. *ecancer*. 2014;8:485.
- 467 Deva S, Jameson M. Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012(8):CD007814.
- 468 Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth. Analg*. 2010;110(6):1630-5.
- 469 Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De KM. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br. J Anaesth*. 2014;113 Suppl 1:i82-i7.
- 470 Forget P, Bouche G, Duhoux FP, Coulie PG, Decloedt J, Dekleermaker A, et al. Intraoperative ketorolac in high-risk breast cancer patients. A prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *PloS ONE*. 2019;14(12):e0225748.
- 471 Cianchi F, Cortesini C, Schiavone N, Perna F, Magnelli L, Fanti E, et al. The role of cyclooxygenase-2 in mediating the effects of histamine on cell proliferation and vascular endothelial growth factor production in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res*. 2005;11(19 Pt 1):6807-15.
- 472 Lin CY, Bai DJ, Yuan HY, Wang K, Yang GL, Hu MB, et al. Perioperative cimetidine administration promotes peripheral blood lymphocytes and tumor infiltrating lymphocytes in patients with gastrointestinal cancer: Results of a randomized controlled clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2004;10(1):136-42.

- 473 Mutschler E, Spahn H, Kirch W. The interaction between H₂-receptor antagonists and beta- adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17 Suppl 1(Suppl 1):51s-7s.
- 474 Ricon-Becker I, Haldar R, Simon MS, Gutman N, Cole SW, Ben-Eliyahu S, et al. Effect of perioperative COX-2 and beta-adrenergic inhibition on 5-year disease-free-survival in colorectal cancer: A pilot randomized controlled Colorectal Metastasis prevention Trial (COMPIT). *European Journal of Surgical Oncology*. 2023;49:655-61.
- 475 Zhang L, Xu L, Zhang F, Vlashi E. Doxycycline inhibits the cancer stem cell phenotype and epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Cell Cycle*. 2017;16(8):737-45.
- 476 Tian Y, Song W, Li D, Cai L, Zhao Y. Resveratrol as a natural regulator of autophagy for prevention and treatment of cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2019;12:8601-9.
- 477 Liu WM, Scott KA, Dennis JL, Kaminska E, Levett AJ, Dalglish AG. Naltrexone at low doses upregulates a unique gene expression not seen with normal doses: Implications for its use in cancer therapy. *Int J Oncol*. 2016;49(2):793-802.
- 478 Kniotek M, Boguska A. Sildenafil can affect innate and adaptive immune system in both experimental animals and patients. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:4541958.
- 479 Zulian E, Sartorato P, Benedini S, Baro G, Armanini D, Mantero F, et al. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome: Effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2005;28(3):49-53.
- 480 Zou K, Zhao L, Young A, Zhand H-Y, Li B, Zhu W-L, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2017;38:157-67.
- 481 Zhu Y, Bu S. Curcumin Induces Autophagy, Apoptosis, and Cell Cycle Arrest in Human Pancreatic Cancer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017:1-13.
- 482 Zhao Z, Zeng J, Guo Q, Pu K, Yang Y, Chen N, et al. Berberine Suppresses Stemness and Tumorigenicity of Colorectal Cancer Stem-Like Cells by Inhibiting m(6)A Methylation. *Front Oncol*. 2021;11:775418.
- 483 Zhang Y, Fan Y, Huang S, Wang G, Han R, Lei F, et al. Thymoquinone inhibits the metastasis of renal cell cancer cells by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway. *Cancer Science*. 2018;109(12):3865-73.
- 484 Zhang J-J, Wang D-W, Cai D, Lu Q, Cheng Y-X. Meroterpenoids From *Ganoderma lucidum* Mushrooms and Their Biological Roles in Insulin Resistance and Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Chemistry*. 2021;9.
- 485 Zhang D-W, Fu M, Gao S-H, Liu J-L. Curcumin and Diabetes: A Systematic Review. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1-16.
- 486 Yu C, Li W-b, Liu J-b, Lu J-w, Feng J-f. Autophagy: Novel applications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary cancer. *Cancer Medicine*. 2017;7.
- 487 Xing Y, Liqi Z, Jian L, Qinghua Y, Qian Y. Doxycycline Induces Mitophagy and Suppresses Production of Interferon- β in IPEC-J2 Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:21.
- 488 Wang Y, Lu X, Wang X, Qiu Q, Zhu P, Ma L, et al. atg-7 Based Autophagy Activation Reverses Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Circulation Research*. 2021;129(8):e166-e82.
- 489 Wang S-F, Hu W-W, Yan H-J, Tan L, Gao J-Q, Tian Y-Y, et al. Modulation of astrocytic glutamine synthetase expression and cell viability by histamine in cultured cortical astrocytes exposed to OGD insults. *Neuroscience Letters*. 2013;549:69-73.
- 490 Wang N, Tian X, Chen Y, Tan HQ, Xie PJ, Chen SJ, et al. Low dose doxycycline decreases systemic inflammation and improves glycemic control, lipid profiles, and islet morphology and function in db/db mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):14707.
- 491 Wang J, Nie D. Modulation of Autophagy by Free Fatty Acids. *Cell Death - Autophagy, Apoptosis and Necrosis: InTech*; 2015.
- 492 Szurpnicka A, Kowalczyk A, Szterk A. Biological activity of mistletoe: in vitro and in vivo studies and mechanisms of action. *Archives of Pharmacal Research*. 2020;43(6):593-629.
- 493 Sung SJ, Kim H-K, Hong Y-K, Joe YA. Autophagy Is a Potential Target for Enhancing the Anti-Angiogenic Effect of Mebendazole in Endothelial Cells. *Biomolecules & Therapeutics*. 2019;27(1).
- 494 Su J, Li D, Chen Q, Li M, Su L, Luo T, et al. Anti-breast Cancer Enhancement of a Polysaccharide From Spore of *Ganoderma lucidum* With Paclitaxel: Suppression on Tumor Metabolism With Gut Microbiota Reshaping. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9.
- 495 Shin S, Jing K, Jeong S, Kim N, Song K-S, Heo J-Y, et al. The Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid DHA Induces Simultaneous Apoptosis and Autophagy via Mitochondrial ROS-Mediated Akt- mTOR Signaling in Prostate Cancer Cells Expressing Mutant p53. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-11.
- 496 Shakya G, Randhi PK, Pajaniradje S, Mohankumar K, Rajagopalan R. Hypoglycaemic role of wheatgrass and its effect on carbohydrate metabolic enzymes in type II diabetic rats. *Toxicol Ind Health*. 2016;32(6):1026-32.

- 497 Shaky G, Balasubramanian S, Rajagopalan R. Methanol extract of wheatgrass induces G1 cell cycle arrest in a p53-dependent manner and down regulates the expression of cyclin D1 in human laryngeal cancer cells-an in vitro and in silico approach. *Pharmacogn Mag.* 2015;11(Suppl 1):S139-47.
- 498 Sala De Oyanguren FJ, Rainey NE, Moustapha A, Saric A, Sureau F, O'Connor J-E, et al. Highlighting Curcumin-Induced Crosstalk between Autophagy and Apoptosis as Supported by Its Specific Subcellular Localization. *Cells.* 2020;9(2):361.
- 499 Rawat SG, Tiwari RK, Jaiswara PK, Gupta VK, Sonker P, Vishvakarma NK, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil potentiates the antitumor activity of cisplatin by ROS-mediated apoptosis: a role of deregulated glucose metabolism. *Apoptosis.* 2022;27(7):606-18.
- 500 Rainey NE, Moustapha A, Petit PX. Curcumin, a Multifaceted Hormetic Agent, Mediates an Intricate Crosstalk between Mitochondrial Turnover, Autophagy, and Apoptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020;2020:1-23.
- 501 Qin W-M, Wang K, Huang J-R, Mei X-L, Zhi Z. Sildenafil Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Colorectal Cancer HT-29Cells. *Journal of Cancer Research Updates.* 2018;7(2):59-63.
- 502 Propovic KJ, Popvic DJ, Miljkovic D, Popvic JK, Lalošević D, Posa M, et al. Disulfiram and metformin combination anticancer effect reversible partly by antioxidant nitroglycerin and completely by NF- κ B activator mebendazole in hamster fibrosarcoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;143(November).
- 503 Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP. Repurposing drugs in oncology (ReDO)-cimetidine as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalscience.* 2014;8:485.
- 504 Nowis D, Malenda A, Furs K, Oleszczak B, Sadowski R, Chlebowska J, et al. Statins impair glucose uptake in human cells. *BMJ Open Diabetes Research & Care.* 2014;2(1):e000017.
- 505 Nayeem M, Chauhan K. A comparative study of anti-oxidative potentials of wheat grass, sorghum grass and barley grass juices and its anti-diabetic effectiveness. *IJCS.* 2019;7(4):2336- 41.
- 506 Nasrollahzadeh A, Momeny M, Fasehee H, Yaghmaie M, Bashash D, Hassani S, et al. Anti- proliferative activity of disulfiram through regulation of the AKT-FOXO axis: A proteomic study of molecular targets. *BBA-Molecular Cell Research.* 2021;1868(10).
- 507 Na RS, Ma C, Liu QR, Wu LM, Zheng XL, Liu ZW. Itraconazole attenuates hepatic gluconeogenesis and promotes glucose uptake by regulating AMPK pathway. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):2165-71.
- 508 Morsi DS, Barnawi IO, Ibrahim HM, El-Morsy AM, El Hassab MA, El Latif HM. Immunomodulatory, apoptotic and anti-proliferative potentials of sildenafil in Ehrlich ascites carcinoma murine model: In vivo and in silico insights. 2023.
- 509 Mirza-Aghazadeh-Attari M, Ekrami EM, Aghdas SAM, Mihanfar A, Hallaj S, Yousefi B, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by polyphenols: Implication for cancer therapy. *Life Science.* 2020;255(15 August).
- 510 Ming H, Li B, Tian H, Zhou L, Jian J, Zhang T, et al. A minimalist and robust chemo-photothermal nanoplatfrom capable of augmenting autophagy-modulated immune response against breast cancer. *Materials Today Bio.* 2022;15.
- 511 Mhatme MS, Bargade MB, Hiware SK, Motlag MM. Effects of Atorvastatin and Rosuvastatin on the Glycemic Control in Patients with Type II Diabetes Mellitus: A Comparative, Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Pharmacognosy and pharmacotherapeutics.* 2021;12:54-60.
- 512 Mengual D, Medrano LE, Villamizar-Villamizar W, Osorio-Llanes E, Mendoza-Torres E, Bolívar S. Novel Effects of Statins on Cancer via Autophagy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(6).
- 513 Mei XL, Yang Y, Zhang YJ, Li Y, Zhao JM, Qiu JG, et al. Sildenafil inhibits the growth of human colorectal cancer in vitro and in vivo. *Am J Cancer Res.* 2015;5(11):3311-24.
- 514 Marton LT, Pescinini-e-Salzedas LM, Eduarda M, Camargo C, Barbalho SM, dos Santos Haber JF, et al. The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A systematic Review. *fronteirs in Encocricionology.* 2021;12(May).
- 515 Ma Y, Xu X, Wu H, Li C, Zhong P, Liu Z, et al. Ivermectin contributes to attenuating the severity of acute lung injury in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;155:113706.
- 516 Liu Z, Peng Q, Li Y, Gao Y. Resveratrol enhances cisplatin-induced apoptosis in human hepatoma cells via glutamine metabolism inhibition. *BMB Rep.* 2018;51(9):474-9.
- 517 Liu Y, Fang S, Sun Q, Liu B. Anthelmintic drug ivermectin inhibits angiogenesis, growth and survival of glioblastoma through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2016;480(3):415-21.
- 518 Lin M, Heizati M, Wang L, Nurula M, Yang Z, Wang Z, et al. A systematic review and meta- analysis of effects of spironolactone on blood pressure, glucose, lipids, renal function, fibrosis and inflammation in patients with hypertension and diabetes. *Blood Pressure.* 2021;30(3):145- 53.

- 519 Li Z, Geng YN, Jiang JD, Kong WJ. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:289264.
- 520 Li J, Fan Y, Zhang Y, Liu Y, Yu Y, Ma M. Resveratrol Induces Autophagy and Apoptosis in Non- Small-Cell Lung Cancer Cells by Activating the NGFR-AMPK-mTOR Pathway. *Nutrients*. 2022;14(12).
- 521 León D, Uribe E, Zambrano A, Salas M. Implications of Resveratrol on Glucose Uptake and Metabolism. *Molecules*. 2017;22(3).
- 522 Kolawole OR, Kashfi K. NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1432.
- 523 Khandelwal A, Singh GP, Jamil S. Ivermectin as a multifaceted drug in COVID-19: Current insights. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(Suppl 2):S254-s6.
- 524 Khadge S, Sharp JG, Mcguire TR, Thiele GM, Black P, Dirusso C, et al. Immune regulation and anti-cancer activity by lipid inflammatory mediators. *International Immunopharmacology*. 2018;65:580-92.
- 525 Kapoor S. Emerging clinical and therapeutic applications of *Nigella sativa* in gastroenterology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2170-1.
- 526 Jo SB, Sung SJ, Choi HS, Park J-S, Hong Y-K, Joe YA. Modulation of Autophagy is a Potential Strategy for Enhancing the Anti-Tumor Effect of Mebendazole in Glioblastoma Cells. *Biomolecules & Therapeutics*. 2022;30(6):616-24.
- 527 Jin F, Xie T, Huang X, Zhao X. Berberine inhibits angiogenesis in glioblastoma xenografts by targeting the VEGFR2/ERK pathway. *Pharmaceutical Biology*. 2018;56(1):665-71.
- 528 Gorabi AM, Kiaie N, Aslani S, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Implications on the Therapeutic Potential of Statins via Modulation of Autophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9599608.
- 529 Fu X, Tan T, Liu P. Regulation of Autophagy by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:4595-604.
- 530 Ferraresi A, Esposito A, Girone C, Vallino L, Salwa A, Ghezzi I, et al. Resveratrol Contrasts LPA-Induced Ovarian Cancer Cell Migration and Platinum Resistance by Rescuing Hedgehog- Mediated Autophagy. *Cells*. 2021;10(11).
- 531 El-Benhawy SA, El-Sheredy HG, Ghanem HB, El-Soud AAA. Berberine can amplify cytotoxic effect of radiotherapy by targeting cancer stem cells. *Breast Cancer Management*. 2020;9(2):BMT41.
- 532 De Santi M, Baldelli G, Diotallevi A, Galluzzi L, Schiavano GF, Brandi G. Metformin prevents cell tumorigenesis through autophagy-related cell death. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
- 533 Das A, Durrant D, Alloum FN, Xi L, Kukreja RC. PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;147(March):12-21.
- 534 Cornet-Masana JM, Banús-Mulet A, Carbó JM, Torrente MÁ, Guijarro F, Cuesta-Casanovas L, et al. Dual lysosomal-mitochondrial targeting by antihistamines to eradicate leukaemic cells. *eBioMedicine*. 2019;47:221-34.
- 535 Choi YS, Cho HJ, Jung HJ. Atorvastatin inhibits the proliferation of MKN45-derived gastric cancer stem cells in a mevalonate pathway-independent manner. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022;26(5):367-75.
- 536 Cao X, Li Y, Wang Y, Yu T, Zhu C, Zhang X, et al. Curcumin suppresses tumorigenesis by ferroptosis in breast cancer. *PLOS ONE*. 2022;17(1):e0261370.
- 537 Azadi R, Mousavi SE, Kazemi NM, Yousefi-Manesh H, Rezayat SM, Jaafari MR. Anti-inflammatory efficacy of Berberine Nanomicelle for improvement of cerebral ischemia: formulation, characterization and evaluation in bilateral common carotid artery occlusion rat model. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2021;22(1):54.
- 538 Ansary J, Giampieri F, Forbes-Hernandez TY, Regolo L, Quinzi D, Gracia Villar S, et al. Nutritional Value and Preventive Role of *Nigella sativa* L. and Its Main Component Thymoquinone in Cancer: An Evidenced-Based Review of Preclinical and Clinical Studies. *Molecules*. 2021;26(8):2108.
- 539 Andersson CR, Selvin T, Blom K, Rubin J, Berglund M, Jarvius M, et al. Mebendazole is unique among tubulin-active drugs in activating the MEK–ERK pathway. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
- 540 Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Merno-Cabanias A, Ortega JF, Mora-Rodrigues R. Effects of statin therapy on glycemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pharmacology*. 2023;947(May).
- 541 AlGhamdi AA, Mohammed MRS, Zamzami MA, Al-Malki AL, Qari MH, Khan MI, et al. Untargeted Metabolomics Identifies Key Metabolic Pathways Altered by Thymoquinone in Leukemic Cancer Cells. *Nutrients*. 2020;12(6):1792.

- 542 Adeeyo A, Adefule A, Ofusori D, Aderinola A, Caxton-Martins E. Antihyperglycemic effects of aqueous leaf extracts of mistletoe and *Moringa oleifera* in streptozotocin-induced diabetes Wistar rats. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(3).
- 543 Abdel-Hamid NM, Abdel-Ghany MI, Nazmy MH, Amgad SW. Can methanolic extract of *Nigella sativa* seed affect glyco-regulatory enzymes in experimental hepatocellular carcinoma? *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2013;18(1):49-56.
- 544 Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, Harris V, Tsai M-S, Tripathi P, et al. Statins Are Associated With Increased Insulin Resistance and Secretion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(11):2786-97.
- 545 Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18.
- 546 Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-79.
- 547 Dawson M, Watson TR. The effect of dose form on the bioavailability of mebendazole in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(1):87-90.
- 548 Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036- 46.
- 549 Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1855-63.
- 550 Ko JH, Sethi G, Um JY, Shanmugam MK, Arfuso F, Kumar AP, et al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int. J Mol. Sci*. 2017;18(12).
- 551 Li C, Wang Q, Shen S, Wei X, Li G. HIF-1 α /VEGF signaling-mediated epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis is critically involved in anti-metastasis effect of luteolin in melanoma cells. *Phytother. Res*. 2019;33(3):798-807.
- 552 Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Jr., Beck GJ, Bond JH, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(3):141-7.
- 553 Wimalawansa SJ. Physiological basis for using Vitamin D to improve health. *Biomedicines*. 2023;11:1542.
- 554 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2002;357:266-81.
- 555 Brandi ML. Indications on the use of vitamin D and vitamin D metabolites in clinical phenotypes. *Clin. Cases. Miner. Bone Metab*. 2010;7(3):243-50.
- 556 Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos. Int*. 1997;7(5):439-43.
- 557 Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2004;89-90(1-5):575-9.
- 558 Wimalawansa SJ. Rapidly increasing serum 25(OH)D boosts immune system, against infections - Sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2022;14:2997.
- 559 Wimalawansa SJ. Effective and practical ways to overcome Vitamin D deficiency. *J. Family Med. Community Health*. 2021;8:1-8.
- 560 Reddy P, Edwards LR. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am. J. Ther*. 2019;26:e124-e32.
- 561 Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The emerging group of vitamins required for human health. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017;2017:6254836.
- 562 Duan F, Mei C, Yang L, Zheng J, Lu H, Xia Y, et al. Vitamin K2 promotes PI3K/AKT/HIF-1 α - mediated glycolysis that leads to AMPK-dependent autophagic cell death in bladder cancer cells. *Sci Rep*. 2020;10(1):7714.
- 563 Tokita H, Tsuchida A, Miyazawa K, Ohyashiki K, Katayanagi S, Sudo H, et al. Vitamin K2-induced antitumor effects via cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer cell lines. *Int. J Mol. Med*. 2006;17(2):235-43.
- 564 Welsh J, Bak MJ, Narvaez CJ. New insights into vitamin K biology with relevance to cancer. *Trends Mol. Med*. 2022;28(10):864-81.
- 565 Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am. J Clin. Nutr*. 2010;91(5):1348-58.

- 566 Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem. Pharmacol.* 2022;196:114735.
- 567 Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology.* 2010;10(4):482-96.
- 568 Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Review of Antiinfective Therapy.* 2010;8(12):1359-69.
- 569 Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348:g1903.
- 570 Ng K, Venook AP, Sato K, Yuan C, Hollis BW, Chang IW, et al. Vitamin D status and survival of metastatic colorectal cancer patients: Results form CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [Abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:3503.
- 571 Sha S, Nguyen TMN, Kuznia S, Niedermaier T, Zhu A, Brenner H, et al. Real-world evidence for the effectiveness of vitamin D supplementation in reduction of total and cause-specific mortality. *J Intern Med.* 2023;293(3):384-97.
- 572 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014(1):CD007470.
- 573 Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2019;30:170-84.
- 574 Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4673.
- 575 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44.
- 576 Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, Abrams TA, Yurgelun MB, Cleary JM, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(14):1370-9.
- 577 Diaz GD, Paraskeva C, Thomas MG, Binderup L, Hague A. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res.* 2000;60(8):2304-12.
- 578 Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev Cancer.* 2014;14(5):342-57.
- 579 Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol. Med.* 2002;8(4):174-9.
- 580 Zheng W, Cao L, Ouyang L, Zhang Q, Duan B, Zhou W, et al. Anticancer activity of 1,25- (OH)(2)D(3) against human breast cancer cell lines by targeting Ras/MEK/ERK pathway. *Onco. Targets Ther.* 2019;12:721-32.
- 581 Abu El Maaty MA, Wolf S. Effects of 1,25(OH)2 D3 on Cancer Cells and Potential Applications in Combination with Established and Putative Anti-Cancer Agents. *Nutrients.* 2017;9(1).
- 582 Yang ES, Burnstein KL. Vitamin D inhibits G1 to S progression in LNCaP prostate cancer cells through p27Kip1 stabilization and Cdk2 mislocalization to the cytoplasm. *J Biol Chem.* 2003;278(47):46862-8.
- 583 Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010;121(1-2):343-8.
- 584 Palmer HG, Sanchez-Carbayo M, Ordonez-Moran P, Larriba MJ, Cordonn-Cardo C, Munoz A. Genetic signatures of differentiation induced by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 2003;63(22):7799-806.
- 585 Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol.* 2001;154(2):369-87.
- 586 Moreno J, Krishnan AV, Swami S, Nonn L, Peehl DM, Feldman D. Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2005;65(17):7917-25.
- 587 Larriba MJ, Garcia de Herreros A, Munoz A. Vitamin D and the Epithelial to Mesenchymal Transition. *Stem Cells Int.* 2016;2016:6213872.
- 588 Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. Antiproliferative effects of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology.* 2002;143(7):2508-14.
- 589 Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin. Oncol.* 2008;26(18):2984-91.

- 590 Johansson H, Spadola G, Tosti G, MandalÃ M, Minisini AM, Queirolo P, et al. Vitamin D Supplementation and Disease-Free Survival in Stage II Melanoma: A Randomized Placebo Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(6).
- 591 Yuan C, Sato K, Hollis BW, Zhang S, Niedzwiecki D, Ou FS, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Clin. Cancer Res*. 2019;25(24):7497-505.
- 592 Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, Norizoe C, Takahashi D, Shimojima A, et al. Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: post-hoc analysis of a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2010;10:347.
- 593 Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FV, Ooi LY, Glodzik D, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin. Oncol*. 2014;32(23):2430-9.
- 594 Toriola AT, Nguyen N, Scheitler-Ring K, Colditz GA. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis among cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2014;23(6):917-33.
- 595 Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA, Robsahm TE. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population- based study. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):363-70.
- 596 Robsahm TE, Schwartz GG, Tretli S. The Inverse Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Survival: Discussion of Causation. *Cancers (Basel)*. 2013;5(4):1439-55.
- 597 Chen QY, Kim S, Lee B, Jeong G, Lee DH, Keum N, et al. Post-Diagnosis Vitamin D Supplement Use and Survival among Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(16).
- 598 Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, Theodoratou E, Zgaga L, Din FVN, et al. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J Cancer*. 2020;123(11):1705-12.
- 599 Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA, Jr., Cook NR, et al. Efficacy of vitamin D(3) supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta- analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2023;87:101923.
- 600 Wang L, Wang C, Wang J, Huang X, Cheng Y. Longitudinal, observational study on associations between postoperative nutritional vitamin D supplementation and clinical outcomes in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Sci Rep*. 2016;6:38962.
- 601 Madden JM, Murphy L, Zgaga L, Bennett K. De novo vitamin D supplement use post-diagnosis is associated with breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(1):179-90.
- 602 Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Keane TE, Hollis BW, Horst RL, et al. Vitamin D3 supplementation at 4000 international units per day for one year results in a decrease of positive cores at repeat biopsy in subjects with low-risk prostate cancer under active surveillance. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;97(7):2315-24.
- 603 Wagner D, Trudel D, Van der Kwast T, Nonn L, Giangreco AA, Li D, et al. Randomized clinical trial of vitamin D3 doses on prostatic vitamin D metabolite levels and ki67 labeling in prostate cancer patients. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(4):1498-507.
- 604 Zeichner SB, Koru-Sengul T, Shah N, Liu Q, Markward NJ, Montero AJ, et al. Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2015;15(1):e1-11.
- 605 Cadejani FA. Remission of severe Myasthenia Gravis after massive-dose vitamin D treatment. *Am. J. Case. Rep*. 2016;17:51-4.
- 606 McCullough P, Amend J. Results of daily oral dosing with up to 60,000 international units (iu) of vitamin D3 for 2 to 6 years in 3 adult males. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017;173:308-12.
- 607 Amon U, Yaguboglu R, Ennis M, Holick MF, Amon J. Safety Data in Patients with Autoimmune Diseases during Treatment with High Doses of Vitamin D3 According to the "Coimbra Protocol". *Nutrients*. 2022;14(8).
- 608 Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):222-34.
- 609 Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackelford D, Ferrari D, Angst E, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun*. 2014;40:40-7.
- 610 Yuan A, Wang S, Li Z, Huang C. Psychological aspect of cancer: From stressor to cancer progression. *Exp Ther Med*. 2010;1(1):13-8.
- 611 Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(9):563-72.

- 612 Gao G, Sun J, Gao J, Xiong L, Yu L, Gao Y. Chronic stress promoted the growth of ovarian carcinoma via increasing serum levels of norepinephrine and interleukin-10 and altering nm23 and NDRG1 expression in tumor tissues in nude mice. *Biosci Trends*. 2013;7(1):56-63.
- 613 Amikishieva AV, Ilnitskaya SI, Nikolin VP, Popova NA, Kaledin VI. Depressive-like psychoemotional state versus acute stresses enhances Lewis lung carcinoma metastasis in C57BL/6J mice. *Exp Oncol*. 2011;33(4):222-5.
- 614 Partecke LI, Speerforck S, Käding A, Seubert F, Kühn S, Lorenz E, et al. Chronic stress increases experimental pancreatic cancer growth, reduces survival and can be antagonised by beta- adrenergic receptor blockade. *Pancreatology*. 2016;16(3):423-33.
- 615 Pantziarka P, Bouche G, Sukhatme V, Meheus L, Rooman I, Sukhatme VP. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-Propranolol as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10:680.
- 616 Lamkin DM, Sloan EK, Patel AJ, Chiang BS, Pimentel MA, Ma JC, et al. Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via β -adrenergic signaling. *Brain Behav Immun*. 2012;26(4):635-41.
- 617 Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangnukul V, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res*. 2010;70(18):7042-52.
- 618 Rains SL, Amaya CN, Bryan BA. Beta-adrenergic receptors are expressed across diverse cancers. *Oncoscience*. 2017;4(7-8):95-105.
- 619 Nissen MD, Sloan EK, Mattarollo SR. β -Adrenergic Signaling Impairs Antitumor CD8(+) T-cell Responses to B-cell Lymphoma Immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(1):98-109.
- 620 Pundavela J, Roselli S, Faulkner S, Attia J, Scott RJ, Thorne RF, et al. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer. *Mol Oncol*. 2015;9(8):1626-35.
- 621 Osawa H, Printz RL, Whitesell RR, Granner DK. Regulation of hexokinase II gene transcription and glucose phosphorylation by catecholamines, cyclic AMP, and insulin. *Diabetes*. 1995;44(12):1426-32.
- 622 Montoya A, Varela-Ramirez A, Dickerson E, Pasquier E, Torabi A, Aguilera R, et al. The beta adrenergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer. *Biomed J*. 2019;42(3):155-65.
- 623 Wolter JK, Wolter NE, Blanch A, Partridge T, Cheng L, Morgenstern DA, et al. Anti-tumor activity of the beta-adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma. *Oncotarget*. 2014;5(1):161-72.
- 624 Pasquier E, Street J, Pouchy C, Carre M, Gifford AJ, Murray J, et al. β -blockers increase response to chemotherapy via direct antitumour and anti-angiogenic mechanisms in neuroblastoma. *Br J Cancer*. 2013;108(12):2485-94.
- 625 Entschladen F, Thyssen DA, Drell DW. Re-Use of Established Drugs for Anti-Metastatic Indications. *Cells*. 2016;5(1).
- 626 Pantziarka P, Bryan BA, Crispino S, Dickerson EB. Propranolol and breast cancer-a work in progress. *Ecancermedicalsecience*. 2018;12:ed82.
- 627 Hajighasemi F, Hajighasemi S. Effect of propranolol on angiogenic factors in human hematopoietic cell lines in vitro. *Iran Biomed J*. 2009;13(4):223-8.
- 628 Guo K, Ma Q, Wang L, Hu H, Li J, Zhang D, et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol Rep*. 2009;22(4):825-30.
- 629 Xia Y, Wei Y, Li ZY, Cai XY, Zhang LL, Dong XR, et al. Catecholamines contribute to the neovascularization of lung cancer via tumor-associated macrophages. *Brain Behav Immun*. 2019;81:111-21.
- 630 Shan T, Ma J, Ma Q, Guo K, Guo J, Li X, et al. β 2-AR-HIF-1 α : a novel regulatory axis for stress-induced pancreatic tumor growth and angiogenesis. *Curr Mol Med*. 2013;13(6):1023-34.
- 631 Park SY, Kang JH, Jeong KJ, Lee J, Han JW, Choi WS, et al. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1 α protein-dependent mechanism. *Int J Cancer*. 2011;128(10):2306-16.
- 632 Rico M, Baglioni M, Bondarenko M, Lalluce NC, Rozados V, André N, et al. Metformin and propranolol combination prevents cancer progression and metastasis in different breast cancer models. *Oncotarget*. 2017;8(2):2874-89.
- 633 Brohé L, Peulen O, Nussgens B, Castronovo V, Thiry M, Colige AC, et al. Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Sci Rep*. 2018;8(1):7050.
- 634 Pasquier E, Ciccolini J, Carre M, Giacometti S, Fanciullino R, Pouchy C, et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget*. 2011;2(10):797-809.
- 635 Chang PY, Huang WY, Lin CL, Huang TC, Wu YY, Chen JH, et al. Propranolol Reduces Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e1097.

- 661 Smorodin E, Chuzmarov V, Veidebaum T. The Potential of Integrative Cancer Treatment Using Melatonin and the Challenge of Heterogeneity in Population-Based Studies: A Case Report of Colon Cancer and a Literature Review. *Curr Oncol*. 2024;31(4):1994-2023.
- 662 Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res*. 2005;39(4):360-6.
- 663 Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integrative Cancer Therapies*. 2012;11:293-303.
- 664 Wang VM, Jin BZ, Ai F, Duan CH, Lu VZ, Dong TF, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2012;69:1213-20.
- 665 Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol. Endocrinol*. 2012;48(3):R31-R43.
- 666 Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2007;67(22):10804-12.
- 667 Andrzejewski S, Siegel PM, St-Pierre J. Metabolic profiles associated with metformin efficacy in cancer. *Front. Endocrinol*. 2018;9:372.
- 668 Barrios-Bernal P, Zatarain-Barron ZL, Hernandez-Pedro N, Orozco-Morales M, Olivera-Ramirez A, Avila-Moreno F, et al. Will we unlock the benefit of metformin for patients with lung cancer? Lessons from current evidence and new hypotheses. *Pharmaceuticals*. 2022;15:786.
- 669 Saraei P, Asadi L, Kakar MA, Moradi-Kor N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Management and Research*. 2019;11:3295-313.
- 670 Shi P, Liu W, Tala, Wang H, Li F, Zhang H, et al. Metformin suppresses triple-negative breast cancer stem cells by targeting KLF5 for degradation. *Cell Discov*. 2017;3:17010.
- 671 Lega IC, Shah PS, Margel D, Beyene J, Rochon PA, Lipscombe LL. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2014;23(10):1974-84.
- 672 Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18(12):1248-55.
- 673 Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, Liu Y, Cui A, Liang ZL, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*. 2014;9(3):e91818.
- 674 Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncolog*. 2016;27:2184-95.
- 675 Eibl G, Rozengurt E. Metformin: Review of epidemiology and mechanisms of action in pancreatic cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2021;40:865-78.
- 676 Jimenez-Vacas JM, Herrero-Aguayo V, Montero-Hidalgo AJ, Saez-Martinez P, Gomez-Gomez E. Clinical, cellular and molecular evidence of the additive antitumor effects of biguanides and statins in prostate cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;106:e696-e710.
- 677 Wang Y, Liu G, Tong D, Parmar H, Hasenmayer D, Yuan W, et al. Metformin represses androgen-dependent and androgen independent prostate cancers by targeting androgen receptor. *Prostate*. 2015;75:1187-96.
- 678 Buczynska A, Sidorkiewicz I, Kretowski AJ, Zbucka-Kretowska M, Adamska A. Metformin intervention - A panacea for cancer treatment? *Cancers*. 2022;14:1336.
- 679 Stopsack KH, Ziehr DR, Rider JR, Giovannucci EL. Metformin and prostate cancer mortality: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2016;27(1):105-13.
- 680 Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. *Nutrients*. 2019;11:2376.
- 681 Pal S, Bhattacharyya S, Choudhuri T, Datta GK, Das T, Sa G. Amelioration of immune cell number depletion and potentiation of depressed detoxification system of tumor-bearing mice by curcumin. *Cancer Detect. Prev*. 2005;29(5):470-8.
- 682 Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M, et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):791.
- 683 Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett*. 2008;267(1):133-64.
- 684 Santosa D, Suharti C, Riwanto I, Dharmana E, Pangarsa EA, Setiawan B, et al. Curcumin as adjuvant therapy to improve remission in myeloma patients: A pilot randomized clinical trial. *Caspian. J Intern Med*. 2022;13(2):375-84.

- 685 Cho JW, Lee KS, Kim CW. Curcumin attenuates the expression of IL-1b, IL-6, and TNF-a as well as cyclin E in TNF-a-treated HaCaT cells; NF-kB and MAPKs as potential upstream targets. *Int. J Mol. Med.* 2007;19(3):469-74.
- 686 Xiang DB, Zhang KQ, Zeng YL, Yan QZ, Shi Z, Tuo QH, et al. Curcumin: From a controversial "panacea" to effective antineoplastic products. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(2):e18467.
- 687 Moghaddam SJ, Barta P, Mirabolfathinejad SG, Ammar-Aouchiche Z, Garza NT, Vo TT, et al. Curcumin inhibits COPD-like airway inflammation and lung cancer progression in mice. *Carcinogenesis*. 2009;30(11):1949-56.
- 688 Wang JY, Wang X, Wang XJ, Zheng BZ, Wang Y, Wang X, et al. Curcumin inhibits the growth via Wnt/B-catenin pathway in non-small-cell lung cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci.* 2018;22(21):7492-9.
- 689 Alexandrow MG, Song LJ, Altiock S, Gray J, Haura EB, Kumar NB. Curcumin: a novel Stat3 pathway inhibitor for chemoprevention of lung cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(5):407-12.
- 690 Ye MX, Li Y, Yin H, Zhang J. Curcumin: updated molecular mechanisms and intervention targets in human lung cancer. *Int. J Mol. Sci.* 2012;13(3):3959-78.
- 691 Katta S, Srivastava A, Thangapazham RL, Rosner IL, Cullen J, Li H, et al. Curcumin-Gene Expression Response in Hormone Dependent and Independent Metastatic Prostate Cancer Cells. *Int. J Mol. Sci.* 2019;20(19).
- 692 Mach CM, Mathew L, Mosley SA, Kurzrock R, Smith JA. Determination of minimum effective dose and optimal dosing schedule for liposomal curcumin in a xenograft human pancreatic cancer model. *Anticancer Res.* 2009;29(6):1895-9.
- 693 Lee JC, Kinniry PA, Arguiri E, Serota M, Kanterakis S, Chatterjee S, et al. Dietary curcumin increases antioxidant defenses in lung, ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis, and improves survival in mice. *Radiat. Res.* 2010;173(5):590-601.
- 694 Panahi Y, Darvishi B, Ghanei M, Jowzi N, Beiraghdar F, Varnamkhasti BS. Molecular mechanisms of curcumins suppressing effects on tumorigenesis, angiogenesis and metastasis, focusing on NF-kB pathway. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;28:21-9.
- 695 Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(14):4491-9.
- 696 Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev. Res (Phila)*. 2011;4(3):354- 64.
- 697 Li Y, Zhang T. Targeting cancer stem cells by curcumin and clinical applications. *Cancer Lett.* 2014;346(2):197-205.
- 698 Zoi V, Galani V, Lianos GD, Voulgaris S, Kyritsis AP, Alexiou GA. The Role of Curcumin in Cancer Treatment. *Biomedicines*. 2021;9(9).
- 699 Aggarwal BB, Sethi G, Ahn KS, Sandur SK, Pandey MK, Kunnumakkara AB, et al. Targeting signal-transducer-and-activator-of-transcription-3 for prevention and therapy of cancer: modern target but ancient solution. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;1091:151-69.
- 700 Pandey A, Vishnoi K, Mahata S, Tripathi SC, Misra SP, Misra V, et al. Berberine and Curcumin Target Survivin and STAT3 in Gastric Cancer Cells and Synergize Actions of Standard Chemotherapeutic 5-Fluorouracil. *Nutr. Cancer*. 2015;67(8):1293-304.
- 701 Yim-im W, Sawatdichaikul O, Semsri S, Horata N, Mokmak W, Tongsimma S, et al. Computational analyses of curcuminoid analogs against kinase domain of HER2. *BMC Bioinformatics*. 2014;15(1):261.
- 702 Hu S, Xu Y, Meng L, Huang L, Sun H. Curcumin inhibits proliferation and promotes apoptosis of breast cancer cells. *Exp Ther. Med.* 2018;16(2):1266-72.
- 703 Wang K, Fan H, Chen Q, Ma G, Zhu M, Zhang X, et al. Curcumin inhibits aerobic glycolysis and induces mitochondrial-mediated apoptosis through hexokinase II in human colorectal cancer cells in vitro. *Anticancer Drugs*. 2015;26(1):15-24.
- 704 Starok M, Preira P, Vayssade M, Haupt K, Salome L, Rossi C. EGFR Inhibition by Curcumin in Cancer Cells: A Dual Mode of Action. *Biomacromolecules*. 2015;16(5):1634-42.
- 705 Sun XD, Liu XE, Huang DS. Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression. *Mol. Med Rep.* 2012;6(6):1267-70.
- 706 Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 1995;75(8):2077-82.
- 707 James MI, Iwuji C, Irving G, Karmokar A, Higgins JA, Griffin-Teal N, et al. Curcumin inhibits cancer stem cell phenotypes in ex vivo models of colorectal liver metastases, and is clinically safe and tolerable in combination with FOLFOX chemotherapy. *Cancer Lett.* 2015;364(2):135-41.
- 708 Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2019;15:705-33.

- 709 Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2010;9(1):8-14.
- 710 Ghalaut VS, Sangwan L, Dahiya K, Ghalaut PS, Dhankhar R, Saharan R. Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia. *J Oncol. Pharm Pract.* 2012;18(2):186-90.
- 711 Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Ehtejab G. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. *J. Cancer. Sci. Ther.* 2013;5:320-4.
- 712 Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, et al. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011;68(1):157-64.
- 713 Mahammedi H, Planchat E, Pouget M, Durando X, CurÃ© H, Guy L, et al. The New Combination Docetaxel, Prednisone and Curcumin in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Pilot Phase II Study. *Oncology.* 2016;90(2):69-78.
- 714 Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, et al. Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. *J Nutr.* 2019;149(7):1133-9.
- 715 Pastorelli D, Fabricio ASC, Giovanis P, D'Ippolito S, Fiduccia P, SoldÃ C, et al. Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacol. Res.* 2018;132:72-9.
- 716 Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin. Oncol.* 1997;15(6):2403-13.
- 717 Saghatelian T, Tananyan A, Janoyan N, Tadevosyan A, Petrosyan H, Hovhannisyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine.* 2020;70:153218.
- 718 Guogui J, Wang R, Mattheolabakis G, Mackenzie GG. Curcumin formulated in solid lipid nanoparticles has enhanced efficacy in Hodgkin's lymphoma in mice. *Arch Biochem. Biophys.* 2018;648:12-9.
- 719 Moballegh Nasery M, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Tavakol S, et al. Curcumin delivery mediated by bio-based nanoparticles: A review. *Molecules.* 2020;25:689.
- 720 Valizadeh H, Danshina S, Gencer MZ, Ammari A, Sadeghi A, Aslani S. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology.* 2020;89:107088.
- 721 Ahmadi R, Salari S, Reihani H, Eslami S. Oral nano-curcumin formulation efficacy in the management of mild to moderate outpatient COVID-19: A randomized triple-blind placebo- controlled clinical trial. *Food Science & Nutrition.* 2021;9:4068-75.
- 722 Rahimi HR, Nedaeinia R, Shamloo AS, Nikdoust S. Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations. *AJP.* 2016;6:383.
- 723 Skiba MB, Luis PB, Alfara C, Billheimer D, Schneider C, Funk JL. Curcuminoid Content and Safety-Related Markers of Quality of Turmeric Dietary Supplements Sold in an Urban Retail Marketplace in the United States. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018;62(14):e1800143.
- 724 Desai P, Ann D, Wang J, Prabhu S. Pancreatic Cancer: Recent Advances in Nanoformulation- Based Therapies. *Crit Rev Ther. Drug Carrier Syst.* 2019;36(1):59-91.
- 725 Nguyen HT, Phung CD, Thapa RK, Pham TT, Tran TH, Jeong JH, et al. Multifunctional nanoparticles as somatostatin receptor-targeting delivery system of polyaniline and methotrexate for combined chemo-photothermal therapy. *Acta Biomater.* 2018;68:154-67.
- 726 Tan BL, Norhaizan ME. Curcumin Combination Chemotherapy: The Implication and Efficacy in Cancer. *Molecules.* 2019;24(14).
- 727 Notice to US Food and Drug Administration of the conclusion that the intended use of curcumin is generally recognized as safe. <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>; 2018.
- 728 Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern. Med.* 2006;6:10.
- 729 Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, Nouzari SM, Jalalian HR. Antioxidant effects of bioavailability-enhanced curcuminoids in patients with solid tumors: A randomized double-blind placebo- controlled trial. *Journal of Functional Foods.* 2014;6:615-22.

- 730 Halegoua-Demarzio D, Navarro V, Ahmad J, Avula B, Barnhart H, Barritt AS, et al. Liver injury associated with tumeric - A growing problem: Ten cases from the drug-induced liver injury network [DILIN]. *Am. J. Med.* 2022.
- 731 Volak LP, Ghirmai S, Cashman JR, MH C. Curcuminoids inhibit multiple human cytochromes P450, UDP-glucuronosyltransferase, and sulfotransferase enzymes, whereas piperine is a relatively selective CYP3A4 inhibitor. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1594-605.
- 732 Pavithra BH, Prakash N, Jayakumar K. Modification of pharmacokinetics of norfloxacin following oral administration of curcumin in rabbits. *J Vet. Sci.* 2009;10(4):293-7.
- 733 Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep.* 2012;45(4):221-6.
- 734 Tang M, Hu X, Wang Y, Yao X, Zhang W. Ivermectin, a potential anticancer drug derived from an antiparasitic drug. *Pharmacological Research.* 2021;163:105207.
- 735 Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Duenas-Gonzalez A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am. J. Cancer Res.* 2018;8:317-31.
- 736 Liu J, Zhang K, Cheng L, Zhu H, Xu T. Progress in Understanding the Molecular Mechanisms Underlying the Antitumour Effects of Ivermectin. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:285-96.
- 737 Didier A, Loor F. The abamectin derivative ivermectin is a potent P-glycoprotein inhibitor. *Anticancer Drugs.* 1996;7(7):745-51.
- 738 Li MY, Zhang J, Lu X, Zhou D, Deng XF, Liu QX, et al. Ivermectin induces nonprotective autophagy by downregulating PAK1 and apoptosis in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2023.
- 739 Dou Q, Chen HN, Wang K, Yuan K, Lei Y, Li K, et al. Ivermectin Induces Cytostatic Autophagy by Blocking the PAK1/Akt Axis in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2016;76(15):4457-69.
- 740 Diao H, Cheng N, Zhao Y, Xu H, Dong H, Thamm DH, et al. Ivermectin inhibits canine mammary tumor growth by regulating cell cycle progression and WNT signaling. *BMC Vet. Res.* 2019;15(1):276.
- 741 Melotti A, Mas C, Kuciak M, Lorente-Trigos A, Borges I, Altaba A. The river blindness drug Ivermectin and related macrocyclic lactones inhibit WNT-TCF pathway responses in human cancer. *EMBO Mol. Med.* 2014;6(10):1263-78.
- 742 Diana A, Carlino F, Franzese E, Oikonomidou O, Criscitiello C, De VF, et al. Early Triple Negative Breast Cancer: Conventional Treatment and Emerging Therapeutic Landscapes. *Cancers (Basel).* 2020;12(4).
- 743 Kwon YJ, Petrie K, Leibovitch BA, Zeng L, Mezei M, Howell L, et al. Selective Inhibition of SIN3 Corepressor with Avermectins as a Novel Therapeutic Strategy in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2015;14(8):1824-36.
- 744 Chen L, Bi S, Wei Q, Zhao Z, Wang X. Ivermectin suppresses tumour growth and metastasis through degradation of PAK1 in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24:5387-401.
- 745 Nappi L, Aguda AH, Nakouzi NA, Lelj-Garolla B, Beraldi E, Lallous N, et al. Ivermectin inhibits HSP27 and potentiates efficacy of oncogene targeting in tumor models. *J Clin. Invest.* 2020;130(2):699-714.
- 746 Sharmeen S, Skrtic M, Sukhai MA, Hurren R, Gronda M, Wang X, et al. The antiparasitic agent ivermectin induces chloride-dependent membrane hyperpolarization and cell death in leukemia cells. *Blood.* 2010;116(18):3593-603.
- 747 Hu B, Tan H, Yu L, Liao Q, Guo W. Repurposing Ivermectin to augment chemotherapy's efficacy in osteosarcoma. *Hum Exp Toxicol.* 2022;41:9603271221143693.
- 748 Draganov D, Han Z, Rana A, Bennett N, Irvine DJ, Lee PP. Ivermectin converts cold tumors hot and synergizes with immune checkpoint blockade for treatment of breast cancer. *npj Breast Cancer.* 2021;7:22.
- 749 de Castro CG, Gregianin LJ, Burger JA. Continuous high-dose ivermectin appears to be safe in patients with acute myelogenous leukemia and could inform clinical repurposing for COVID-19 infection. *Leuk. Lymphoma.* 2020;61:2536-7.
- 750 Ishiguro T, Ishiguro RH, Ishiguro M, Toki A, Terunuma H. Synergistic Anti-tumor Effect of Dichloroacetate and Ivermectin. *Cureus.* 2022;14(2):e21884.
- 751 Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP. Repurposing drugs in oncology (ReDO) - mebendazole as an anti-cancer agent. *ecancer.* 2014;8:443.
- 752 Guerini AE, Triggiani L, Maddalo M, Bonu ML, Frassine F, Baiguini A, et al. Mebendazole as a candidate for drug repurposing in oncology: An extensive review of current literature. *Cancers.* 2019;11:1284.
- 753 Meco D, Attina G, Mastrangelo S, Navarra P, Ruggiero A. Emerging perspectives on the antiparasitic Mebendazole as a repurposed drug for the treatment of brain cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:1334.
- 754 Nygren P, Larsson R. Drug repositioning from bench to bedside: tumour remission by the antihelminthic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer. *Acta Oncol.* 2014;53(3):427-8.

- 755 Dobrosotskaya IY, Hammer GD, Schteingart DE, Maturen KE, Worden FP. Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocr. Pract.* 2011;17(3):e59-e62.
- 756 Chiang RS, Syed AB, Wright JL, Montgomery B, Srinivas S. Fenbendazole enhancing anti-tumor effect: A case series. *Clin. Oncol. Case Rep.* 2021;4:2.
- 757 Sasaki JI, Ramesh R, Chada S, Gomyo Y, Roth JA, Mukhopadhyay T. The anthelmintic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis by depolymerizing tubulin in non-small cell lung cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2002;2:1201-9.
- 758 Bai RY, Staedtke V, Rudin CM, Bunz F, Figgins GJ. Effective treatment of diverse medulloblastoma models with mebendazole and its impact on tumor angiogenesis. *Neuro- Oncology.* 2015;17:545-54.
- 759 Doudican NA, Byron AA, Pollock PM, Orlow SJ. XIAP downregulation accompanies mebendazole growth inhibition in melanoma xenografts. *Anti-Cancer Drugs.* 2013;24:181-8.
- 760 Simbulan-Rosenthal CM, DDakshanamurthy S, Gaur A, Chen YS, Fang HB, Abdussamad M, et al. The repurposed anthelmintic mebendazole in combination with trametinib suppresses refractory NRASQ61k melanoma. *Oncotarget.* 2017;8:12576-95.
- 761 Walk-Vorderwulbecke V, Pearce K, Brooks T, Hubank M, Zwaan cM, Edwards AD, et al. Targeting acute myeloid leukemia by drug-induced c-MYB degradation. *Leukemia.* 2018;32:882-9.
- 762 Tan Z, Chen L, Zhang S. Comprehensive modeling and discovery of mebendazole as a novel TRAF2- and NCK-interacting kinase inhibitor. *Scientific Reports.* 2016;6:33534.
- 763 Pinto LC, Soares BM, de Jusus Viana Pinheiro J, Riggins GJ, Assumpcao PP, Burbano RM, et al. The anthelmintic drug mebendazole inhibits growth, migration and invasion in gastric cancer cell model. *Toxicology in Vitro.* 2015;29:2038-44.
- 764 Pinto LC, de Fatima Aquino Moreira-Nunes C, Soares BM, Rodriguez Burbano RM, de Lemos JA, Montenegro R. Mebendazole, an antiparasitic drug, inhibits drug transporters expression in preclinical model of gastric peritoneal carcinomatosis. *Toxicology in Vitro.* 2017;43:87-91.
- 765 Nygren P, Fryknas M, Agerup B, Larsson R. Repositioning of the anthelmintic drug mebendazole for the treatment for colon cancer. *J. Cancer res. Clin. Oncol.* 2013;139:2133-40.
- 766 Gallia GL, Holdhoff M, Brem H, Joshi AD, Hann CL, Bai RY, et al. Mebendazole and temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas: results of a phase 1 clinical trial. *Neuro- Oncology Advances.* 2021;3:1-8.
- 767 Caccamo AE, Scaltriti M, Caporali A, D'Arca D, Scorcioni F, Astancolle S, et al. Cell detachment and apoptosis induction of immortalized prostate epithelial cells are associated with early accumulation of a 45 kDa nuclear isoform of clusterin. *Biochem. J.* 2004;382:157-68.
- 768 Scaltriti M, Santamaria A, Paciucci R, Bettuzzi S. Intracellular clusterin induces G2-M phase arrest and cell death in PC-3 prostate cancer cells. *Cancer Research.* 2004;64:6174-82.
- 769 Liao S, Umekita Y, Guo J, Kokontis JM, Hiipakka RA. Growth inhibition and regression of human prostate and breast tumors in athymic mice by tea epigallocatechin gallate. *Cancer Letters.* 1995;96:239-43.
- 770 El-Nashar HA, Aly SH, Ahmadi A, El-Shazly M. The impact of polyphenolics in the management of breast cancer: Mechanistic aspects and recent patents. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery.* 2022;17:358-79.
- 771 Kubatka P, Mazurakova A, Samec M, Koklesova L, Zhai K, Kajo K, et al. Flavonoids against non-physiologic inflammation attributed to cancer initiation, development, and progression - 3PM pathways. *EPMA Journal.* 2021;12:559-87.
- 772 Katiyar S, Mukhtar H. Tea in chemoprevention. *International Journal of Oncology.* 1996;8:221- 38.
- 773 Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial glutamate acts as a messenger in glucose-induced insulin exocytosis. *Nature.* 1999;402:685-9.
- 774 Rashidi B, Malekzadeh M, Goodarzi M, Masoudifar A, Mirzaei H. Green tea and its anti- angiogenesis effects. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:949-56.
- 775 Lin CH, Shen YA, Hung PH, Yu YB, Chen YJ. Epigallocatechin gallate, polyphenol present in green tea, inhibits stem-like characteristics and epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal cancer cell lines. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:201.
- 776 Bonuccelli G, Sotgia F, Lisanti MP. Matcha green tea (MGT) inhibits the propagation of cancer stem cells (CSCs), by targeting mitochondrial metabolism, glycolysis and multiple cell signalling pathways. *Aging (Albany NY).* 2018;10(8):1867-83.
- 777 Yoon JW, Lee JS, Kim BM, Ahn J, Yang KM. Catechin-7-O-xyloside induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in human non-small cell lung carcinoma H1299 cells. *Oncology Reports.* 2014;31:314-20.

- 778 Sun H, Yin M, Hao D, Shen Y. Anti-cancer activity of catechin against A549 lung carcinoma cells by induction of cyclin kinase inhibitor p21 and suppression of cyclin E1 and p-AKT. *Appl. Sci.* 2020;10:2065.
- 779 Song Q, Zhang G, Wang B, Cao G, Li D, Wang Y, et al. Reinforcing the combinational immuno-oncotherapy of switching "cold" tumor to "hot" by responsive penetrating nanogels. *ACS Appl. Mater. Interface.* 2021;13:36824-38.
- 780 Menon DR, Li Y, Yamauchi T, Osborne DG, Vaddi PK, wempe MF, et al. EGCG inhibits tumor growth in melanoma by targeting JAK-STAT signaling and its downstream PD-L1/PD-L2-PD1 axis in tumors and enhancing cytotoxic T-cell responses. *Pharmaceuticals.* 2021;14:1081.
- 781 McCarty MF, Iloki-Assanga S, Lujany LML. Nutraceutical targeting of TLR4 signaling has potential for prevention of cancer cachexia. *Med Hypotheses.* 2019;132:109326.
- 782 Mukherjee S, Hussaini R, White R, Atwi D, Fried A, Sampat S, et al. TriCurin, a synergistic formulation of curcumin, resveratrol, and epicatechin gallate, repolarizes tumor-associated macrophages and triggers an immune response to casue suppression of HPV+ tumors. *Cancer Immunology Immunotherapy.* 2018;67:761-74.
- 783 Xu P, Yan F, Zhao Y, Chen X, Sun S, Wang Y, et al. Green tea polyphenol EGCG attenuates MDSCs-mediated immunosuppression through canonical and non-canonical pathways in a 4T1 murine breast cancer model. *Nutrients.* 2020;12:1042.
- 784 Shanafelt TD, Lee YK, Call TG, Nowakowski GS, Dingli D, Zent CS, et al. Clinical effects of oral green tea extracts in four patients with low grade B-cell malignancies. *Leuk Res.* 2006;30(6):707- 12.
- 785 Michael A, Hedayati B, Dalglish AG. Disease regression in malignant melanoma: spontaneous resolution or a result of treatment with antioxidants, green tea, and pineapple cores? A case report. *Integr Cancer Ther.* 2007;6(1):77-9.
- 786 Lemanne D, Block KI, Kressel BR, Sukhatme VP, White JD. A Case of Complete and Durable Molecular Remission of Chronic Lymphocytic Leukemia Following Treatment with Epigallocatechin-3-gallate, an Extract of Green Tea. *Cureus.* 2015;7(12):e441.
- 787 Shanafelt TD, Call TG, Zent CS, LaPlant B, Bowen DA, Roos M, et al. Phase I trial of daily oral Polyphenon E in patients with asymptomatic Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3808-14.
- 788 Rogovskii VS, Popov SV, Sturov NV, Shimanovski NL. The possibility of preventive and therapeutic use of green tea catechins in prostate cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* 2019;19:1223-31.
- 789 Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch. Toxicol.* 2015;89:1175-91.
- 790 Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(3):359-80.
- 791 Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut.* 2012;61(1):135-49.
- 792 Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):62.
- 793 Xue M, Wang Q, Zhao J, Dong L, Ge Y, Hou L, et al. Docosahexaenoic acid inhibited the Wnt/ β -catenin pathway and suppressed breast cancer cells in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem.* 2014;25(2):104-10.
- 794 Corsetto PA, Montorfano G, Zava S, Jovenitti IE, Cremona A, Berra B, et al. Effects of n-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane. *Lipids Health Dis.* 2011;10:73.
- 795 Vasudevan A, Yu Y, Banerjee S, Woods J, Farhana L, Rajendra SG, et al. Omega-3 fatty acid is a potential preventive agent for recurrent colon cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7(11):1138- 48.
- 796 De Carlo F, Witte TR, Hardman WE, Claudio PP. Omega-3 eicosapentaenoic acid decreases CD133 colon cancer stem-like cell marker expression while increasing sensitivity to chemotherapy. *PLoS One.* 2013;8(7):e69760.
- 797 Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RE, White E. Specialty supplements and breast cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(7):1696-708.
- 798 Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *Bmj.* 2013;346:f3706.
- 799 Kim S, Sandler DP, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Intake of polyunsaturated fatty acids and distal large bowel cancer risk in whites and African Americans. *Am J Epidemiol.* 2010;171(9):969- 79.
- 800 Pot GK, Geelen A, van Heijningen EM, Siezen CL, van Kranen HJ, Kampman E. Opposing associations of serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with colorectal adenoma risk: an endoscopy-based case-control study. *Int J Cancer.* 2008;123(8):1974-7.
- 801 Yang B, Ren XL, Fu YQ, Gao JL, Li D. Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer.* 2014;14:105.

- 802 West NJ, Clark SK, Phillips RK, Hutchinson JM, Leicester RJ, Belluzzi A, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59(7):918-25.
- 803 Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer*. 2009;101(12):1978-85.
- 804 Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117(16):3774-80.
- 805 Patterson RE, Flatt SW, Newman VA, Natarajan L, Rock CL, Thomson CA, et al. Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. *J Nutr*. 2011;141(2):201-6.
- 806 Aucoin M, Cooley K, Knee C, Fritz H, Balneaves LG, Breau R, et al. Fish-Derived Omega-3 Fatty Acids and Prostate Cancer: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther*. 2017;16(1):32-62.
- 807 Chagas TR, Borges DS, de Oliveira PF, Mocellin MC, Barbosa AM, Camargo CQ, et al. Oral fish oil positively influences nutritional-inflammatory risk in patients with haematological malignancies during chemotherapy with an impact on long-term survival: a randomised clinical trial. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(6):681-92.
- 808 Jin X, Xu XT, Tian MX, Dai Z. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve quality of life and survival, but not body weight in cancer cachexia: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutr Res*. 2022;107:165-78.
- 809 Xiong RG, Huang SY, Wu SX, Zhou DD, Yang ZJ, Saimaiti A, et al. Anticancer effects and mechanisms of berberine from medicinal herbs: An update review. *Molecules*. 2022;27:4523.
- 810 Yao M, Fan X, Yuan B, Takagi N, Liu S, Han X, et al. Berberine inhibits NLRP3 inflammasome pathway in human triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cell. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019;19:216.
- 811 Pan Y, Zhang F, Zhao Y, Shao D, Zheng X, Chen Y, et al. Berberine enhances chemosensitivity and induces apoptosis through dose-orchestrated AMPK signaling in breast cancer. *J. Cancer*. 2017;8:1679-89.
- 812 Shu X, Li M, Cao Y, Li C, Zhou W, Ji G, et al. Berberine alleviates non-alcoholic steatohepatitis through modulating gut microbiota mediated intestinal FXR activation. *Front. Pharmacol*. 2021;12:750826.
- 813 Li S, Wang N, Tan HY, Chueng F, Zhang ZJ, Yuen MF, et al. Modulation of gut microbiota mediates berberine-induced expansion of immuno-suppressive cells to against alcoholic liver disease. *Clinical and Translational Medicine*. 2020;10:e112.
- 814 Zhu C, Li J, Hua Y, Wang J, Wang K, Sun J. Berberine inhibits the expression of SCT through miR-214-3p stimulation in breast cancer cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:2817147.
- 815 Ruan H, Zhan YY, Hou J, Xu B, Chen B, Tian Y, et al. Berberine binds RXRalpha to suppress Beta-catenin signaling in colon cancer cells. *Oncogene*. 2017;36:6906-18.
- 816 Samad MA, Saiman MZ, Majid NA, Karsani SA, Yaacob JS. Berberine inhibits telomerase activity and induces cell cycle arrest and telomere erosion in colorectal cancer cell line, HCT 116. *Molecules*. 2021;26:376.
- 817 Zhao Z, Zeng J, Guo Q, Pu K, Yang Y, Chen N, et al. Berberine suppresses stemness and tumorigenicity of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting m6A methylation. *Front. Oncol*. 2021;11:775418.
- 818 Chen QQ, Shi JM, Ding Z, Xia Q, Zheng TS, Ren YB, et al. Berberine induces apoptosis in non-small-cell lung cancer cells by upregulating miR-19a targeting tissue factor. *Cancer Management and Research*. 2019;11:9005-15.
- 819 Kou Y, Tong B, Wu W, Liao X, Zhao M. Berberine improves chemo-sensitivity to cisplatin by enhancing cell apoptosis and repressing PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in gastric cancer. *Front. Pharmacol*. 2020;11:616251.
- 820 Dai W, Mu L, Cui Y, Li Y, Chen P, Xie H, et al. Berberine promotes apoptosis of colorectal cancer via regulation of the long non-coding RNA (lncRNA) cancer susceptibility candidate 2 (CASC2)/AU-biding factor 1 (AUF1)/Bcell CLL/Lymphoma 2 (Bcl-2) axis. *Med. Sci. Monit*. 2019;25:730-8.
- 821 Jeong Y, You D, Kang HG, Yu J, Kim SW, Nam SJ, et al. Berberine suppresses fibronectin expression through inhibition of c-jun phosphorylation in breast cancer cells. *J. Breast Cancer*. 2018;21:21-7.
- 822 Chu SC, Yu CC, Hsu LS, Chen KS, Su MY, Chen PN. Berberine reverses epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits metastasis and tumor-induced angiogenesis in human cervical cancer cells. *Mol. Pharmacol*. 2014;86:609-23.
- 823 Liu CH, Tang WC, Sia P, Huang CC, Yang PM, Wu MH, et al. Berberine inhibits the metastatic ability of prostate cancer cells by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) associated genes with predictive and prognostic relevance. *Int. J. Med. Sci*. 2015;12:63-71.

- 824 Chen Y, Zhang H. Berberine and chemotherapeutic drugs synergistically inhibits cell proliferation and migration of breast cancer cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2018;11:13243-50.
- 825 Zhao Y, Jing Z, Li Y, Mao W. Berberine in combination with cisplatin suppresses breast cancer cell growth through induction of DNA breaks and caspase-3-dependent apoptosis. *Oncology Reports.* 2016;36:567-72.
- 826 Chen P, Dai CH, Shi ZH, Wang Y, Wu JN, Chen K, et al. Synergistic inhibitory effect of berberine and icotinib on non-small cell lung cancer cells via inducing autophagic cell death and apoptosis. *Apoptosis.* 2021;26:639-56.
- 827 You HY, Xie XM, Zhang WJ, Zhu HL, Jiang FZ. Berberine modulates cisplatin sensitivity of human gastric cancer cells by upregulation of miR-203. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal.* 2016;52:857-63.
- 828 Chen YX, Gao QY, Zou TH, Wang BM, Liu SD, Sheng JQ, et al. Berberine versus placebo for the prevention of recurrence of colorectal adenoma: a multicentre, double-blinded, randomised controlled study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(3):267-75.
- 829 Zhang Q, Wang X, Cao S, Sun Y, He X, Jiang B, et al. Berberine represses human gastric cancer cell growth in vitro and in vivo by inducing cytostatic autophagy via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2020;128:110245.
- 830 Parrales A, Thoenen E, Iwakuma T. The interplay between mutant p53 and the mevalonate pathway. *Cell Death & Differentiation.* 2017;25:460-70.
- 831 Cruz PM, Mo H, McConathy WJ, Sabnis N, Lacko AG. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis: a review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics. *Front. Pharmacol.* 2013;4:119.
- 832 Borgquist S, Bjarnadottir O, Kimbung S, Ahern TP. Statins: a role in breast cancer therapy? *J. Intern. Med.* 2018;284:346-57.
- 833 Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, Lawler EV, Gaziano JM. Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population. *J Natl. Cancer Inst.* 2011;103(11):885-92.
- 834 Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. *Oncol. Rep.* 2000;7(1):169-70.
- 835 Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N. Engl. J Med.* 2012;367(19):1792-802.
- 836 Zhong S, Zhang X, Chen L, Ma T, Tang J, Zhao J. Statin use and mortality in cancer patients: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat. Rev.* 2015;41(6):554-67.
- 837 Yu O, Eberg M, Benayoun S, Aprikian A, Batist G, Suissa S, et al. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer. *J Clin. Oncol.* 2014;32(1):5-11.
- 838 Manthravadi S, Shrestha A, Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J Cancer.* 2016;139(6):1281-8.
- 839 Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Natl. Cancer Inst.* 2011;103(19):1461-8.
- 840 Lash TL, Riis AH, Ostfeld EB, Erichsen R, Vyberg M, Ahern TP, et al. Associations of Statin Use With Colorectal Cancer Recurrence and Mortality in a Danish Cohort. *Am. J Epidemiol.* 2017;186(6):679-87.
- 841 Shao JY, Lee FP, Chang CL, Wu SY. Statin-Based Palliative Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1801.
- 842 Gray RT, Coleman HG, Hughes C, Murray LJ, Cardwell CR. Statin use and survival in colorectal cancer: Results from a population-based cohort study and an updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2016;45:71-81.
- 843 Lin JJ, Ezer N, Sigel K, Mhango G, Wisnivesky JP. The effect of statins on survival in patients with stage IV lung cancer. *Lung Cancer.* 2016;99:137-42.
- 844 Seckl MJ, Ottensmeier CH, Cullen M, Schmid P, Ngai Y, Muthukumar D, et al. Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pravastatin Added to First-Line Standard Chemotherapy in Small-Cell Lung Cancer (LUNGSTAR). *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1506-14.
- 845 Li L, Cui N, Hao T, Zou J, Wu J, Yi K, et al. Statins use and the prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2021;45:101588.
- 846 Chen L, Liu Y, Becher A, Diepold K, Schmid E, Fehn A, et al. Sildenafil triggers tumor lethality through altered expression of HSP90 and degradation of PKD2. *Carcinogenesis.* 2020;41(10):1421-31.
- 847 Chhonker SK, Rawat D, Koiri RK. Repurposing PDE5 inhibitor tadalafil and sildenafil as anticancer agent against hepatocellular carcinoma via targeting key events of glucose metabolism and multidrug resistance. *J Biochem. Mol. Toxicol.* 2022;36(8):e23100.

- 848 Islam BN, Sharman SK, Hou Y, Bridges AE, Singh N, Kim S, et al. Sildenafil Suppresses Inflammation-Driven Colorectal Cancer in Mice. *Cancer Prev. Res (Phila)*. 2017;10(7):377-88.
- 849 Booth L, Roberts JL, Cruickshanks N, Conley A, Durrant DE, Das A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors enhance chemotherapy killing in gastrointestinal/genitourinary cancer cells. *Mol. Pharmacol*. 2014;85(3):408-19.
- 850 Booth L, Roberts JL, Cruickshanks N, Tavallai S, Webb T, Samuel P, et al. PDE5 inhibitors enhance celecoxib killing in multiple tumor types. *J Cell Physiol*. 2015;230(5):1115-27.
- 851 Domvri K, Zarogoulidis K, Zogas N, Zarogoulidis P, Petanidis S, Porpodis K, et al. Potential synergistic effect of phosphodiesterase inhibitors with chemotherapy in lung cancer. *J Cancer*. 2017;8(18):3648-56.
- 852 Dent P, Booth L, Roberts JL, Poklepovic A, Hancock JF. (Curcumin+sildenafil) enhances the efficacy of 5FU and anti-PD1 therapies in vivo. *J Cell Physiol*. 2020;235(10):6862-74.
- 853 Tai LH, Alkayyal AA, Leslie AL, Sahi S, Bennett S, Tanese de SC, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition reduces postoperative metastatic disease by targeting surgery-induced myeloid derived suppressor cell-dependent inhibition of Natural Killer cell cytotoxicity. *Oncoimmunology*. 2018;7(6):e1431082.
- 854 Cruz-Burgos M, Losada-Garcia A, Cruz-Hernandez CD, Cortes-Ramirez SA, Camacho-Arroyo I, Gonzalez-Covarrubias V, et al. New Approaches in Oncology for Repositioning Drugs: The Case of PDE5 Inhibitor Sildenafil. *Front Oncol*. 2021;11:627229.
- 855 Serafini P, Meckel K, Kelso M, Noonan K, Califano J, Koch W, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med*. 2006;203(12):2691-702.
- 856 Klutznny S, Anurin A, Nicke B, Regan JL, Lange M, Schulze L, et al. PDE5 inhibition eliminates cancer stem cells via induction of PKA signaling. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):192.
- 857 Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Hardin JW. The Association Between Phosphodiesterase- 5 Inhibitors and Colorectal Cancer in a National Cohort of Patients. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2020;11(6):e00173.
- 858 Weed DT, Vella JL, Reis IM, De la Fuente AC, Gomez C, Sargi Z, et al. Tadalafil reduces myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells and promotes tumor immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2015;21(1):39-48.
- 859 Califano JA, Khan Z, Noonan KA, Rudraraju L, Zhang Z, Wang H, et al. Tadalafil augments tumor specific immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2015;21(1):30-8.
- 860 Huang W, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. Phosphodiesterase-5 inhibitors use and risk for mortality and metastases among male patients with colorectal cancer. *Nat. Commun*. 2020;11(1):3191.
- 861 Danley KT, Tan A, Catalona WJ, Leikin R, Helenowski I, Jovanovic B, et al. The association of phosphodiesterase-5 inhibitors with the biochemical recurrence-free and overall survival of patients with prostate cancer following radical prostatectomy. *Urol. Oncol*. 2022;40(2):57-.
- 862 Lu C, Li X, Ren Y, Zhang X. Disulfiram: a novel repurposed drug for cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;87(2):159-72.
- 863 Liu P, Kumar IS, Brown S, Kannappan V, Tawari PE, Tang JZ, et al. Disulfiram targets cancer stem- like cells and reverses resistance and cross-resistance in acquired paclitaxel-resistant triple- negative breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1876-85.
- 864 Kang X, Jadhav S, Annaji M, Huang CH, Amin R, Shen J, et al. Advancing Cancer Therapy with Copper/ Disulfiram Nanomedicines and Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2023;15(6).
- 865 Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, Cater MA. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer'. *Metallomics*. 2015;7(11):1459-76.
- 866 Liu P, Wang Z, Brown S, Kannappan V, Tawari PE, Jiang W, et al. Liposome encapsulated Disulfiram inhibits NF κ B pathway and targets breast cancer stem cells in vitro and in vivo. *Oncotarget*. 2014;5(17):7471-85.
- 867 Zha J, Chen F, Dong H, Shi P, Yao Y, Zhang Y, et al. Disulfiram targeting lymphoid malignant cell lines via ROS-JNK activation as well as Nrf2 and NF- κ B pathway inhibition. *J Transl Med*. 2014;12:163.
- 868 Yip NC, Fombon IS, Liu P, Brown S, Kannappan V, Armesilla AL, et al. Disulfiram modulated ROS-MAPK and NF κ B pathways and targeted breast cancer cells with cancer stem cell-like properties. *Br J Cancer*. 2011;104(10):1564-74.
- 869 Park YM, Go YY, Shin SH, Cho JG, Woo JS, Song JJ. Anti-cancer effects of disulfiram in head and neck squamous cell carcinoma via autophagic cell death. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203069.
- 870 Triscott J, Lee C, Hu K, Fotovati A, Berns R, Pambid M, et al. Disulfiram, a drug widely used to control alcoholism, suppresses the self-renewal of glioblastoma and over-rides resistance to temozolomide. *Oncotarget*. 2012;3(10):1112-23.

- 871 Liu P, Brown S, Goktug T, Channathodiyil P, Kannappan V, Hugnot JP, et al. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1488-97.
- 872 Terashima Y, Toda E, Itakura M, Otsuji M, Yoshinaga S, Okumura K, et al. Targeting FROUNT with disulfiram suppresses macrophage accumulation and its tumor-promoting properties. *Nat Commun*. 2020;11(1):609.
- 873 Dufour P, Lang JM, Giron C, Duclos B, Haehnel P, Jaeck D, et al. Sodium dithiocarb as adjuvant immunotherapy for high risk breast cancer: a randomized study. *Biotherapy*. 1993;6(1):9-12.
- 874 Nechushtan H, Hamamreh Y, Nidal S, Gotfried M, Baron A, Shalev YI, et al. A phase IIb trial assessing the addition of disulfiram to chemotherapy for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2015;20(4):366-7.
- 875 Huang J, Campian JL, Gujar AD, Tran DD, Lockhart AC, DeWees TA, et al. A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy. *J Neurooncol*. 2016;128(2):259-66.
- 876 Huang J, Campian JL, Gujar AD, Tsien C, Ansstas G, Tran DD, et al. Final results of a phase I dose-escalation, dose-expansion study of adding disulfiram with or without copper to adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol*. 2018;138(1):105-11.
- 877 Huang J, Chaudhary R, Cohen AL, Fink K, Goldlust S, Boockvar J, et al. A multicenter phase II study of temozolomide plus disulfiram and copper for recurrent temozolomide-resistant glioblastoma. *J Neurooncol*. 2019;142(3):537-44.
- 878 Dutta R, Khalil R, Green R, Mohapatra SS, Mohapatra S. Withania Somnifera (Ashwagandha) and Withaferin A: Potential in Integrative Oncology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
- 879 Mikulska P, Malinowska M, Ignacyk M, Szustowski P, Nowak J, Pesta K, et al. Ashwagandha (Withania somnifera)-Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review. *Pharmaceutics*. 2023;15(4).
- 880 Nagy Z, Cheung BB, Tsang W, Tan O, Herath M, Ciampa OC, et al. Withaferin A activates TRIM16 for its anti-cancer activity in melanoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):19724.
- 881 Jawarneh S, Talib WH. Combination of Ashwagandha Water Extract and Intermittent Fasting as a Therapy to Overcome Cisplatin Resistance in Breast Cancer: An in vitro and in vivo Study. *Front Nutr*. 2022;9:863619.
- 882 Tang Q, Ren L, Liu J, Li W, Zheng X, Wang J, et al. Withaferin A triggers G2/M arrest and intrinsic apoptosis in glioblastoma cells via ATF4-ATF3-CHOP axis. *Cell Prolif*. 2020;53(1):e12706.
- 883 Lee HE, Shin JA, Jeong JH, Jeon JG, Lee MH, Cho SD. Anticancer activity of Ashwagandha against human head and neck cancer cell lines. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(3):193-201.
- 884 Widodo N, Priyandoko D, Shah N, Wadhwa R, Kaul SC. Selective killing of cancer cells by Ashwagandha leaf extract and its component Withanone involves ROS signaling. *PLoS One*. 2010;5(10):e13536.
- 885 Choi BY, Kim BW. Withaferin-A Inhibits Colon Cancer Cell Growth by Blocking STAT3 Transcriptional Activity. *J Cancer Prev*. 2015;20(3):185-92.
- 886 Sikandan A, Shinomiya T, Nagahara Y. Ashwagandha root extract exerts anti-inflammatory effects in HaCaT cells by inhibiting the MAPK/NF- κ B pathways and by regulating cytokines. *Int J Mol Med*. 2018;42(1):425-34.
- 887 Tsubamoto H, Ueda T, Inoue K, Sakata K, Shibahara H, Sonoda T. Repurposing itraconazole as an anticancer agent. *Oncology Letters*. 2017;14(2):1240-6.
- 888 Ali T, Rahman SU, Hao Q, Li W, Liu Z, Ali Shah F, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation. *J Pineal Res*. 2020;69(2):e12667.
- 889 Pounds R, Leonard S, Dawson C, Kehoe S. Repurposing itraconazole for the treatment of cancer. *Oncology Letters*. 2017;14(3):2587-97.
- 890 Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K, et al. Open-Label, Exploratory Phase II Trial of Oral Itraconazole for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(8).
- 891 Kim J, Tang JY, Gong R, Kim J, Lee JJ, Clemons KV, et al. Itraconazole, a Commonly Used Antifungal that Inhibits Hedgehog Pathway Activity and Cancer Growth. *Cancer Cell*. 2010;17:388-99.
- 892 Wang W, Dong X, Liu Y, Ni B, Sai N, You L, et al. Itraconazole exerts anti-liver cancer potential through the Wnt, PI3K/AKT/mTOR, and ROS pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131.
- 893 Antonarakis ES, Heath EI, Smith DC, Rathkopf D, Blackford AL, Danila DC, et al. Repurposing Itraconazole as a Treatment for Advanced Prostate Cancer: A Noncomparative Randomized Phase II Trial in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist*. 2013;18:163-73.

- 894 Chen C, Zhang W. Itraconazole Alters the Stem Cell Characteristics of A549 and NCI-H460 Human Lung Cancer Cells by Suppressing Wnt Signaling. *Medical Science Monitor*. 2019;25:9509-16.
- 895 Chong CR, Xu J, Lu J, Bhat S, Sullivan DJ, Liu JO. Inhibition of Angiogenesis by the Antigungal Drug Itraconazole. *ACS Chem. Biol*. 2007;2(4):263-70.
- 896 Mamtani R, Yang Y-X, Scott FI, Lewis JD, Boursi B. Association of Itraconazole, a Hedgehog Inhibitor, and Bladder Cancer. *Journal of Urology*. 2016;196(2):343-8.
- 897 Marastoni S, Madariaga A, Pesic A, Nair SN, Li ZJ, Salev Z, et al. Repurposing Itraconazole and Hydroxychloroquine to Target Lysosomal Homeostasis in Epithelial Ovarian Cancer. *cancer Research Communications*. 2022;4(2 (5)):293-306.
- 898 Nacev BA, Grassi P, Dell A, Haslam SM, Liu JO. The Antifungal Drug Itraconazole Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) Glycosylation, Trafficking, and Signaling in Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(51):44045-56.
- 899 Chen S, Zhuang K, Sun K, Yang Q, Ran X, Xu X, et al. Itraconazole Induces Regression of Infantile Hemangioma via Downregulation of the Platelet-Derived Growth Factor-D/PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(7):1574-82.
- 900 Head SA, Shi WQ, Yang EJ, Nacev BA, Hong SY, Pasunooti KK, et al. Simultaneous Targeting of NPC1 and VDAC1 by Itraconazole Leads to Synergistic Inhibition of mTOR Signaling and Angiogenesis. *ACS Chemical Biology*. 2017;12(1):174-82.
- 901 Zhang W, Bhagwath A, Ramzan Z, Williams TA, Subramaniyan I, Edpuganti V, et al. Itraconazole Exerts Its Antitumor Effect in Esophageal Cancer By Suppressing the HER2/AKT Signaling Pathway. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2021;20(101904-1915).
- 902 Gerber DD, Putnam WC, Fattah FJ, Kernstine KH, Brekken R, A. , Pedrosa I, et al. Concentration-dependent Early Antivascular and Antitumor Effects of Itraconazole in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021.
- 903 Hiroshi T, Takashi S, Yamasaki M, Inoue K. Impact of Combination Chemotherapy with Itraconazole on Survival of Patients with Refractory Ovarian Cancer. *Anticancer Research*. 2014;34(5):2481-7.
- 904 Lan K, Yan R, Zhu K, Li W, Xu Z, Dang C, et al. Itraconazole inhibits the proliferation of gastric cancer cells in vitro and improves patient survival. *Oncology Letters*. 2018.
- 905 Rudin CM, Brahmer JR, Juergens RA, Hann CL, Ettinger DS, Sebree R, et al. Phase 2 Study of Pemetrexed and Itraconazole as Second-Line Therapy for Metastatic Nonsquamous Non-Small- Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(5):619-23.
- 906 Shen P-W, Chou Y-M, Li C-L, Liao E-C, Huang H-S, Yin C-H, et al. Itraconazole improves survival outcomes in patients with colon cancer by inducing autophagic cell death and inhibiting transketolase expression. *Oncology Letters*. 2021;22(5).
- 907 Tsubamoto H, Sonoda T, Ikuta S, Tani S, Inoue K, Yamanaka K. Combination Chemotherapy with Itraconazole for Treating Metastatic pancreatic Cancer in the Second-line or Additional Setting. *Anticancer Research*. 2015;35:4191-6.
- 908 Tsubamoto H, Sonoda T, Inoue K. Impact of Itraconazole on the Survival of Heavily Pre-treated Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Anticancer Research*. 2014;34:3839-44.
- 909 Tsubamoto H, Sonoda T, Yamasaki M, Inoue K. Impact of combination chemotherapy with itraconazole on survival for patients with recurrent or persistent ovarian clear cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2014;34(4):2007-14.
- 910 Tsubamoto H, Sonoda T, Ikuta S, Tani S, Inoue K, Yamanaka N. Impact of Itraconazole After First- line Chemotherapy on Survival of Patients with Metastatic Biliary Tract Cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(9):4923-7.
- 911 Rinshausen I, Feuerstacke Y, Krainz P, Hollander JD, Hermann K, Buck A, et al. Antifungal Therapy with Itraconazole Impairs the Anti-Lymphoma Effects of Rituximab by Inhibiting Recruitment of CD20 to Cell Surface Lipid Rafts. *Caner Research*. 2010;70:4292-6.
- 912 Yang BR, Seong J-M, Choi N-K, Shin J-Y, Lee J, Kim Y-J, et al. Co-Medication of Statins with Contraindicated Drugs. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0125180.
- 913 Thronicke A, Schad F, Debus M, Grabowski J, Soldner G. Viscum album L. Therapy in Oncology: An Update on Current Evidence. *Complement Med Res*. 2022;29(4):362-8.
- 914 Loef M, Walach H. Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):227.
- 915 Huber R, Rostock M, Goedl R, Lüttke R, Urech K, Buck S, et al. Mistletoe treatment induces GM- CSF- and IL-5 production by PBMC and increases blood granulocyte- and eosinophil counts: a placebo controlled randomized study in healthy subjects. *Eur J Med Res*. 2005;10(10):411-8.

- 916 Oei SL, Thronicke A, Schad F. Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:5893017.
- 917 Harmsma M, Grommé M, Ummelen M, Dignef W, Tusenius KJ, Ramaekers FC. Differential effects of *Viscum album* extract IscadorQu on cell cycle progression and apoptosis in cancer cells. *Int J Oncol*. 2004;25(6):1521-9.
- 918 Kwon YS, Chun SY, Kim MK, Nan HY, Lee C, Kim S. Mistletoe Extract Targets the STAT3-FOXO1 Pathway to Induce Apoptosis and Inhibits Metastasis in Breast Cancer Cells. *Am J Chin Med*. 2021;49(2):487-504.
- 919 Ben-Arye E, Lavie O, Samuels N, Khamaisie H, Schiff E, Raz OG, et al. Safety of herbal medicine use during chemotherapy in patients with ovarian cancer: a "bedside-to-bench" approach. *Med Oncol*. 2017;34(4):54.
- 920 Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(2):Cd003297.
- 921 Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther*. 2010;9(2):142-57.
- 922 Loef M, Walach H. Survival of Cancer Patients Treated with Non-Fermented Mistletoe Extract: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2022;21:15347354221133561.
- 923 Pelzer F, Loef M, Martin DD, Baumgartner S. Cancer-related fatigue in patients treated with mistletoe extracts: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022;30(8):6405-18.
- 924 Paller CJ, Wang L, Fu W, Kumar R, Durham JN, Azad NS, et al. Phase I Trial of Intravenous Mistletoe Extract in Advanced Cancer. *Cancer Res Commun*. 2023;3(2):338-46.
- 925 Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Intravenous Mistletoe Treatment in Integrative Cancer Care: A Qualitative Study Exploring the Procedures, Concepts, and Observations of Expert Doctors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:4628287.
- 926 Aponte-Lopez A, Fuentes-Pananá EM, Cortes-Muñoz D, Muñoz-Cruz S. Mast Cell, the Neglected Member of the Tumor Microenvironment: Role in Breast Cancer. *J Immunol. Res*. 2018;2018:2584243.
- 927 Ibrahim SSA, El-Aal SAA, Reda AM, Achy SE, Shahine Y. Anti-neoplastic action of Cimetidine/Vitamin C on histamine and the PI3K/AKT/mTOR pathway in Ehrlich breast cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):11514.
- 928 Liu FR, Jiang CG, Li YS, Li JB, Li F. Cimetidine inhibits the adhesion of gastric cancer cells expressing high levels of sialyl Lewis x in human vascular endothelial cells by blocking E-selectin expression. *Int. J Mol. Med*. 2011;27(4):537-44.
- 929 Kennedy L, Hodges K, Meng F, Alpini G, Francis H. Histamine and histamine receptor regulation of gastrointestinal cancers. *Transl. Gastrointest. Cancer*. 2012;1(3):215-27.
- 930 O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin. Immunol*. 2011;128(6):1153-62.
- 931 Martin RK, Saleem SJ, Folgosa L, Zellner HB, Damle SR, Nguyen GK, et al. Mast cell histamine promotes the immunoregulatory activity of myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc. Biol*. 2014;96(1):151-9.
- 932 Katoh J, Tsuchiya K, Osawa H, Sato W, Matsumura G, Iida Y, et al. Cimetidine reduces impairment of cellular immunity after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1998;116(2):312-8.
- 933 TC vdPK, Snijders A, Boeije LC, De Groot ER, Alewijnse AE, Leurs R, et al. Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H2 receptors. *J Clin. Invest*. 1998;102(10):1866-73.
- 934 Caron G, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Bonnefoy JY, Pestel J, et al. Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells. *J Immunol*. 2001;167(7):3682-6.
- 935 Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, Fleisher TA, Chrousos GP, Wilder RL. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J Immunol*. 1998;161(5):2586-93.
- 936 Ghosh AK, Hirasawa N, Ohuchi K. Enhancement by histamine of vascular endothelial growth factor production in granulation tissue via H(2) receptors. *Br. J Pharmacol*. 2001;134(7):1419-28.
- 937 Chihara Y, Fujimoto K, Miyake M, Hiasa Y, Hirao Y. Anti-tumor effect of cimetidine via inhibiting angiogenesis factors in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced mouse and rat bladder carcinogenesis. *Oncol. Rep*. 2009;22(1):23-8.
- 938 Borgstrom S, von Eyben FE, Flodgren P, Axelsson B, Sjogren HO. Human leukocyte interferon and cimetidine for metastatic melanoma. *N. Engl. J Med*. 1982;307(17):1080-1.
- 939 Flodgren P, Borgstrom S, Jonsson PE, Lindstrom C, Sjogren HO. Metastatic malignant melanoma: regression induced by combined treatment with interferon [HuIFN-alpha(Le)] and cimetidine. *Int. J Cancer*. 1983;32(6):657-65.

- 940 Tonnesen H, Knigge U, Bulow S, Damm P, Fischerman K, Hesselfeldt P, et al. Effect of cimetidine on survival after gastric cancer. *Lancet*. 1988;2(8618):990-2.
- 941 Matsumoto S, Imaeda Y, Umemoto S, Kobayashi K, Suzuki H, Okamoto T. Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumour cells. *Br. J Cancer*. 2002;86(2):161-7.
- 942 Adams WJ, Lawson JA, Morris DL. Cimetidine inhibits in vivo growth of human colon cancer and reverses histamine stimulated in vitro and in vivo growth. *Gut*. 1994;35(11):1632-6.
- 943 Kubota T, Fujiwara H, Ueda Y, Itoh T, Yamashita T, Yoshimura T, et al. Cimetidine modulates the antigen presenting capacity of dendritic cells from colorectal cancer patients. *Br. J Cancer*. 2002;86(8):1257-61.
- 944 Sarasola MP, TÃ¡quez Delgado MA, Nicoud MB, Medina VA. Histamine in cancer immunology and immunotherapy. Current status and new perspectives. *Pharmacol. Res Perspect*. 2021;9(5):e00778.
- 945 Breuer S, Maimon O, Appelbaum L, Peretz T, Hubert A. TL-118-anti-angiogenic treatment in pancreatic cancer: a case report. *Med Oncol*. 2013;30(2):585.
- 946 Niwa K, Onogi K, Wu Y, Mori H, Inoue Y, Tamaya T. Prognostic implications of cimetidine on advanced serous ovarian carcinoma related to cyclooxygenase-2 expression. *Mol. Med Rep*. 2008;1(1):119-22.
- 947 Fukuda M, Kusama K, Sakashita H. Cimetidine inhibits salivary gland tumor cell adhesion to neural cells and induces apoptosis by blocking NCAM expression. *BMC Cancer*. 2008;8:376.
- 948 Kinouchi T, Saiki S, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. Treatment of advanced renal cell carcinoma with a combination of human lymphoblastoid interfereon-alpha and cimetidine. *J. Urol*. 1997;157:1604-7.
- 949 Tatokoro M, Fujii Y, Kawakami S, Saito K, Koga F, Matsuoka Y, et al. Phase-II trial of combination treatment of interferon-alpha, cimetidine, cyclooxygenase-2 inhibitor and renin-angiotensin- system inhibitor (I-CCA therapy) for advanced renal cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2011;102(1):137- 43.
- 950 Bobek V, Boubelik M, KovarÃ¡k J, Taltyov O. Inhibition of adhesion breast cancer cells by anticoagulant drugs and cimetidine. *Neoplasma*. 2003;50(2):148-51.
- 951 Lefranc F, James S, Camby I, Gaussin JF, Darro F, Brothi J, et al. Combined cimetidine and temozolomide, compared with temozolomide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts. *J Neurosurg*. 2005;102(4):706-14.
- 952 Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):Cd011412.
- 953 Burton BS. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *American Chemical Journal*. 1882;3:385-95.
- 954 Ridwansyah H, Wijaya I, Bashari MH, Kartamihardja AHS, Hernowo BS. Rationale behind using valproic acid for Non-Hodgkin lymphoma: a biomolecular perspective. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(23):7486-500.
- 955 De Souza C, Chatterji BP. HDAC Inhibitors as Novel Anti-Cancer Therapeutics. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2015;10(2):145-62.
- 956 Brodie SA, Brandes JC. Could valproic acid be an effective anticancer agent? The evidence so far. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(10):1097-100.
- 957 Chelluri R, Caza T, Woodford MR, Reeder JE, Bratslavsky G, Byler T. Valproic Acid Alters Angiogenic and Trophic Gene Expression in Human Prostate Cancer Models. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5079-86.
- 958 Xia Q, Zheng Y, Jiang W, Huang Z, Wang M, Rodriguez R, et al. Valproic acid induces autophagy by suppressing the Akt/mTOR pathway in human prostate cancer cells. *Oncol Lett*. 2016;12(3):1826-32.
- 959 Ozman Z, Ozbek Iptec B, Sahin E, Guney Eskiler G, Deveci Ozkan A, Kaleli S. Regulation of valproic acid induced EMT by AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway in triple negative breast cancer. *Mol Biol Rep*. 2021;48(2):1335-43.
- 960 Li Z, Yang L, Zhang S, Song J, Sun H, Shan C, et al. Valproic acid Suppresses Breast Cancer Cell Growth Through Triggering Pyruvate Kinase M2 Isoform Mediated Warburg Effect. *Cell Transplant*. 2021;30:9636897211027524.
- 961 Shan Z, Feng-Nian R, Jie G, Ting Z. Effects of valproic acid on proliferation, apoptosis, angiogenesis and metastasis of ovarian cancer in vitro and in vivo. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):3977-82.
- 962 Zhao Y, You W, Zheng J, Chi Y, Tang W, Du R. Valproic acid inhibits the angiogenic potential of cervical cancer cells via HIF-1 α /VEGF signals. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(11):1123-30.
- 963 Machado MC, Bellodi-Privato M, Kubrusly MS, Molan NA, Tharcisio T, Jr., de Oliveira ER, et al. Valproic acid inhibits human hepatocellular cancer cells growth in vitro and in vivo. *J Exp Ther Oncol*. 2011;9(2):85-92.

- 964 Greenblatt DY, Cayo MA, Adler JT, Ning L, Haymart MR, Kunnimalaiyaan M, et al. Valproic acid activates Notch1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid cancer cells. *Ann Surg.* 2008;247(6):1036-40.
- 965 Sami S, Höti N, Xu HM, Shen Z, Huang X. Valproic acid inhibits the growth of cervical cancer both in vitro and in vivo. *J Biochem.* 2008;144(3):357-62.
- 966 Yang ZY, Wang XH. Valproic Acid Inhibits Glioma and Its Mechanisms. *J Healthc Eng.* 2022;2022:4985781.
- 967 Tran LNK, Kichenadasse G, Morel KL, Lavranos TC, Klebe S, Lower KM, et al. The Combination of Metformin and Valproic Acid Has a Greater Anti-tumoral Effect on Prostate Cancer Growth In Vivo than Either Drug Alone. *In Vivo.* 2019;33(1):99-108.
- 968 Tran LNK, Kichenadasse G, Butler LM, Centenera MM, Morel KL, Ormsby RJ, et al. The Combination of Metformin and Valproic Acid Induces Synergistic Apoptosis in the Presence of p53 and Androgen Signaling in Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(12):2689-700.
- 969 Juengel E, Dauselt A, Makarević J, Wiesner C, Tsaour I, Bartsch G, et al. Acetylation of histone H3 prevents resistance development caused by chronic mTOR inhibition in renal cell carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2012;324(1):83-90.
- 970 Juergens RA, Wrangle J, Vendetti FP, Murphy SC, Zhao M, Coleman B, et al. Combination epigenetic therapy has efficacy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2011;1(7):598-607.
- 971 Munster P, Marchion D, Bicaku E, Lacevic M, Kim J, Centeno B, et al. Clinical and biological effects of valproic acid as a histone deacetylase inhibitor on tumor and surrogate tissues: phase I/II trial of valproic acid and epirubicin/FEC. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2488-96.
- 972 Scherpereel A, Berghmans T, Lafitte JJ, Colinet B, Richez M, Bonduelle Y, et al. Valproate- doxorubicin: promising therapy for progressing mesothelioma. A phase II study. *Eur Respir J.* 2011;37(1):129-35.
- 973 Daud AI, Dawson J, DeConti RC, Bicaku E, Marchion D, Bastien S, et al. Potentiation of a topoisomerase I inhibitor, karenitecin, by the histone deacetylase inhibitor valproic acid in melanoma: translational and phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2479-87.
- 974 Coronel J, Cetina L, Pacheco I, Trejo-Becerril C, González-Fierro A, de la Cruz-Hernandez E, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of chemotherapy plus epigenetic therapy with hydralazine valproate for advanced cervical cancer. Preliminary results. *Med Oncol.* 2011;28 Suppl 1:S540-6.
- 975 Yuan Y, Xiang W, Qing M, Yanhui L, Jiewen L, Yunhe M. Survival analysis for valproic acid use in adult glioblastoma multiforme: a meta-analysis of individual patient data and a systematic review. *Seizure.* 2014;23(10):830-5.
- 976 Wang G, Guan S, Yang X, Sun S, Huang B, Li X. Administration of Valproic Acid Improves the Survival of Patients with Glioma Treated with Postoperative Radiotherapy. *Oncol Res Treat.* 2022;45(11):650-9.
- 977 Drott K, Hagberg H, Papworth K, Relander T, Jerkeman M. Valproate in combination with rituximab and CHOP as first-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma (VALFRID). *Blood Adv.* 2018;2(12):1386-92.
- 978 Kuendgen A, Knipp S, Fox F, Strupp C, Hildebrandt B, Steidl C, et al. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2005;84 Suppl 1:61-6.
- 979 Poloni A, Costantini B, Mariani M, Leoni P. Valproic acid for the treatment of low-risk myelodysplastic syndromes: A case report and a review of the literature. *Leuk Res Rep.* 2013;2(2):44-6.
- 980 Raffoux E, Cras A, Recher C, Boëlle PY, de Labarthe A, Turlure P, et al. Phase 2 clinical trial of 5-azacitidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Oncotarget.* 2010;1(1):34-42.
- 981 Kuendgen A, Gattermann N. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer.* 2007;110(5):943-54.
- 982 Omidkhoda N, Mahdiani S, Samadi S, Rahimi H, Mohammadpour AH. Efficacy and Safety of Valproic Acid in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia; a Narrative Review. *Drug Res (Stuttg).* 2023;73(7):378-87.
- 983 Issa JP, Garcia-Manero G, Huang X, Cortes J, Ravandi F, Jabbour E, et al. Results of phase 2 randomized study of low-dose decitabine with or without valproic acid in patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Cancer.* 2015;121(4):556-61.
- 984 Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A, Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(12):2183-5.
- 985 Cimino C, Charneski L, Kumar L. Idiosyncratic Valproic Acid-Induced Hepatotoxicity in a Sickle Cell Patient. *J Pharm Technol.* 2015;31(1):43-6.

- 986 Neyns B, Hoorens A, Stupp R. Valproic acid related idiosyncratic drug induced hepatotoxicity in a glioblastoma patient treated with temozolomide. *Acta Neurol Belg.* 2008;108(4):131-4.
- 987 Dupuis RE, Lichtman SN, Pollack GM. Acute valproic acid overdose. Clinical course and pharmacokinetic disposition of valproic acid and metabolites. *Drug Saf.* 1990;5(1):65-71.
- 988 Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review. *Gut.* 1984;25(6):673-81.
- 989 Schmid MM, Freudenmann RW, Keller F, Connemann BJ, Hiemke C, Gahr M, et al. Non-fatal and fatal liver failure associated with valproic acid. *Pharmacopsychiatry.* 2013;46(2):63-8.
- 990 Evans RJ, Miranda RN, Jordan J, Krolkowski FJ. Fatal acute pancreatitis caused by valproic acid. *Am J Forensic Med Pathol.* 1995;16(1):62-5.
- 991 Liu WM, Dalgleish AG. Naltrexone at low doses (LDN) and its relevance to cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(3):269-74.
- 992 Zagon IS, McLaughlin PJ. Naltrexone modulates tumor response in mice with neuroblastoma. *Science.* 1983;221(4611):671-3.
- 993 Parkitny L, Younger J. Reduced Pro-Inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia. *Biomedicines.* 2017;5(2).
- 994 Cant R, Dalgleish AG, Allen RL. Naltrexone Inhibits IL-6 and TNF α Production in Human Immune Cell Subsets following Stimulation with Ligands for Intracellular Toll-Like Receptors. *Front Immunol.* 2017;8:809.
- 995 Meng J, Meng Y, Plotnikoff NP, Youkilis G, Griffin N, Shan F. Low dose naltrexone (LDN) enhances maturation of bone marrow dendritic cells (BMDCs). *Int Immunopharmacol.* 2013;17(4):1084-9.
- 996 Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology.* 2012;116(4):857-67.
- 997 Liu N, Yan L, Shan F, Wang X, Qu N, Handley MK, et al. Low-dose naltrexone plays antineoplastic role in cervical cancer progression through suppressing PI3K/AKT/mTOR pathway. *Transl Oncol.* 2021;14(4):101028.
- 998 Tripolt S, Neubauer HA, Knab VM, Elmer DP, Aberger F, Moriggl R, et al. Opioids drive breast cancer metastasis through the δ -opioid receptor and oncogenic STAT3. *Neoplasia.* 2021;23(2):270-9.
- 999 Ma M, Wang X, Liu N, Shan F, Feng Y. Low-dose naltrexone inhibits colorectal cancer progression and promotes apoptosis by increasing M1-type macrophages and activating the Bax/Bcl-2/caspase-3/PARP pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2020;83:106388.
- 1000 Couto RD, Fernandes BJD. Low Doses Naltrexone: The Potential Benefit Effects for its Use in Patients with Cancer. *Curr. Drug Res Rev.* 2021;13(2):86-9.
- 1001 Miskoff JA, Chaudhri M. Low Dose Naltrexone and Lung Cancer: A Case Report and Discussion. *Cureus.* 2018;10(7):e2924.
- 1002 Berkson BM, Calvo Riera F. The Long-Term Survival of a Patient With Stage IV Renal Cell Carcinoma Following an Integrative Treatment Approach Including the Intravenous α -Lipoic Acid/Low-Dose Naltrexone Protocol. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(3):986-93.
- 1003 Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. The long-term survival of a patient with pancreatic cancer with metastases to the liver after treatment with the intravenous alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone protocol. *Integr Cancer Ther.* 2006;5(1):83-9.
- 1004 Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. Reversal of signs and symptoms of a B-cell lymphoma in a patient using only low-dose naltrexone. *Integr Cancer Ther.* 2007;6(3):293-6.
- 1005 Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. Revisiting the ALA/N (alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone) protocol for people with metastatic and nonmetastatic pancreatic cancer: a report of 3 new cases. *Integr Cancer Ther.* 2009;8(4):416-22.
- 1006 Khan A. Long-term remission of adenoid cystic tongue carcinoma with low dose naltrexone and vitamin D3--a case report. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(3):721-4.
- 1007 Lissoni P, Malugani F, Bordin V, Conti A, Maestroni G, Tancini G. A new neuroimmunotherapeutic strategy of subcutaneous low-dose interleukin-2 plus the long-acting opioid antagonist naltrexone in metastatic cancer patients progressing on interleukin-2 alone. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23(3):255-8.
- 1008 Rok J, Rzepka Z, Kowalska J, Banach K, Beberok A, Wrzesniok D. The Anticancer Potential of Doxycycline and Minocycline-A Comparative Study on Amelanotic Melanoma Cell Lines. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2).
- 1009 Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Galvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br. J Pharmacol.* 2013;169(2):337-52.

- 1010 Rok J, Rzepka Z, Beberok A, Pawlik J, Wrzesniok D. Cellular and Molecular Aspects of Anti- Melanoma Effect of Minocycline-A Study of Cytotoxicity and Apoptosis on Human Melanotic Melanoma Cells. *Int. J Mol. Sci.* 2020;21(18).
- 1011 Rok J, Karkoszka M, Rzepka Z, Respondek M, Banach K, Beberok A, et al. Cytotoxic and proapoptotic effect of doxycycline - An in vitro study on the human skin melanoma cells. *Toxicol. In Vitro.* 2020;65:104790.
- 1012 Weiler J, Dittmar T. Minocycline impairs TNF- α induced cell fusion of M13SV1-Cre cells with MDA-MB-435-pFDR1 cells by suppressing NF- κ B transcriptional activity and its induction of target-gene expression of fusion-relevant factors. *Cell Commun. Signal.* 2019;17(1):71.
- 1013 Lokeshwar BL. Chemically modified non-antimicrobial tetracyclines are multifunctional drugs against advanced cancers. *Pharmacol. Res.* 2011;63(2):146-50.
- 1014 Niu G, Liao Z, Cai L, Wei R, Sun L. The combined effects of celecoxib and minocycline hydrochloride on inhibiting the osseous metastasis of breast cancer in nude mice. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2008;23(4):469-76.
- 1015 Gilbertson-Beadling S, Powers EA, Stamp-Cole M, Scott PS, Wallace TL, Copeland J, et al. The tetracycline analogs minocycline and doxycycline inhibit angiogenesis in vitro by a non- metalloproteinase-dependent mechanism. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1995;36(5):418-24.
- 1016 Liu FY, Wu YH, Zhou SJ, Deng YL, Zhang ZY, Zhang EL, et al. Minocycline and cisplatin exert synergistic growth suppression on hepatocellular carcinoma by inducing S phase arrest and apoptosis. *Oncol. Rep.* 2014;32(2):835-44.
- 1017 Masumori N, Tsukamoto T, Miyao N, Kumamoto Y, Saiki I, Yoneda J. Inhibitory effect of minocycline on in vitro invasion and experimental metastasis of mouse renal adenocarcinoma. *J Urol.* 1994;151(5):1400-4.
- 1018 Markovic DS, Vinnakota K, van RN, Kiwit J, Synowitz M, Glass R, et al. Minocycline reduces glioma expansion and invasion by attenuating microglial MT1-MMP expression. *Brain Behav. Immun.* 2011;25(4):624-8.
- 1019 Carlos-Escalante JA, de Jesús-Sánchez M, Rivas-Castro A, Pichardo-Rojas PS, Arce C, Wegman-Ostrosky T. The Use of Antihypertensive Drugs as Coadjuvant Therapy in Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:660943.
- 1020 Shahar OD, Kalousi A, Eini L, Fisher B, Weiss A, Darr J, et al. A high-throughput chemical screen with FDA approved drugs reveals that the antihypertensive drug Spironolactone impairs cancer cell survival by inhibiting homology directed repair. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(9):5689-701.
- 1021 Ueda M, Matsuura K, Kawai H, Wakasugi M, Matsunaga T. Spironolactone-induced XPB degradation depends on CDK7 kinase and SCF(FBXL18) E3 ligase. *Genes Cells.* 2019;24(4):284-96.
- 1022 Mohammadi Z, Mostakhdem Hashemi M, Saghaeian Jazi M. Spironolactone Induces Apoptotic Cell Death in Human Glioblastoma U87-MG Cancer Cells. *International Journal of Cancer Management.* 2022;15(10).
- 1023 Chauhan AK, Li P, Sun Y, Wani G, Zhu Q, Wani AA. Spironolactone-induced XPB degradation requires TFIIF integrity and ubiquitin-selective segregase VCP/p97. *Cell Cycle.* 2021;20(1):81-95.
- 1024 Gabbard RD, Hoopes RR, Kemp MG. Spironolactone and XPB: An Old Drug with a New Molecular Target. *Biomolecules.* 2020;10(5).
- 1025 Leung W-H, Vong QP, Lin W, Janke L, Chen T, Leung W. Modulation of NKG2D ligand expression and metastasis in tumors by spironolactone via RXR γ activation. *Journal of Experimental Medicine.* 2013;210(12):2675-92.
- 1026 Vela D, Vela-Gaxha Z. Differential regulation of hepcidin in cancer and non-cancer tissues and its clinical implications. *Experimental & Molecular Medicine.* 2018;50(2):e436-e.
- 1027 Mleczko-Sanecka K, Da Silva AR, Call D, Neves J, Schmeer N, Damm G, et al. Imatinib and spironolactone suppress hepcidin expression. *Haematologica.* 2017;102(7):1173-84.
- 1028 Areloegbe SE, Peter MU, Oyeleke MB, Olaniyi KS. Low-dose spironolactone ameliorates adipose tissue inflammation and apoptosis in letrozole-induced PCOS rat model. *BMC Endocrine Disorders.* 2022;22(1).
- 1029 Sanomachi T, Suzuki S, Togashi K, Sugai A, Seino S, Okada M, et al. Spironolactone, a Classic Potassium-Sparing Diuretic, Reduces Survivin Expression and Chemosensitizes Cancer Cells to Non-DNA-Damaging Anticancer Drugs. *Cancers.* 2019;11(10):1550.
- 1030 Hiebert BM, Janzen BW, Sanjanwala RM, Ong AD, Feldman RD, Kim JO. Impact of spironolactone exposure on prostate cancer incidence amongst men with heart failure: A Pharmacoepidemiological study. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;87(4):1801-13.
- 1031 Mackenzie IS, Morant SV, Wei L, Thompson AM, Macdonald TM. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2017;83(3):653-63.
- 1032 Bommarreddy K, Hamade H, Lopez-Olivo MA, Wehner M, Tosh T, Barbieri JS. Association of Spironolactone Use With Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(3):275-82.
- 1033 Schemiedek P, Sadee W, Baethmann A. Cerebral uptake of a 3H-labelled spironolactone compound in the dog. *Eur J Pharmacol.* 1973;21.

- 1034 Achterberg C, Astrup A, Bier DM, King JC, Krauss RM, Teicholz N. An analysis of the recent US dietary guidelines process in light of its federal mandate and a National Academies report. *PNAS Nexus*. 2022;1:1-12.
- 1035 Jazi SMH, Tayebi F, Teimouri-Jervekani Z, Mokarian F, Mehrzad V, Sadeghi A. Comparative Evaluation of Captopril, Spironolactone, and Carvedilol Effect on Endothelial Function in Breast Cancer Women Undergoing Chemotherapy. *Adv Biomed Res*. 2023;15(12):116.
- 1036 Tome-Carneiro J, Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, Tomas-Barberan FA, Garcia-Conesa MT, Espin JC. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr. Pharm Des*. 2013;19(34):6064-93.
- 1037 Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Lett*. 2008;269(2):243-61.
- 1038 Harikumar KB, Kunnumakkara AB, Sethi G, Diagaradjane P, Anand P, Pandey MK, et al. Resveratrol, a multitargeted agent, can enhance antitumor activity of gemcitabine in vitro and in orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. *Int. J Cancer*. 2010;127(2):257-68.
- 1039 Benitez DA, Pozo-Guisado E, Alvarez-Barrientos A, Fernandez-Salguero PM, Castellon EA. Mechanisms involved in resveratrol-induced apoptosis and cell cycle arrest in prostate cancer- derived cell lines. *J Androl*. 2007;28(2):282-93.
- 1040 Hsieh TC, Wong C, John BD, Wu JM. Regulation of p53 and cell proliferation by resveratrol and its derivatives in breast cancer cells: an in silico and biochemical approach targeting integrin α v β 3. *Int. J Cancer*. 2011;129(11):2732-43.
- 1041 Aziz MH, Nihal M, Fu VX, Jarrard DF, Ahmad N. Resveratrol-caused apoptosis of human prostate carcinoma LNCaP cells is mediated via modulation of phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt pathway and Bcl-2 family proteins. *Mol. Cancer Ther*. 2006;5(5):1335-41.
- 1042 Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, Bueso-Ramos C, Takada Y, Gaur U, et al. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor-kappaB-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells. *Blood*. 2007;109(6):2293-302.
- 1043 Zhang L, Wen X, Li M, Li S, Zhao H. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by resveratrol and pterostilbene. *Biofactors*. 2018;44(1):61-8.
- 1044 Vergara D, Valente CM, Tinelli A, Siciliano C, Lorusso V, Acierno R, et al. Resveratrol inhibits the epidermal growth factor-induced epithelial mesenchymal transition in MCF-7 cells. *Cancer Lett*. 2011;310(1):1-8.
- 1045 Li K, Dias SJ, Rimando AM, Dhar S, Mizuno CS, Penman AD, et al. Pterostilbene acts through metastasis-associated protein 1 to inhibit tumor growth, progression and metastasis in prostate cancer. *PLoS One*. 2013;8(3):e57542.
- 1046 Chen RJ, Kuo HC, Cheng LH, Lee YH, Chang WT, Wang BJ, et al. Apoptotic and Nonapoptotic Activities of Pterostilbene against Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1).
- 1047 Lee YH, Chen YY, Yeh YL, Wang YJ, Chen RJ. Stilbene Compounds Inhibit Tumor Growth by the Induction of Cellular Senescence and the Inhibition of Telomerase Activity. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11).
- 1048 Wang D, Guo H, Yang H, Wang D, Gao P, Wei W. Pterostilbene, An Active Constituent of Blueberries, Suppresses Proliferation Potential of Human Cholangiocarcinoma via Enhancing the Autophagic Flux. *Front Pharmacol*. 2019;10:1238.
- 1049 Gore RD, Palaskar SJ, Bartake AR. Wheatgrass: Green Blood can Help to Fight Cancer. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):Zc40-zc2.
- 1050 Bar-Sela G, Cohen M, Ben-Arye E, Epelbaum R. The Medical Use of Wheatgrass: Review of the Gap Between Basic and Clinical Applications. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15(12):1002-10.
- 1051 Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh A, Nichelatti M, Hoffmann A, Kahán Z, et al. A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(3):465-9.
- 1052 Avisar A, Cohen M, Katz R, Shentzer Kutiel T, Aharon A, Bar-Sela G. Wheatgrass Juice Administration and Immune Measures during Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Patients: Preliminary Results. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(6).
- 1053 Bar-Sela G, Tsalic M, Fried G, Goldberg H. Wheat grass juice may improve hematological toxicity related to chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study. *Nutr Cancer*. 2007;58(1):43-8.
- 1054 Attoub S, Gaben AM, Al-Salam S, Al Sultan MA, John A, Nicholls MG, et al. Captopril as a potential inhibitor of lung tumor growth and metastasis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1138:65-72.
- 1055 Radin DP, Krebs A, Maqsudlu A, Patel P. Our ACE in the HOLE: Justifying the Use of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors as Adjuvants to Standard Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2018;38(1):45-9.

- 1056 Ronquist G, Rodríguez LA, Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Frithz G, et al. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate*. 2004;58(1):50-6.
- 1057 Liu H, Naxerova K, Pinter M, Incio J, Lee H, Shigeta K, et al. Use of Angiotensin System Inhibitors Is Associated with Immune Activation and Longer Survival in Nonmetastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5959-69.
- 1058 Riddiough GE, Fifis T, Walsh KA, Muralidharan V, Christophi C, Tran BM, et al. Captopril, a Renin-Angiotensin System Inhibitor, Attenuates Features of Tumor Invasion and Down-Regulates C- Myc Expression in a Mouse Model of Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11).
- 1059 Pinheiro L, Perdomo-Pantoja A, Casaos J, Huq S, Paldor I, Vigilar V, et al. Captopril inhibits Matrix Metalloproteinase-2 and extends survival as a temozolomide adjuvant in an intracranial gliosarcoma model. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;207:106771.
- 1060 Kast RE, Halatsch ME. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in glioblastoma: a trio of old drugs- captopril, disulfiram and nelfinavir-are inhibitors with potential as adjunctive treatments in glioblastoma. *Arch Med Res*. 2012;43(3):243-7.
- 1061 Crouchet E, Li S, Sojoodi M, Bandiera S, Fujiwara N, El Saghire H, et al. Hepatocellular carcinoma chemoprevention by targeting the angiotensin-converting enzyme and EGFR transactivation. *JCI Insight*. 2022;7(13).
- 1062 Van Nuffel AM, Sukhatme V, Pantziarka P, Meheus L, Sukhatme VP, Bouche G. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-clarithromycin as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:513.
- 1063 Hamada K, Mikasa K, Yunou Y, Kurioka T, Majima T, Narita N, et al. Adjuvant effect of clarithromycin on chemotherapy for murine lung cancer. *Chemotherapy*. 2000;46(1):49-61.
- 1064 Yatsunami J, Fukuno Y, Nagata M, Tominaga M, Aoki S, Tsuruta N, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of 14-membered ring macrolides on mouse B16 melanoma cells. *Clin Exp Metastasis*. 1999;17(4):361-7.
- 1065 Ohara T, Morishita T, Suzuki H, Masaoka T, Ishii H, Hibi T. Antibiotics directly induce apoptosis in B cell lymphoma cells derived from BALB/c mice. *Anticancer Res*. 2004;24(6):3723-30.
- 1066 Yatsunami J, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hara N, Hayashi S. Clarithromycin is a potent inhibitor of tumor-induced angiogenesis. *Res Exp Med (Berl)*. 1997;197(4):189-97.
- 1067 Petroni G, Stefanini M, Pillozzi S, Crociani O, Becchetti A, Arcangeli A. Data describing the effects of the Macrolide Antibiotic Clarithromycin on preclinical mouse models of Colorectal Cancer. *Data Brief*. 2019;26:104406.
- 1068 Yatsunami J, Fukuno Y, Nagata M, Tsuruta N, Aoki S, Tominaga M, et al. Roxithromycin and clarithromycin, 14-membered ring macrolides, potentiate the antitumor activity of cytotoxic agents against mouse B16 melanoma cells. *Cancer Lett*. 1999;147(1-2):17-24.
- 1069 Zhou B, Xia M, Wang B, Thapa N, Gan L, Sun C, et al. Clarithromycin synergizes with cisplatin to inhibit ovarian cancer growth in vitro and in vivo. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):107.
- 1070 Coleman M, Leonard J, Lyons L, Pekle K, Nahum K, Pearse R, et al. BLT-D (clarithromycin [Biaxin], low-dose thalidomide, and dexamethasone) for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(9):1777-82.
- 1071 Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, Furst JR, Naib T, Ely S, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/ Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(3):1101-9.
- 1072 Carella AM, Beltrami G, Pica G, Carella A, Catania G. Clarithromycin potentiates tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with resistant chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1409-11.
- 1073 Raderer M, Kiesewetter B. How I treat MALT lymphoma: 'a subjective interpretation of the gospel according to Isaacson....'. *ESMO Open*. 2020;5(4).
- 1074 Piroso MC, Sassone M, Kiesewetter B, Guillermo AL, Devizzi L, Domènech ED, et al. IELSG40/CLEO phase II trial of clarithromycin and lenalidomide in relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(6):1671-5.
- 1075 Mikasa K, Sawaki M, Kita E, Hamada K, Teramoto S, Sakamoto M, et al. Significant survival benefit to patients with advanced non-small-cell lung cancer from treatment with clarithromycin. *Chemotherapy*. 1997;43(4):288-96.
- 1076 Fisher M, Knappertz V. The dose of aspirin for the prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Curr. Med Res Opin*. 2006;22(7):1239-48.
- 1077 Tao DL, Tassi YS, Williams CD, McCarty OJT. Aspirin and antiplatelet treatments in cancer. *Blood*. 2021;137(23):3201-11.
- 1078 Negi RR, Rana SV, Gupta V, Gupta R, Chadha VD, Prasad KK, et al. Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac. J Cancer Prev*. 2019;20(6):1675-81.

- 1079 Wilson AJ, Fadare O, Beeghly-Fadiel A, Son DS, Liu Q, Zhao S, et al. Aberrant over-expression of COX-1 intersects multiple pro-tumorigenic pathways in high-grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2015;6(25):21353-68.
- 1080 Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.* 1998;95(2):681-6.
- 1081 McCarty MF, Block KI. Preadministration of high-dose salicylates, suppressors of NF-kappa B activation, may increase the chemosensitivity of many cancers: an example of proapoptotic signal modulation therapy. *Integr Cancer Ther.* 2006;5(3):252-68.
- 1082 Pan MR, Chang HC, Hung WC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs suppress the ERK signaling pathway via block of Ras/c-Raf interaction and activation of MAP kinase phosphatases. *Cell Signal.* 2008;20(6):1134-41.
- 1083 Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW, Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N. Engl. J Med.* 1991;325(23):1593-6.
- 1084 Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N. Engl. J Med.* 2003;348(10):891-9.
- 1085 Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N. Engl. J Med.* 2003;348(10):883-90.
- 1086 Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl. Cancer Inst.* 1993;85(15):1220-4.
- 1087 Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(1):47-55.
- 1088 Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern Med.* 2007;146(5):361-4.
- 1089 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1741-50.
- 1090 Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DS, et al. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern Med.* 2016;164(12):814-25.
- 1091 Chan AT, Ladabaum U. Where Do We Stand With Aspirin for the Prevention of Colorectal Cancer? The USPSTF Recommendations. *Gastroenterology.* 2016;150(1):14-8.
- 1092 McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All- Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N. Engl. J Med.* 2018;379(16):1519-28.
- 1093 McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N. Engl. J Med.* 2018;379(16):1499-508.
- 1094 Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022;327(16):1585-97.
- 1095 Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N. Engl. J Med.* 2020;382(11):1018-28.
- 1096 Risch HA, Lu L, Streicher SA, Wang J, Zhang W, Ni Q, et al. Aspirin Use and Reduced Risk of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017;26(1):68-74.
- 1097 Wu D, Zhou B, Yang J, Qiu FB, Hu SY, Zhan HX. Can aspirin use reduce the risk of pancreatic cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Pancreatology.* 2020;3:201- 10.
- 1098 Elwood PC, Morgan G, Delon C, Protty M, Galante J, Pickering J, et al. Aspirin and cancer survival: a systematic review and meta-analyses of 118 observational studies of aspirin and 18 cancers. *Ecancermedicallscience.* 2021;15:1258.
- 1099 Wang X, Luo Y, Chen T, Zhang K. Low-dose aspirin use and cancer-specific mortality: a meta- analysis of cohort studies. *J Public Health (Oxf).* 2021;43(2):308-15.
- 1100 Lebeau B, Chastang C, Muir JF, Vincent J, Massin F, Fabre C. No effect of an antiaggregant treatment with aspirin in small cell lung cancer treated with CCAVP16 chemotherapy. Results from a randomized clinical trial of 303 patients. The "Petites Cellules" Group. *Cancer.* 1993;71(5):1741-5.
- 1101 Chen WY, Winder EP, Ballman KV, Winer EP, Openshaw TH, Hahn OM, et al. A randomized phase III, double-blinded, placebo-controlled trial of aspirin as adjuvant therapy for breast cancer (A011502): The aspirin after breast cancer (ABC) trial [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2022;40 (suppl):360922.

- 1102 Chen WY, Ballman KV, Partridge AH, Hahn OM, Briccetti FM, Irvin WJ, et al. Aspirin vs Placebo as Adjuvant Therapy for Breast Cancer: The Alliance A011502 Randomized Trial. *Jama*. 2024.
- 1103 Pantziarka P, Sukhatme V, Bouche G, Meheus L, Sukhatme VP. Repurposing drugs in oncology (reDO)-diclofenac as an anti-cancer agent. *ecancer*. 2023;10:610.
- 1104 Giuliano F, Warner TD. Ex vivo assay to determine the cyclooxygenase selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br. J Pharmacol*. 1999;126(8):1824-30.
- 1105 Nakanishi M, Rosenberg DW. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer. *Semin. Immunopathol*. 2013;35(2):123-37.
- 1106 Tinsley HN, Gary BD, Keeton AB, Lu W, Li Y, Piazza GA. Inhibition of PDE5 by sulindac sulfide selectively induces apoptosis and attenuates oncogenic Wnt/B-catenin-mediated transcription in human breast tumor cells. *Cancer Prev. Res (Phila)*. 2011;4(8):1275-84.
- 1107 Seed MP, Brown JR, Freemantle CN, Papworth JL, Colville-Nash PR, Willis D, et al. The inhibition of colon-26 adenocarcinoma development and angiogenesis by topical diclofenac in 2.5% hyaluronan. *Cancer Res*. 1997;57(9):1625-9.
- 1108 Amano H, Hayashi I, Endo H, Kitasato H, Yamashina S, Maruyama T, et al. Host prostaglandin E(2)-EP3 signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *J Exp Med*. 2003;197(2):221-32.
- 1109 Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol*. 2012;188(1):21-8.
- 1110 Obermajer N, Muthuswamy R, Odunsi K, Edwards RP, Kalinski P. PGE(2)-induced CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment. *Cancer Res*. 2011;71(24):7463-70.
- 1111 Talmadge JE, Hood KC, Zobel LC, Shafer LR, Coles M, Toth B. Chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibition reduces immature myeloid suppressor cell expansion. *Int. Immunopharmacol*. 2007;7(2):140-51.
- 1112 Chesney JA, Mitchell RA, Yaddanapudi K. Myeloid-derived suppressor cells-a new therapeutic target to overcome resistance to cancer immunotherapy. *J Leukoc. Biol*. 2017;102(3):727-40.
- 1113 Fujita M, Kohanbash G, Fellows-Mayle W, Hamilton RL, Komohara Y, Decker SA, et al. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*. 2011;71(7):2664-74.
- 1114 Yaqub S, Henjum K, Mahic M, Jahnsen FL, Aandahl EM, Björneth BA, et al. Regulatory T cells in colorectal cancer patients suppress anti-tumor immune activity in a COX-2 dependent manner. *Cancer Immunol. Immunother*. 2008;57(6):813-21.
- 1115 Chirasani SR, Leukel P, Gottfried E, Hochrein J, Stadler K, Neumann B, et al. Diclofenac inhibits lactate formation and efficiently counteracts local immune suppression in a murine glioma model. *Int. J Cancer*. 2013;132(4):843-53.
- 1116 Inoue A, Muranaka S, Fujita H, Kanno T, Tamai H, Utsumi K. Molecular mechanism of diclofenac-induced apoptosis of promyelocytic leukemia: dependency on reactive oxygen species, Akt, Bid, cytochrome and caspase pathway. *Free Radic. Biol Med*. 2004;37(8):1290-9.
- 1117 Gottfried E, Lang SA, Renner K, Bosserhoff A, Gronwald W, Rehli M, et al. New aspects of an old drug--diclofenac targets MYC and glucose metabolism in tumor cells. *PloS ONE*. 2013;8(7):e66987.
- 1118 Sareddy GR, Kesanakurti D, Kirti PB, Babu PP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and celecoxib attenuates Wnt/b-catenin/Tcf signaling pathway in human glioblastoma cells. *Neurochem. Res*. 2013;38(11):2313-22.
- 1119 Gerthofer V, Kreutz M, Renner K, Jachnik B, Dettmer K, Oefner P, et al. Combined Modulation of Tumor Metabolism by Metformin and Diclofenac in Glioma. *Int. J Mol. Sci*. 2018;19(9).
- 1120 Yi T, Cho SG, Yi Z, Pang X, Rodriguez M, Wang Y, et al. Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and ERK signaling pathways. *Mol. Cancer Ther*. 2008;7:1789-96.
- 1121 Kundu J, Chun KS, Aruoma OI, Kundu JK. Mechanistic perspectives on cancer chemoprevention/chemotherapeutic effects of thymoquinone. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2014;768:22-34.
- 1122 Rahim MA, Shoukat A, Khalid W, Ejaz A, Itrat N, Majeed I, et al. A narrative review on various oil extraction methods, encapsulation processes, fatty acid profiles, oxidative stability, and medicinal properties of black seed (*Nigella sativa*). *Foods*. 2022;11:2826.
- 1123 Mostofa AG, Hossain K, Basak D, Sayeed MS. Thymoquinone as a potential adjuvant therapy for cancer treatment: Evidence from preclinical studies. *Front. Pharmacol*. 2017;8:295.

- 1124 Darakhshan S, Pou AB, Colagar AH, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacological Research*. 2015;95:138-58.
- 1125 Wei J, Wang B, Chen V, Wang Q, Ahmed AF, Zhang Y, et al. The immunomodulatory effects of active ingredients from *Nigella sativa* in RAW264.7 cells through NF-KB/MAPK signaling pathways. *Front. Nutr*. 2022;9:899797.
- 1126 Majdalawich AF, Fayyad MW, Nasrallah GK. Anti-cancer properties and mechanisms of action of thymoquinone, the major active ingredient of *Nigella sativa*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;57:3911-28.
- 1127 Zhao Z, Liu L, Li S, Hou X, Yang J. Advances in research on the relationship between thymoquinone and pancreatic cancer. *Front. Oncol*. 2023;12:1092020.
- 1128 Majdalawieh AF, Fayyad MW. Recent advances on the anti-cancer properties of *Nigella sativa*, a widely used food additive. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2016;7:173-80.
- 1129 Johnson-Ajinwo OR, Ullah I, Mbye H, Richardson A, Horrocks P, Li WW. The synthesis and evaluation of thymoquinone analogues as anti-ovarian cancer and antimalarial agents. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28:1219-22.
- 1130 Ha JH, ayaraman M, adhakrishnan R, omathinayagam R, an M, ong YS. Differential effects of thymoquinone on lysophosphatidic acid-induced oncogenic pathways in ovarian cells. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2020;10:207-18.
- 1131 El-Mahdy MA, Zhu Q, Wang QE, Wani G, Wani AA. Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *Int. J. Cancer*. 2005;117:409-17.
- 1132 Shariare MH, Khan A, Al-Masum A, Khan JH, Uddin J, Kazi M. Development of stable liposomal drug delivery system of thymoquinone and its In Vitro anticancer studies using breast cancer and cervical cancer cell lines. *Molecules*. 2022;27:6744.
- 1133 Ng WK, Yazan LS, Ismail M. Thymoquinone from *Nigella sativa* was more potent than cisplatin in eliminating of SiHa cells via apoptosis with down-regulation of Bcl-2 protein. *Toxicology in Vitro*. 2011;25:1392-8.
- 1134 Alsanosi S, Sheikh RA, Sonbul S, Altayb HN, Batubara AS, Hosawani S, et al. The potential role of *Nigella sativa* seed oil as epigenetic therapy of cancer. *Molecules*. 2022;27:2779.
- 1135 Elkady AI, Hussein RA, El-Assouli SM. Mechanism of action of *Nigella sativa* on human colon cancer cells: the suppression of AP-1 and NF-kB transcription factors and the induction of cytoprotective genes. *Asian Pac. J. Cancer. Prev*. 2015;16:7943-57.
- 1136 El-Far AH, Godugu K, Noreldin AE, Saddiq AA, Almaghrabi OA, Al Jaouni SK, et al. Thymoquinone and Costunolide induce apoptosis of both proliferative and doxorubicin-induced-senescent colon and breast cancer cells. *Integrative Cancer Therapies*. 2021;30:1-20.
- 1137 Abdualmjid RJ, Sergi CM. Mitochondrial dysfunction and induction of apoptosis in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma cell lines by thymoquinone. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:14669.
- 1138 Thabrew MI, Mitry RR, Morsy MA, Hughes RD. Cytotoxic effects of a decoction of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra* on human hepatoma HepG2 cells. *Life Sci*. 2005;77:1319-30.
- 1139 Mbarek LA, Mouse HA, Elabbadi N, Bensalah M, Gamouh A, Aboufatima R, et al. Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40:839-47.
- 1140 Khader M, Bresgen N, Eckl PM. Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;127:319-24.
- 1141 Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, et al. Androgen receptor- and E2F-1-targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2007;67:7782-8.
- 1142 Shahraki S, Mohebbati R, Shafei MN, Mahmoudi M, Hosseini S, Parhizgar S, et al. Induction of apoptosis and growth-inhibition by thymoquinone in ACHN and GP-293 cell lines in comparable with Cis-Platinum. *Journal of Pharmacopuncture*. 2019;22:176-83.
- 1143 Chehi N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. Anti-inflammatory effects of the *Nigella Sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB*. 2009;11:373-81.
- 1144 Al-Sheddi ES, Farshori NN, Al-Oqail MM, Musarrat J, Al-Khedhairi AA, Siddiqui MA. Cytotoxicity of *Nigella Sativa* seed oil and extract against human lung cancer cell line. *Asian Pac. J. Cancer. Prev*. 2023;15:983-7.
- 1145 Kia ZA, Bizaki ST, Tapeh EA, Harijani SM, Katal N, Baziary RG. Recovering the angiogenic/angiostatic balance in NNK-induced lung carcinoma via 12 weeks of submaximal swimming and *Nigella sativa* nanocapsule. *Toxicology Reports*. 2022;9:1452-60.
- 1146 Ayeka PA. Potential of Mushroom Compounds as Immunomodulators in Cancer Immunotherapy: A Review. *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2018;2018:7271509.

- 1147 Park HJ. Current Uses of Mushrooms in Cancer Treatment and Their Anticancer Mechanisms. *Int. J Mol. Sci.* 2022;23(18).
- 1148 Dixon A, Elyaguov J, Choudhury M, Konno S. Anticancer effect of medicinal mushroom extract on renal cell carcinoma: Alternative therapeutic implication. *World J. Nephrol. Urol.* 2022;11:1-9.
- 1149 Liu MM, Liu T, Yeung S, Wang Z, Andresen B, Parsa C, et al. Inhibitory activity of medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* on colorectal cancer by attenuating inflammation. *Precis. Clin. Med.* 2021;4(4):231-45.
- 1150 Cao Y, Xu X, Liu S, Huang L, Gu J. *Ganoderma*: A Cancer Immunotherapy Review. *Front Pharmacol.* 2018;9:1217.
- 1151 Placido AI, roque F, Morgado M. The promising role of mushrooms as a therapeutic adjuvant of conventional cancer therapies. *Biologics.* 2022;2:58-68.
- 1152 Jin X, Ruiz Beguerie J, Size D, Chan GC. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment (Review). *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2016;4:CD007731.
- 1153 Zhong C, Li Y, Li W, Lian S, Li Y, Wu C, et al. *Ganoderma lucidum* extract promotes tumor cell pyroptosis and inhibits metastasis in breast cancer. *Food Chem Toxicol.* 2023;174:113654.
- 1154 Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *J Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(5):985-92.
- 1155 Wasser SP. Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. *Biomed J.* 2014;37(6):345-56.
- 1156 Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct. Target Ther.* 2021;6(1):128.
- 1157 Oka S, Tanaka S, Yoshida S, Hiyama T, Ueno Y, Ito M, et al. A water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima J Med Sci.* 2010;59(1):1-6.
- 1158 Chen X, Hu ZP, Yang XX, Huang M, Gao Y, Tang W, et al. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2006;6(3):499-508.
- 1159 Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol. Invest.* 2003;32(3):201-15.
- 1160 Jeitler M, Michalsen A, Frings D, HÄ1/4bner M, Fischer M, Koppold-Liebscher DA, et al. Significance of Medicinal Mushrooms in Integrative Oncology: A Narrative Review. *Front Pharmacol.* 2020;11:580656.
- 1161 Nowakowski P, Markiewicz-Å»ukowska R, Bielecka J, Mielcarek K, Grabia M, Socha K. Treasures from the forest: Evaluation of mushroom extracts as anti-cancer agents. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112106.
- 1162 Klupp NL, Chang D, Hawke F, Kiat H, Cao H, Grant SJ, et al. *Ganoderma lucidum* mushroom for the treatment of cardiovascular risk factors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(2):CD007259.
- 1163 Spano D, Marshall JC, Marino N, De MD, Romano A, Scoppettuolo MN, et al. Dipyridamole prevents triple-negative breast-cancer progression. *Clin. Exp Metastasis.* 2013;30(1):47-68.
- 1164 Gresele P, Momi S, Malvestiti M, Sebastiano M. Platelet-targeted pharmacologic treatments as anti-cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):331-55.
- 1165 Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol Sci.* 2008;84(6):189-98.
- 1166 Gao J, Zhou C, Zhong Y, Shi L, Luo X, Su H, et al. Dipyridamole interacts with the N-terminal domain of HSP90 and antagonizes the function of the chaperone in multiple cancer cell lines. *Biochem. Pharmacol.* 2023;207:115376.
- 1167 Budd GT, Herzog P, Bukowski RM. Phase I/II trial of dipyridamole, 5-fluorouracil, leukovorin, and mitoxantrone in metastatic breast cancer. *Invest New Drugs.* 1994;12(4):283-7.
- 1168 Kohnoe S, Maehara Y, Takahashi I, Emi Y, Baba H, Sugimachi K. Treatment of advanced gastric cancer with 5-fluorouracil and cisplatin in combination with dipyridamole. *Int. J Oncol.* 1998;13(6):1203-6.
- 1169 Raschko JW, Synold TW, Chow W, Coluzzi P, Hamasaki V, Leong LA, et al. A phase I study of carboplatin and etoposide administered in conjunction with dipyridamole, prochlorperazine and cyclosporine A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000;46(5):403-10.
- 1170 Fleming RA, Capizzi RL, Muss HB, Smith S, Fernandes DJ, Homesley H, et al. Phase I study of N-(phosphonacetyl)-L-aspartate with fluorouracil and with or without dipyridamole in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 1996;2(7):1107-14.
- 1171 Zasowska-Nowak A, Nowak PJ, Cialkowska-Rysz A. High-Dose Vitamin C in Advanced-Stage Cancer Patients. *Nutrients.* 2021;13(3).
- 1172 Cameron E, Pauling L. Ascorbic acid and the glycosaminoglycans. An orthomolecular approach to cancer and other diseases. *Oncology.* 1973;27(2):181-92.

- 1173 Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1976;73(10):3685-9.
- 1174 Creagan ET, Moertel C, O'Fallon JR, Schuitt AJ, Rubin J, Frytak S. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *New England Journal of Medicine*. 1979;301(13):687-90.
- 1175 Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(3):137-41.
- 1176 Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(7):533-7.
- 1177 Padayatty SJ, Levine M. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am. Coll. Nutr.* 2000;19(4):423-5.
- 1178 Leung PY, Miyashita K, Young M, Tsao CS. Cytotoxic effect of ascorbate and its derivatives on cultured malignant and nonmalignant cell lines. *Anticancer Res.* 1993;13(2):475-80.
- 1179 Makino Y, Sakagami H, Takeda M. Induction of cell death by ascorbic acid derivatives in human renal carcinoma and glioblastoma cell lines. *Anticancer Res.* 1999;19(4B):3125-32.
- 1180 Maramag C, Menon M, Balaji KC, Reddy PG, Laxmanan S. Effect of vitamin C on prostate cancer cells in vitro: effect on cell number, viability, and DNA synthesis. *Prostate*. 1997;32(3):188-95.
- 1181 Davis JL, Paris HL, Beals JW, Binns SE, Giordano GR, Scalzo RL, et al. Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C bioavailability and capacity to protect against ischemia- reperfusion injury. *Nutrition and Metabolic Insights*. 2016;9:25-30.
- 1182 Hickey S, Roberts HJ, Miller NJ. Pharmacokinetics of oral vitamin C. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*. 2008;17:169-77.
- 1183 Mikirova N, Levy T, Hunninghake R. The levels of ascorbic acid in blood and mononuclear blood cells after oral liposome-encapsulated and oral non-encapsulated vitamin C supplementation, taken without and with IV hydrocortisone. *J. Orthomol. Med.* 2019;34.
- 1184 Mikirova NA. Ascorbic Acid and Dehydroascorbic Acid Concentrations in Plasma and Peripheral Blood Mononuclear Cells after Oral Liposomal-Encapsulated or Intravenous Ascorbic Acid Delivery. *J. Orthomol. Med.* 2017;32:1-9.
- 1185 Lee B, Oh SW, Myung SK. Efficacy of Vitamin C Supplements in Prevention of Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Korean J Fam Med*. 2015;36(6):278-85.
- 1186 Benade L, Howard T, Burk D. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4,-triazole. *Oncology*. 1969;23(1):33-43.
- 1187 Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, Kavalier A, Rivera K, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 2015;350(6266):1391-6.
- 1188 Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, Casciari JJ, Hunninghake R, Gonzalez MJ, et al. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. *P. R. Health Sci J*. 2004;23(2):115- 8.
- 1189 Gonzalez MJ, Berdiel MJ, Cintron AV. High dose IV vitamin C and metastatic breast cancer: A case report. *J. Orthomol. Med.* 2017;32:1.
- 1190 Garcia KM, De Jesus C, Berdiel MJ, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ. Intravenous vitamin C and metabolic correction as adjuvant therapy for prostate cancer: a case report. *J. Cancer Prev. Curr. Res.* 2016;5:00164.
- 1191 Nielsen TK, Hojgaard M, Andersen JT, Jorgensen NR, Zerahn B, Kristensen B, et al. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: a single-arm phase II trial. *Transl. Androl Urol*. 2017;6(3):517-28.
- 1192 Wilson MK, Baguley BC, Wall C, Jameson MB, Findlay MP. Review of high-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent. *Asia Pac. J Clin. Oncol.* 2014;10(1):22-37.
- 1193 Carr AC, Cook J. Intravenous Vitamin C for Cancer Therapy - Identifying the Current Gaps in Our Knowledge. *Front Physiol*. 2018;9:1182.
- 1194 Jacobs C, Hutton B, Ng T, Shorr R, Clemons M. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. *Oncologist*. 2015;20(2):210-23.
- 1195 Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Meinychuk D, Kavan P, Agulnik J, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. *PloS ONE*. 2015;10(4):e0120228.

- 1196 Wang F, He MM, Xiao J, Zhang YQ, Yuan XL, Fang WJ, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study of High-Dose Vitamin C Plus FOLFOX ± Bevacizumab versus FOLFOX ± Bevacizumab in Unresectable Untreated Metastatic Colorectal Cancer (VITALITY Study). *Clin. Cancer Res.* 2022;28(19):4232-9.
- 1197 Stacpoole PW. Therapeutic Targeting of the Pyruvate Dehydrogenase Complex/Pyruvate Dehydrogenase Kinase (PDC/PDK) Axis in Cancer. *J Natl. Cancer Inst.* 2017;109(11).
- 1198 Abdel-Wahab AF, Mahmoud W, Al-Harizy RM. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy. *Pharmacol. Res.* 2019;150:104511.
- 1199 Albayrak G, Konac E, Dere UA, Emmez H. Targeting Cancer Cell Metabolism with Metformin, Dichloroacetate and Memantine in Glioblastoma (GBM). *Turk. Neurosurg.* 2021;31(2):233-7.
- 1200 Powell SF, Mazurczak M, Dib EG, Bleeker JS, Geeraerts LH, Tinguely M, et al. Phase II study of dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase, in combination with chemoradiotherapy for unresected, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2022;40(3):622-33.
- 1201 Strum SB, Adalsteinsson O, Black RR, Segal D, Peress NL, Waldenfels J. Case report: Sodium dichloroacetate (DCA) inhibition of the "Warburg Effect" in a human cancer patient: complete response in non-Hodgkin's lymphoma after disease progression with rituximab-CHOP. *J Bioenerg. Biomembr.* 2013;45(3):307-15.
- 1202 Khan A, Andrews D, Blackburn AC. Long-term stabilization of stage 4 colon cancer using sodium dichloroacetate therapy. *World J Clin. Cases.* 2016;4(10):336-43.
- 1203 Khan A, Andrews D, Shainhouse J, Blackburn AC. Long-term stabilization of metastatic melanoma with sodium dichloroacetate. *World J Clin. Oncol.* 2017;8(4):371-7.
- 1204 Brandsma D, Dorlo TP, Haanen JH, Beijnen JH, Boogerd W. Severe encephalopathy and polyneuropathy induced by dichloroacetate. *J Neurol.* 2010;257(12):2099-100.
- 1205 Sukhatme V, Bouche G, Meheus L, Sukhatme VP, Pantziarka P. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-nitroglycerin as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:568.
- 1206 Ko JC, Chen JC, Yen TC, Chen TY, Ma PF, Lin YC, et al. Nitroglycerin Enhances Cisplatin-Induced Cytotoxicity via AKT Inactivation and Thymidylate Synthase Downregulation in Human Lung Cancer Cells. *Pharmacology.* 2020;105(3-4):209-24.
- 1207 Yasuda H, Nakayama K, Watanabe M, Suzuki S, Fuji H, Okinaga S, et al. Nitroglycerin treatment may enhance chemosensitivity to docetaxel and carboplatin in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(22):6748-57.
- 1208 Siemens DR, Heaton JP, Adams MA, Kawakami J, Graham CH. Phase II study of nitric oxide donor for men with increasing prostate-specific antigen level after surgery or radiotherapy for prostate cancer. *Urology.* 2009;74(4):878-83.
- 1209 Fukumura D, Kashiwagi S, Jain RK. The role of nitric oxide in tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(7):521-34.
- 1210 Choudhary SK, Chaudhary M, Bagde S, Gadgil AR, Joshi V. Nitric oxide and cancer: a review. *World J Surg Oncol.* 2013;11:118.
- 1211 Burke AJ, Sullivan FJ, Giles FJ, Glynn SA. The yin and yang of nitric oxide in cancer progression. *Carcinogenesis.* 2013;34(3):503-12.
- 1212 Postovit LM, Adams MA, Lash GE, Heaton JP, Graham CH. Oxygen-mediated regulation of tumor cell invasiveness. Involvement of a nitric oxide signaling pathway. *J Biol Chem.* 2002;277(38):35730-7.
- 1213 Postovit LM, Adams MA, Lash GE, Heaton JP, Graham CH. Nitric oxide-mediated regulation of hypoxia-induced B16F10 melanoma metastasis. *Int J Cancer.* 2004;108(1):47-53.
- 1214 Siemens DR, Hu N, Sheikh AK, Chung E, Frederiksen LJ, Pross H, et al. Hypoxia increases tumor cell shedding of MHC class I chain-related molecule: role of nitric oxide. *Cancer Res.* 2008;68(12):4746-53.
- 1215 Seki T, Fang J, Maeda H. Enhanced delivery of macromolecular antitumor drugs to tumors by nitroglycerin application. *Cancer Sci.* 2009;100(12):2426-30.
- 1216 Nagai H, Yasuda H, Hatachi Y, Xue D, Sasaki T, Yamaya M, et al. Nitric oxide (NO) enhances pemetrexed cytotoxicity via NO-cGMP signaling in lung adenocarcinoma cells in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 2012;41(1):24-30.
- 1217 Yasuda H, Yamaya M, Nakayama K, Sasaki T, Ebihara S, Kanda A, et al. Randomized phase II trial comparing nitroglycerin plus vinorelbine and cisplatin with vinorelbine and cisplatin alone in previously untreated stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):688-94.
- 1218 Reinmuth N, Meyer A, Hartwigsen D, Schaeper C, Huebner G, Skock-Lober R, et al. Randomized, double-blind phase II study to compare nitroglycerin plus oral vinorelbine plus cisplatin with oral vinorelbine plus cisplatin alone in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2014;83(3):363-8.

- 1219 Han JY, Nam BH, Kim HY, Yoon SJ, Kim HT, Lee JS. A randomized phase II study of irinotecan plus cisplatin versus irinotecan plus capecitabine with or without isosorbide-5-mononitrate in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2925-30.
- 1220 Davidson A, Veillard AS, Tognela A, Chan MM, Hughes BG, Boyer M, et al. A phase III randomized trial of adding topical nitroglycerin to first-line chemotherapy for advanced nonsmall-cell lung cancer: the Australasian lung cancer trials group NITRO trial. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2280-6.
- 1221 Bayat Mokhtari R, Baluch N, Homayouni TS, Morgatskaya E, Kumar S, Kazemi P, et al. The role of Sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *J Cell Commun Signal.* 2018;12(1):91-101.
- 1222 Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer Lett.* 2008;269(2):291-304.
- 1223 Li Y, Zhang T. Targeting cancer stem cells with sulforaphane, a dietary component from broccoli and broccoli sprouts. *Future Oncol.* 2013;9(8):1097-103.
- 1224 Li Y, Zhang T, Korkaya H, Liu S, Lee HF, Newman B, et al. Sulforaphane, a dietary component of broccoli/broccoli sprouts, inhibits breast cancer stem cells. *Clin Cancer Res.* 2010;16(9):2580-90.
- 1225 Rodova M, Fu J, Watkins DN, Srivastava RK, Shankar S. Sonic hedgehog signaling inhibition provides opportunities for targeted therapy by sulforaphane in regulating pancreatic cancer stem cell self-renewal. *PLoS One.* 2012;7(9):e46083.
- 1226 Ge M, Zhang L, Cao L, Xie C, Li X, Li Y, et al. Sulforaphane inhibits gastric cancer stem cells via suppressing sonic hedgehog pathway. *Int J Food Sci Nutr.* 2019;70(5):570-8.
- 1227 Burnett JP, Lim G, Li Y, Shah RB, Lim R, Paholak HJ, et al. Sulforaphane enhances the anticancer activity of taxanes against triple negative breast cancer by killing cancer stem cells. *Cancer Lett.* 2017;394:52-64.
- 1228 Castro NP, Rangel MC, Merchant AS, MacKinnon G, Cuttitta F, Salomon DS, et al. Sulforaphane Suppresses the Growth of Triple-negative Breast Cancer Stem-like Cells In vitro and In vivo. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12(3):147-58.
- 1229 Srivastava RK, Tang SN, Zhu W, Meeker D, Shankar S. Sulforaphane synergizes with quercetin to inhibit self-renewal capacity of pancreatic cancer stem cells. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3(2):515-28.
- 1230 Chen H, Landen CN, Li Y, Alvarez RD, Tollefsbol TO. Epigallocatechin gallate and sulforaphane combination treatment induce apoptosis in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells through hTERT and Bcl-2 down-regulation. *Exp Cell Res.* 2013;319(5):697-706.
- 1231 Cipolla BG, Mandron E, Lefort JM, Coadou Y, Della Negra E, Corbel L, et al. Effect of Sulforaphane in Men with Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(8):712-9.
- 1232 Alumkal JJ, Slottke R, Schwartzman J, Cherala G, Munar M, Graff JN, et al. A phase II study of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts in men with recurrent prostate cancer. *Invest New Drugs.* 2015;33(2):480-9.
- 1233 Clarke JD, Hsu A, Riedl K, Bella D, Stevens JF, Ho E. Bioavailability and inter-conversion of sulforaphane and erucin in human subjects consuming broccoli sprouts or broccoli supplement in a cross-over study design. *Pharmacol. Res.* 2011;64:456-63.
- 1234 Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Taheri MM. The effects of Ginger on fasting blood sugar, hemoglobin A1C, Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1 and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 2015;14:131-40.
- 1235 Das AK. Anticancer Effect of AntiMalarial Artemisinin Compounds. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5(2):93-102.
- 1236 Li P, Yang S, Dou M, Chen Y, Zhang J, Zhao X. Synergic effects of artemisinin and resveratrol in cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(12):2065-75.
- 1237 Nandakumar DN, Nagaraj VA, Vathsala PG, Rangarajan P, Padmanaban G. Curcumin-artemisinin combination therapy for malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(5):1859-60.
- 1238 Gerhardt T, Jones R, Park J, Lu R, Chan HW, Fang Q, et al. Effects of antioxidants and pro-oxidants on cytotoxicity of dihydroartemisinin to Molt-4 human leukemia cells. *Anticancer Res.* 2015;35(4):1867-71.
- 1239 Kwok JC, Richardson DR. The iron metabolism of neoplastic cells: alterations that facilitate proliferation? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;42(1):65-78.
- 1240 Obrador-Hevia A, Fernández de Mattos S, Villalonga P, Rodríguez J. Molecular biology of mantle cell lymphoma: from profiling studies to new therapeutic strategies. *Blood Rev.* 2009;23(5):205-16.
- 1241 Yang ND, Tan SH, Ng S, Shi Y, Zhou J, Tan KS, et al. Artesunate induces cell death in human cancer cells via enhancing lysosomal function and lysosomal degradation of ferritin. *J Biol Chem.* 2014;289(48):33425-41.
- 1242 Strik H, Efferth T, Kaina B. Artesunate in glioblastoma therapy: Case reports and review of clinical studies. *Phytomedicine.* 2024;123:155274.

- 1243 von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, Storch-Hagenlocher B, Sertel S, Elsässer M, et al. Long-term add-on therapy (compassionate use) with oral artesunate in patients with metastatic breast cancer after participating in a phase I study (ARTIC M33/2). *Phytomedicine*. 2019;54:140-8.
- 1244 von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, Osburg J, Storch-Hagenlocher B, Sertel S, et al. Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(2):359-69.
- 1245 Deeken JF, Wang H, Hartley M, Cheema AK, Smaglo B, Hwang JJ, et al. A phase I study of intravenous artesunate in patients with advanced solid tumor malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(3):587-96.
- 1246 Berger TG, Dieckmann D, Efferth T, Schultz ES, Funk JO, Baur A, et al. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma--first experiences. *Oncol Rep*. 2005;14(6):1599-603.
- 1247 Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C, et al. A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. *EBioMedicine*. 2015;2(1):82-90.
- 1248 Abrams DI. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integr Cancer Ther*. 2022;21:15347354221081772.
- 1249 Abu-Amna M, Salti T, Khoury M, Cohen I, Bar-Sela G. Medical Cannabis in Oncology: a Valuable Unappreciated Remedy or an Undesirable Risk? *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(2):16.
- 1250 Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci*. 1995;56(23-24):2097-102.
- 1251 Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):Cd009464.
- 1252 Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782-97.
- 1253 Portenoy RK, Ganai-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo- controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13(5):438-49.
- 1254 Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*. 2017;11(3):119-33.
- 1255 Guggisberg J, Schumacher M, Gilmore G, Zylla DM. Cannabis as an Anticancer Agent: A Review of Clinical Data and Assessment of Case Reports. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(1):24-33.
- 1256 Likar R, Koestenberger M, Stultschnig M, Nahler G. Concomitant Treatment of Malignant Brain Tumours With CBD - A Case Series and Review of the Literature. *Anticancer Res*. 2019;39(10):5797-801.
- 1257 Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197-203.
- 1258 Twelves C, Sabel M, Checketts D, Miller S, Tayo B, Jove M, et al. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer*. 2021;124(8):1379-87.
- 1259 Lian X, Wang G, Zhou H, Zheng Z, Fu Y, Cai L. Anticancer Properties of Fenofibrate: A Repurposing Use. *J Cancer*. 2018;9(9):1527-37.
- 1260 Li T, Zhang Q, Zhang J, Yang G, Shao Z, Luo J, et al. Fenofibrate induces apoptosis of triple- negative breast cancer cells via activation of NF- κ B pathway. *BMC Cancer*. 2014;14:96.
- 1261 Jiao HL, Zhao BL. Cytotoxic effect of peroxisome proliferator fenofibrate on human HepG2 hepatoma cell line and relevant mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002;185(3):172-9.
- 1262 Binello E, Mormone E, Emdad L, Kothari H, Germano IM. Characterization of fenofibrate- mediated anti-proliferative pro-apoptotic effects on high-grade gliomas and anti-invasive effects on glioma stem cells. *J Neurooncol*. 2014;117(2):225-34.
- 1263 Han DF, Zhang JX, Wei WJ, Tao T, Hu Q, Wang YY, et al. Fenofibrate induces G0/G1 phase arrest by modulating the PPAR α /FoxO1/p27 kip pathway in human glioblastoma cells. *Tumour Biol*. 2015;36(5):3823-9.
- 1264 Zhao H, Zhu C, Qin C, Tao T, Li J, Cheng G, et al. Fenofibrate down-regulates the expressions of androgen receptor (AR) and AR target genes and induces oxidative stress in the prostate cancer cell line LNCaP. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;432(2):320-5.
- 1265 Chen W, Mook RA, Jr., Premont RT, Wang J. Niclosamide: Beyond an antihelminthic drug. *Cell Signal*. 2018;41:89-96.

- 1266 Figarola JL, Singhal J, Singhal S, Kusari J, Riggs A. Bioenergetic modulation with the mitochondria uncouplers SR4 and niclosamide prevents proliferation and growth of treatment-naïve and vemurafenib-resistant melanomas. *Oncotarget*. 2018;9(97):36945-65.
- 1267 Kumar R, Coronel L, Somalanka B, Raju A, Aning OA, An O, et al. Mitochondrial uncoupling reveals a novel therapeutic opportunity for p53-defective cancers. *Nat Commun*. 2018;9(1):3931.
- 1268 Wang J, Ren XR, Piao H, Zhao S, Osada T, Premont RT, et al. Niclosamide-induced Wnt signaling inhibition in colorectal cancer is mediated by autophagy. *Biochem J*. 2019;476(3):535-46.
- 1269 Park SY, Kim JY, Choi JH, Kim JH, Lee CJ, Singh P, et al. Inhibition of LEF1-Mediated DCLK1 by Niclosamide Attenuates Colorectal Cancer Stemness. *Clin Cancer Res*. 2019;25(4):1415-29.
- 1270 Li Y, Li PK, Roberts MJ, Arend RC, Samant RS, Buchsbaum DJ. Multi-targeted therapy of cancer by niclosamide: A new application for an old drug. *Cancer Lett*. 2014;349(1):8-14.
- 1271 Chen M, Wang J, Lu J, Bond MC, Ren XR, Lysterly HK, et al. The anti-helminthic niclosamide inhibits Wnt/Frizzled1 signaling. *Biochemistry*. 2009;48(43):10267-74.
- 1272 Deng Y, Wang Z, Zhang F, Qiao M, Yan Z, Wei Q, et al. A Blockade of IGF Signaling Sensitizes Human Ovarian Cancer Cells to the Anthelmintic Niclosamide-Induced Anti-Proliferative and Anticancer Activities. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):871-88.
- 1273 Yo YT, Lin YW, Wang YC, Balch C, Huang RL, Chan MW, et al. Growth inhibition of ovarian tumor-initiating cells by niclosamide. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(8):1703-12.
- 1274 Pu J, Guardia CM, Keren-Kaplan T, Bonifacino JS. Mechanisms and functions of lysosome positioning. *J Cell Sci*. 2016;129(23):4329-39.
- 1275 Circu ML, Dykes SS, Carroll J, Kelly K, Galiano F, Greer A, et al. A Novel High Content Imaging- Based Screen Identifies the Anti-Helminthic Niclosamide as an Inhibitor of Lysosome Anterograde Trafficking and Prostate Cancer Cell Invasion. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146931.
- 1276 Beljanski M, Crochet S. The selective anticancer agents PB-100 and BG-8 are active against human melanoma cells, but do not affect non malignant fibroblasts. *Int J Oncol*. 1996;8(6):1143- 8.
- 1277 Beljanski M, Crochet S. The selective anticancer agent pb-100 inhibits interleukin-6 induced enhancement of glioblastoma cell-proliferation in-vitro. *Int J Oncol*. 1994;5(4):873-9.
- 1278 Chang C, Zhao W, Xie B, Deng Y, Han T, Cui Y, et al. Pao Pereira Extract Suppresses Castration-Resistant Prostate Cancer Cell Growth, Survival, and Invasion Through Inhibition of NF κ B Signaling. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(3):249-58.
- 1279 Chen P, Dong R, Chen Q. Extracts of the Medicinal Plants Pao Pereira and Rauwolfia vomitoria Inhibit Ovarian Cancer Stem Cells In Vitro. *Integr Cancer Ther*. 2022;21:15347354221123019.
- 1280 Dong R, Chen P, Chen Q. Extract of the Medicinal Plant Pao Pereira Inhibits Pancreatic Cancer Stem-Like Cell In Vitro and In Vivo. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(4):1204-15.
- 1281 Bemis DL, Capodice JL, Desai M, Katz AE, Buttyan R. beta-carboline alkaloid-enriched extract from the amazonian rain forest tree pao pereira suppresses prostate cancer cells. *J Soc Integr Oncol*. 2009;7(2):59-65.
- 1282 Yu J, Chen Q. The plant extract of Pao pereira potentiates carboplatin effects against ovarian cancer. *Pharm Biol*. 2014;52(1):36-43.
- 1283 Yu J, Drisko J, Chen Q. Inhibition of pancreatic cancer and potentiation of gemcitabine effects by the extract of Pao Pereira. *Oncol Rep*. 2013;30(1):149-56.
- 1284 Fan M, Zhang X, Song H, Zhang Y. Dandelion (*Taraxacum* Genus): A Review of Chemical Constituents and Pharmacological Effects. *Molecules*. 2023;28(13).
- 1285 Li Y, Deng Y, Zhang X, Fu H, Han X, Guo W, et al. Dandelion Seed Extract Affects Tumor Progression and Enhances the Sensitivity of Cisplatin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Front Pharmacol*. 2022;13:897465.
- 1286 Ovadje P, Ammar S, Guerro JA, Arnason JT, Pandey S. Dandelion root extract affects colorectal cancer proliferation and survival through the activation of multiple death signalling pathways. *Oncotarget*. 2016;45:73080-100.
- 1287 Zhu H, Zhao H, Zhang L, Xu J, Zhu C, Zhao H. Dandelion root extract suppressed gastric cancer cells proliferation and migration through targeting lncRNA-CCAT1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;93:1010-7.
- 1288 Deng XX, Jiao YN, Hao HF, Xue D, Bai CC, Han SY. *Taraxacum mongolicum* extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10 / STAT3 / PD-L1 signaling pathways. *J Ethnopharmacol*. 2021;274:113978.
- 1289 Wang S, Hao HF, Fu JL, Guo ZW, Guo Y, Yuan Y, et al. Dandelion extract inhibits triple-negative breast cancer cell proliferation by interfering with glycerophospholipids and unsaturated fatty acids metabolism. *Front. Pharmacol*. 2022;13:942996.
- 1290 Lin CJ, Chen JT, Yeh LJ, Yang RC, Huang SM, Chen TW. Characteristics of the Cytotoxicity of *Taraxacum mongolicum* and *Taraxacum formosanum* in Human Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).

- 1291 Ilango S, Sahoo DK, Paital B, Kathirvel K, Gabriel JI, Subramaniam K, et al. A Review on *Annona muricata* and Its Anticancer Activity. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18).
- 1292 Foster K, Younger N, Aiken W, Brady-West D, Delgoda R. Reliance on medicinal plant therapy among cancer patients in Jamaica. *Cancer Causes Control*. 2017;28(11):1349-56.
- 1293 Clement YN, Mahase V, Jagroop A, Kissoon K, Maharaj A, Mathura P, et al. Herbal remedies and functional foods used by cancer patients attending specialty oncology clinics in Trinidad. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):399.
- 1294 Qazi AK, Siddiqui JA, Jahan R, Chaudhary S, Walker LA, Sayed Z, et al. Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis*. 2018;39(4):522-33.
- 1295 Prasad SK, Pradeep S, Shimavallu C, Kollur SP, Syed A, Marraiki N, et al. Evaluation of *Annona muricata* Acetogenins as Potential Anti-SARS-CoV-2 Agents Through Computational Approaches. *Front Chem*. 2020;8:624716.
- 1296 Antony P, Vijayan R. Acetogenins from *Annona muricata* as potential inhibitors of antiapoptotic proteins: a molecular modeling study. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1399-410.
- 1297 Zorofchian Moghadamtousi S, Rouhollahi E, Karimian H, Fadaeinasab M, Firoozinia M, Ameen Abdulla M, et al. The chemopotential effect of *Annona muricata* leaves against azoxymethane- induced colonic aberrant crypt foci in rats and the apoptotic effect of Acetogenin Annomuricin E in HT-29 cells: a bioassay-guided approach. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122288.
- 1298 Torres MP, Rachagani S, Purohit V, Pandey P, Joshi S, Moore ED, et al. Graviola: a novel promising natural-derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo through altering cell metabolism. *Cancer Lett*. 2012;323(1):29-40.
- 1299 Macha MA, Krishn SR, Jahan R, Banerjee K, Batra SK, Jain M. Emerging potential of natural products for targeting mucins for therapy against inflammation and cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(3):277-88.
- 1300 Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, et al. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain*. 2002;125(Pt 4):801-11.
- 1301 Caparros-Lefebvre D, Elbaz A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet*. 1999;354(9175):281-6.
- 1302 Escobar-Khondiker M, Höllerhage M, Muriel MP, Champy P, Bach A, Depienne C, et al. Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons. *J Neurosci*. 2007;27(29):7827-37.
- 1303 Indrawati L, Ascobat P, Bela B, Abdullah M, Surono IS. The effect of an *Annona muricata* leaf extract on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(4):606-12.
- 1304 Surono IS, Lienggonegoro LA, Indrawati L, Wibowo H. Inflammatory Response of *Annona Muricata* Linn Leaves Extract in Colorectal Cancer Patients. *Journal of Global Pharma Technology*. 2017;7:150-7.
- 1305 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1567-77.
- 1306 Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *Jama*. 2007;297(21):2351-9.
- 1307 Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;300(7):795-804.
- 1308 Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1578- 88.
- 1309 Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *Jama*. 2009;302(19):2119-26.
- 1310 Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2011;306(14):1549-56.
- 1311 Dhyan P, Quispe C, Sharma E, Bahukhandi A, Sati P, Attri DC, et al. Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell International*. 2022;22(1).
- 1312 Kumar A, Sharma PR, Mondhe DM. Potential anticancer role of colchicine-based derivatives: an overview. *Anticancer Drugs*. 2017;28(3):250-62.
- 1313 Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):659-63.

- 1314 Marzo-Mas A, Conesa-Milián L, Noppen S, Liekens S, Falomir E, Murga J, et al. N-alpha- Aminoacyl Colchicines as Promising Anticancer Agents. *Med Chem.* 2021;17(1):21-32.
- 1315 Cheng Z, Lu X, Feng B. A review of research progress of antitumor drugs based on tubulin targets. *Translational Cancer Research.* 2020;9(6):4020-7.
- 1316 Jordan MA. Mechanism of Action of Antitumor Drugs that Interact with Microtubules and Tubulin. *Curr. Med. Chem- Anti-Cancer Agents.* 2002;2:1-17.
- 1317 Karahalil B, Yardim-Akaydin S, Baytas SN. An overview of microtubule targeting agents for cancer therapy. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2019;70(3):160-72.
- 1318 Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2015;45(3):341-50.
- 1319 Charpentier MS, Whipple RA, Vitolo MI, Boggs AE, Slovic J, Thompson KN, et al. Curcumin targets breast cancer stem-like cells with microtentacles that persist in mammospheres and promote reattachment. *Cancer Res.* 2014;74(4):1250-60.
- 1320 Ganguly A, Yang H, Zhang H, Cabral F, Patel KD. Microtubule Dynamics Control Tail Retraction in Migrating Vascular Endothelial Cells. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2013;12(12):2837-46.
- 1321 Chen X-m, Liu J, Wang T, Shang J. Colchicine-induced apoptosis in human normal liver L-02 cells by mitochondrial mediated pathways. *Toxicology in Vitro.* 2012;26:649-55.
- 1322 Acuna-Castroviejo D. Melatonin, clock genes and mitochondria in sepsis. *Cellular & Molecular Life Sciences.* 2017;74(21):3965-87.
- 1323 Huang Z, Xu Y, Peng W. Colchicine induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells via the AKT and c-Jun N-terminal kinase signaling pathways. *Molecular Medicine Reports.* 2015;12(4):5939-44.
- 1324 Zhang T, Chen W, Jiang X, Liu L, Wei K, Du H, et al. Anticancer effects and underlying mechanism of Colchicine on human gastric cancer cell lines in vitro and in vivo. *Bioscience Reports.* 2019;39.
- 1325 Singh B, Kumar A, Joshi P, Guru S, Kumar S, Wani Z, et al. Colchicine derivatives with potent anticancer activity and reduced P-glycoprotein induction liability. *Org Biomol Chem.* 2015;13(20):5674-89.
- 1326 Abouaitah K, Hassan HA, Swiderska-Sroda A, Gohar L, Shaker OG, Wojnarowicz J, et al. Targeted Nano-Drug Delivery of Colchicine against Colon Cancer Cells by Means of Mesoporous Silica Nanoparticles. *Cancers.* 2020;12(1):144.
- 1327 Bakar-Ateş F, Özmen N, Kaya-Sezginer E, Kurt E. Effects of colchicine on cell cycle arrest and MMP-2 mRNA expression in MCF-7 breast adenocarcinoma cells. 2018(75):239-44.
- 1328 Larocque K, Ovadje P, Djurdjevic S, Mehdi M, Green J, Pandey S. Novel Analogue of Colchicine Induces Selective Pro-Death Autophagy and Necrosis in Human Cancer Cells. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e87064.
- 1329 Lin Z-Y, Kuo C-H, Wu D-C, Chuang W-L. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2016;32(2):68-73.
- 1330 Kuo M-C, Chang S-J, Hsieh M-C. Colchicine Significantly Reduces Incident Cancer in Gout Male Patients. *Medicine.* 2015;94(50).
- 1331 Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(5):407-14.
- 1332 Vatansever G, Karadeniz C, Kendirli T. An Insidious Danger in Children With Familial Mediterranean Fever: Colchicine Intoxication. *Pediatr Emerg Care.* 2015;31(9):652-3.
- 1333 Cassileth B. Essiac. *Oncology (Williston Park).* 2011;25(11):1098-9.
- 1334 Tamayo C, Richardson MA, Diamond S, Skoda I. The chemistry and biological activity of herbs used in Flor-Essence herbal tonic and Essiac. *Phytother Res.* 2000;14(1):1-14.
- 1335 Ulbricht C, Weissner W, Hashmi S, Rae Abrams T, Dacey C, Giese N, et al. Essiac: systematic review by the natural standard research collaboration. *J Soc Integr Oncol.* 2009;7(2):73-80.
- 1336 Boon H, Stewart M, Kennard MA, Gray R, Sawka C, Brown JB, et al. Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2515-21.
- 1337 Seely D, Kennedy DA, Myers SP, Cheras PA, Lin D, Li R, et al. In vitro analysis of the herbal compound Essiac. *Anticancer Res.* 2007;27(6b):3875-82.
- 1338 Leonard SS, Keil D, Mehlman T, Proper S, Shi X, Harris GK. Essiac tea: scavenging of reactive oxygen species and effects on DNA damage. *J Ethnopharmacol.* 2006;103(2):288-96.
- 1339 Tai J, Cheung S, Wong S, Lowe C. In vitro comparison of Essiac and Flor-Essence on human tumor cell lines. *Oncol Rep.* 2004;11(2):471-6.
- 1340 Kulp KS, Montgomery JL, Nelson DO, Cutter B, Latham ER, Shattuck DL, et al. Essiac and Flor-Essence herbal tonics stimulate the in vitro growth of human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):249-59.

- 1341 Eberding A, Madera C, Xie S, Wood CA, Brown PN, Guns ES. Evaluation of the antiproliferative effects of Essiac on in vitro and in vivo models of prostate cancer compared to paclitaxel. *Nutr Cancer*. 2007;58(2):188-96.
- 1342 Ottenweller J, Putt K, Blumenthal EJ, Dhawale S, Dhawale SW. Inhibition of prostate cancer-cell proliferation by Essiac. *J Altern Complement Med*. 2004;10(4):687-91.
- 1343 Zick SM, Sen A, Feng Y, Green J, Olatunde S, Boon H. Trial of Essiac to ascertain its effect in women with breast cancer (TEA-BC). *J Altern Complement Med*. 2006;12(10):971-80.
- 1344 Kaegi E. Unconventional therapies for cancer: 1. Essiac. The Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. *Cmaj*. 1998;158(7):897-902.
- 1345 Pdq Integrative A, Complementary Therapies Editorial B. Essiac/Flor Essence (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
- 1346 Bennett LM, Montgomery JL, Steinberg SM, Kulp KS. Flor-Essence herbal tonic does not inhibit mammary tumor development in Sprague Dawley rats. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;88(1):87- 93.
- 1347 Ernst E. Shark cartilage for cancer? *Lancet*. 1998;351(9098):298.
- 1348 Ostrander GK, Cheng KC, Wolf JC, Wolfe MJ. Shark cartilage, cancer and the growing threat of pseudoscience. *Cancer Res*. 2004;64(23):8485-91.
- 1349 González RP, Leyva A, Moraes MO. Shark cartilage as source of antiangiogenic compounds: from basic to clinical research. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(10):1097-101.
- 1350 Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, Granick JL, Richardson D. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3649-55.
- 1351 Loprinzi CL, Levitt R, Barton DL, Sloan JA, Atherton PJ, Smith DJ, et al. Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer: a North Central Cancer Treatment Group trial. *Cancer*. 2005;104(1):176-82.
- 1352 Jaszczak-Wilke E, Polkowska Ż, Koprowski M, Owsianik K, Mitchell AE, Bałczewski P. Amygdalin: Toxicity, Anticancer Activity and Analytical Procedures for Its Determination in Plant Seeds. *Molecules*. 2021;26(8).
- 1353 Shi J, Chen Q, Xu M, Xia Q, Zheng T, Teng J, et al. Recent updates and future perspectives about amygdalin as a potential anticancer agent: A review. *Cancer Med*. 2019;8(6):3004-11.
- 1354 Song Z, Xu X. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. *J Cancer Res Ther*. 2014;10 Suppl 1:3-7.
- 1355 Chang HK, Shin MS, Yang HY, Lee JW, Kim YS, Lee MH, et al. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(8):1597-602.
- 1356 Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. *Support Care Cancer*. 2007;15(6):583-95.
- 1357 Chen Y, Ma J, Wang F, Hu J, Cui A, Wei C, et al. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(1):43-51.
- 1358 Stock CC, Martin DS, Sugiura K, Fugmann RA, Mountain IM, Stockert E, et al. Antitumor tests of amygdalin in spontaneous animal tumor systems. *J Surg Oncol*. 1978;10(2):89-123.
- 1359 Dorr RT, Paxinos J. The current status of laetrile. *Ann Intern Med*. 1978;89(3):389-97.
- 1360 Ellison NM, Byar DP, Newell GR. Special report on Laetrile: the NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis. *N Engl J Med*. 1978;299(10):549-52.
- 1361 Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, Kvols LK, Sarna G, Koch R, et al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N Engl J Med*. 1982;306(4):201-6.
- 1362 Milazzo S, Horneber M. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):Cd005476.
- 1363 Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J*. 2003;79(938):672-80.
- 1364 Rao W, Deng ZS, Liu J. A review of hyperthermia combined with radiotherapy/chemotherapy on malignant tumors. *Crit Rev Biomed Eng*. 2010;38(1):101-16.
- 1365 Baronzio G, Parmar G, Ballerini M, Szasz A, Baronzio M. A Brief Overview of Hyperthermia in Cancer Treatment. *Integrative Oncology*. 2014;3:115.
- 1366 Warren SL. Preliminary study of the effects of artificial fever upon hopeless tumor cases. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1935;33:75-87.

- 1367 Fiorentini G, Sarti D, Gadaleta CD, Ballerini M, Fiorentini C, Garfagno T, et al. A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019. *Integr Cancer Ther.* 2020;19:1534735420932648.
- 1368 Hu Y, Li Z, Mi DH, Cao N, Zu SW, Wen ZZ, et al. Chemoradiation combined with regional hyperthermia for advanced oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):155-64.
- 1369 Huilgol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):492-6.
- 1370 Lukácsi S, Munkácsy G, Gyórfy B. Harnessing Hyperthermia: Molecular, Cellular, and Immunological Insights for Enhanced Anticancer Therapies. *Integr Cancer Ther.* 2024;23:15347354241242094.
- 1371 Datta NR, Ordóñez SG, Gaip US, Paulides MM, Crezee H, Gellermann J, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):742-53.
- 1372 Horsman MR, Overgaard J. Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(6):418-26.
- 1373 Li Z, Deng J, Sun J, Ma Y. Hyperthermia Targeting the Tumor Microenvironment Facilitates Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol.* 2020;11:595207.
- 1374 Liebl CM, Kutschan S, Dörfler J, Käsmann L, Hübner J. Systematic review about complementary medical hyperthermia in oncology. *Clin Exp Med.* 2022;22(4):519-65.
- 1375 Yea JW, Park JW, Oh SA, Park J. Chemoradiotherapy with hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta- analysis. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):1333-40.
- 1376 Shimp WS. Chemotherapy and the sweat lodge. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1795-7.
- 1377 Laukkanen JA, Mäkelä TH, Khan H, Laukkanen T, Kauhanen J, Kunutsor SK. Finnish sauna bathing does not increase or decrease the risk of cancer in men: A prospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2019;121:184-91.
- 1378 Mourgues C, Gerbaud L, Leger S, Auclair C, Peyrol F, Blanquet M, et al. Positive and cost-effectiveness effect of spa therapy on the resumption of occupational and non-occupational activities in women in breast cancer remission: a French multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2014;18(5):505-11.
- 1379 Kaur P, Aliru ML, Chadha AS, Asea A, Krishnan S. Hyperthermia using nanoparticles--Promises and pitfalls. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(1):76-88.
- 1380 Thirumurugan S, Ramanathan S, Muthiah KS, Lin YC, Hsiao M, Dhawan U, et al. Inorganic nanoparticles for photothermal treatment of cancer. *J Mater Chem B.* 2024;12(15):3569-93.
- 1381 Pietrangeli P, Mondovi B. On the biochemical basis of tumor damage by hyperthermia. In: Baronzio G, Hager ED, eds. *Hyperthermia in Cancer Treatment: a primer*: LandesBioScience; 2006.
- 1382 Ahmed K, Tabuchi Y, Kondo T. Hyperthermia: an effective strategy to induce apoptosis in cancer cells. *Apoptosis.* 2015;20(11):1411-9.
- 1383 Muthana M, Multhoff G, Pockley AG. Tumour infiltrating host cells and their significance for hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(3):247-55.
- 1384 van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(3):230-40.
- 1385 Lyikesici MS, Slocum AK, Winters N, Kalamian M, Seyfried TN. Metabolically Supported Chemotherapy for Managing End-Stage Breast Cancer: A Complete and Durable Response. *Cureus.* 2021;13(4):e14686.
- 1386 Laukkanen T, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA. Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA Intern. Med.* 2015;175:542-8.
- 1387 Kinzel A, Ambroggi M, Varshaver M, Kirson ED. Tumor Treating Fields for Glioblastoma Treatment: Patient Satisfaction and Compliance With the Second-Generation Optune(®) System. *Clin. Med Insights Oncol.* 2019;13:1179554918825449.
- 1388 Moser JC, Salvador E, Deniz K, Swanson K, Tuszyński J, Carlson KW, et al. The Mechanisms of Action of Tumor Treating Fields. *Cancer Res.* 2022;82(20):3650-8.
- 1389 Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2306-16.
- 1390 Kim CY, Paek SH, Nam DH, Chang JH, Hong YK, Kim JH, et al. Tumor treating fields plus temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a sub-group analysis of Korean patients in the EF-14 phase 3 trial. *J Neurooncol.* 2020;146(3):399-406.
- 1391 Ghiaseddin AP, Shin D, Melnick K, Tran DD. Tumor Treating Fields in the Management of Patients with Malignant Gliomas. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2020;21(9):76.

- 1392 Yanovsky RL, Bartenstein DW, Rogers GS, Isakoff SJ, Chen ST. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2019;35(5):295- 303.
- 1393 Dos Santos AF, de Almeida DR, Terra LF, Baptista M, Labriola L. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:25.
- 1394 Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. Melatonin in mitochondria: Mitigating clear and present dangers. *Physiology.* 2020;35:86-95.
- 1395 Zimmerman S, Reiter RJ. Melatonin and the optics of the human body. *Melatonin Res.* 2019;2:138-60.
- 1396 Moore CM, Nathan TR, Lees WR, Mosse CA, Freeman A, Emberton M, et al. Photodynamic therapy using meso tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer. *Lasers Surg. Med.* 2006;38(5):356-63.
- 1397 Dos Santos AF, Terra LF, Wailemann RA, Oliveira TC, Gomes VM, Mineiro MF, et al. Methylene blue photodynamic therapy induces selective and massive cell death in human breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2017;17(1):194.
- 1398 Kostron H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. In: Gomer CJ, ed. *Photodynamic Therapy. Methods and Protocols*: Humana Press; 2010:261-80.
- 1399 Windahl T, Andersson SO, Lofgren L. Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet.* 1990;336(8723):1139.
- 1400 Bredell MG, Besic E, Maake C, Walt H. The application and challenges of clinical PD-PDT in the head and neck region: a short review. *J Photochem. Photobiol. B.* 2010;101(3):185-90.
- 1401 Moen I, Stuhr LE. Hyperbaric oxygen therapy and cancer--a review. *Target Oncol.* 2012;7(4):233- 42.
- 1402 Raa A, Stansberg C, Steen VM, Bjerkvig R, Reed RK, Stuhr LE. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis and loss of glands and blood vessels in DMBA-induced rat mammary tumors. *BMC Cancer.* 2007;7:23.
- 1403 Stuhr LE, Raa A, Oyan AM, Kalland KH, Sakariassen PO, Petersen K, et al. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats. *J Neurooncol.* 2007;85(2):191-202.
- 1404 Gore A, Muralidhar M, Espey MG, Degenhardt K, Mantell LL. Hyperoxia sensing: from molecular mechanisms to significance in disease. *J Immunotoxicol.* 2010;7(4):239-54.
- 1405 Moen I, Oyan AM, Kalland KH, Tronstad KJ, Akslen LA, Chekenya M, et al. Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model. *PloS ONE.* 2009;4(7):e6381.
- 1406 Poff AM, Ari C, Seyfried TN, D'Agostino DP. The ketogenic diet and hyperbaric oxygen therapy prolong survival in mice with systemic metastatic cancer. *PloS ONE.* 2013;8(6):e65522.
- 1407 Yuen CM, Tsai HP, Tseng TT, Tseng YL, Lieu AS, Kwan AL, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy through Inhibiting Stemness in Glioblastoma. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(10):8309-20.
- 1408 Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;4(4):CD005007.
- 1409 Cazzaniga ME, Cordani N, Capici S, Cogliati V, Riva F, Cerrito MG. Metronomic Chemotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(9).
- 1410 Wichmann V, Eigeliene N, Saarenheimo J, Jekunen A. Recent clinical evidence on metronomic dosing in controlled clinical trials: a systematic literature review. *Acta Oncol.* 2020;59(7):775-85.
- 1411 Liu Y, Gu F, Liang J, Dai X, Wan C, Hong X, et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *PloS ONE.* 2017;12(3):e0173693.
- 1412 DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
- 1413 Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
- 1414 Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey JL, Fleury-Souverain S. Analysis of anticancer drugs: a review. *Talanta.* 2011;85(5):2265-89.
- 1415 Jones R. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine.* 2015;44:25-9.
- 1416 Fernando J, Jones R. The Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery.* 2015;33:131-5.
- 1417 McDivitt RW, Stone KR, Craig RB, Palmer JO, Meyer JS, Bauer WC. A proposed classification of breast cancer based on kinetic information: derived from a comparison of risk factors in 168 primary operable breast cancers. *Cancer.* 1986;57(2):269-76.
- 1418 Savage P. Chemotherapy curable malignancies and cancer stem cells: a biological review and hypothesis. *BMC Cancer.* 2016;16(1):906.
- 1419 Savage P, Stebbing J, Bower M, Crook T. Why does cytotoxic chemotherapy cure only some cancers? *Nat Clin Pract Oncol.* 2009;6(1):43-52.

- 1420 Goldberg GS, Airley R. Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2020.
- 1421 Arai T, Kuroishi T, Saito Y, Kurita Y, Naruke T, Kaneko M. Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest films and clinical follow-up study. Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Jpn J Clin Oncol*. 1994;24(4):199-204.
- 1422 Harris K, Khachaturova I, Azab B, Maniatis T, Murukutla S, Chalhoub M, et al. Small cell lung cancer doubling time and its effect on clinical presentation: a concise review. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:199-203.
- 1423 Wang JC, Sone S, Feng L, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y, et al. Rapidly growing small peripheral lung cancers detected by screening CT: correlation between radiological appearance and pathological features. *Br J Radiol*. 2000;73(873):930-7.
- 1424 Dahan M, Hequet D, Bonneau C, Paoletti X, Rouzier R. Has tumor doubling time in breast cancer changed over the past 80 years? A systematic review. *Cancer Med*. 2021;10(15):5203-17.
- 1425 Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in Oral Mucositis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):Ze05- ze11.
- 1426 Nagi R, Patil DJ, Rakesh N, Jain S, Sahu S. Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2018;8(3):245-54.
- 1427 Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(3):40-7.
- 1428 Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):751-61.
- 1429 Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):171-7.
- 1430 Alkhouli M, Laffouf M, Alhaddad M. Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2021;44(1):49-62.
- 1431 Ahmadi A. Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Chin J Integr Med*. 2012;18(8):635-40.
- 1432 Elhaddad MA, El-Negoumy E, Taalab MR, Ibrahim RS, Elsaka RO. The effect of topical chamomile in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2022;28(1):164-72.
- 1433 Maleki M, Mardani A, Manouchehri M, Ashghali Farahani M, Vaismoradi M, Glarcher M. Effect of Chamomile on the Complications of Cancer: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther*. 2023;22:15347354231164600.
- 1434 Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, et al. The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: An Investigational Study. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(3):201-10.
- 1435 Francis M, Williams S. Effectiveness of Indian Turmeric Powder with Honey as Complementary Therapy on Oral Mucositis : A Nursing Perspective among Cancer Patients in Mysore. *Nurs J India*. 2014;105(6):258-60.
- 1436 Steinmann D, Babadağ Savaş B, Felber S, Joy S, Mertens I, Cramer H, et al. Nursing Procedures for the Prevention and Treatment of Mucositis Induced by Cancer Therapies: Clinical Practice Guideline Based on an Interdisciplinary Consensus Process and a Systematic Literature Search. *Integr Cancer Ther*. 2021;20:1534735420940412.
- 1437 Schönknecht K, Surdacka A, Rudenko L. Effectiveness of composed herbal extract in the treatment of gingivitis and oral and pharyngeal mucosa - Review of studies. *Wiad Lek*. 2021;74(7):1737-49.
- 1438 Eita AAB. Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.): An overview about its pharmacology and medicinal uses with an emphasis on oral diseases. *J Oral Biosci*. 2022;64(1):71-6.
- 1439 Mutluay Yayla E, Izgu N, Ozdemir L, Aslan Erdem S, Kartal M. Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Complement Ther Med*. 2016;27:58-64.
- 1440 Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D, et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;39(9):1761-9.
- 1441 Borges DO, Freitas K, Minicucci EM, Popim RC. Benefits of ginger in the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(2):e20180903.
- 1442 Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D, et al. Ginger-Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(1):141-6.

- 1443 Saneei Totmaj A, Emamat H, Jarrahi F, Zarrati M. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2019;33(8):1957-65.
- 1444 Kim SD, Kwag EB, Yang MX, Yoo HS. Efficacy and Safety of Ginger on the Side Effects of Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).
- 1445 Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effect of Ginger and Chamomile on Nausea and Vomiting Caused by Chemotherapy in Iranian Women with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4125-9.
- 1446 Molassiotis A, Zhao IY, Crichton M, Olver I, Fleury M, Giusti R, et al. Effects of food-based interventions in the management of chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2023;31(7):413.
- 1447 Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2095-103.
- 1448 Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(5):431-43.
- 1449 Arring NM, Millstine D, Marks LA, Nail LM. Ginseng as a Treatment for Fatigue: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2018;24(7):624-33.
- 1450 Sadeghian M, Rahmani S, Zendehtdel M, Hosseini SA, Zare Javid A. Ginseng and Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutr Cancer*. 2021;73(8):1270-81.
- 1451 Valdés-González JA, Sánchez M, Moratilla-Rivera I, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Immunomodulatory, Anti-Inflammatory, and Anti-Cancer Properties of Ginseng: A Pharmacological Update. *Molecules*. 2023;28(9).
- 1452 Wang CZ, Anderson S, Du W, He TC, Yuan CS. Red ginseng and cancer treatment. *Chin J Nat Med*. 2016;14(1):7-16.
- 1453 Remenapp A, Coyle K, Orange T, Lynch T, Hooper D, Hooper S, et al. Efficacy of *Withania somnifera* supplementation on adult's cognition and mood. *J Ayurveda Integr Med*. 2022;13(2):100510.
- 1454 Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on Stress and the Stress- Related Neuropsychiatric Disorders Anxiety, Depression, and Insomnia. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(9):1468-95.
- 1455 Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res*. 2004;24(1):303-9.
- 1456 Schnell-Inderst P, Steigenberger C, Mertz M, Otto I, Flatscher-Thöni M, Siebert U. Additional treatment with mistletoe extracts for patients with breast cancer compared to conventional cancer therapy alone - efficacy and safety, costs and cost-effectiveness, patients and social aspects, and ethical assessment. *Ger Med Sci*. 2022;20:Doc10.
- 1457 Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2019;65:153099.