

NEWS LETTER

No.11 Mar. 1997

Japanese Society For Cancer Prevention 日本がん予防研究会

Helicobacter pylori除菌による 胃癌発生の予防に関する研究 ——プロトコルの紹介——

齊藤 大三

(国立がんセンター中央病院臨床検査部細菌免疫検査室室長)

垣添 忠生

(国立がんセンター中央病院院長)

はじめに

Helicobacter pylori (H.pylori) は、1983年、WarrenおよびMarshall¹⁾により、胃炎患者の胃前庭部粘膜から分離・培養された。その後、H.pylori感染は良悪性を問わずほとんどの胃疾患と関連するものと考えられるようになり、現在は“関連性を云々する時代”から“メカニズムの探求、因果関係を立証する時代”に入ってきている。

胃悪性疾患には、胃癌および胃悪性リンパ腫がある。胃悪性リンパ腫においてはH.pylori感染が悪性リンパ腫の発生にどう関わるか、そのメカニズムが不明ながらも、H.pylori除菌が実際の臨床場における治療方法の一つとして位置づけられつつある。しかし、胃癌においては、その前癌状態も含めて胃発癌に対するH.pyloriの関与を示唆する報告は多いものの、実際にH.pylori感染と胃癌発生の直接的証明はなされていない。ここでは“胃癌発生とH.pylori感染との関連性”を示唆する研究成績にまず触れ、次いで両者の因果関係を立証するために私達が組織した介入研究の概要を紹介する。

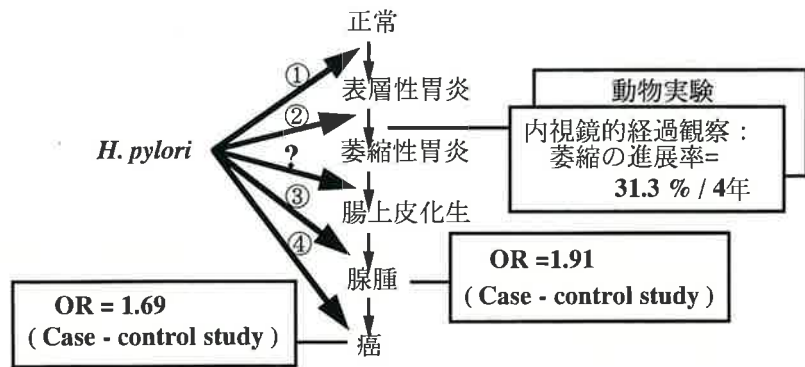


図 1 胃癌（分化型）の発生過程におけるH.pyloriの関与
(①,②: 実験的、臨床研究から立証されている)
(③,④: 疫学的研究成果が根拠)



齊藤大三先生

I. 胃癌とH.pylori感染との関連 (図1)

1. 胃前癌状態との関連

H.pylori感染が胃炎の成因であることが立証されたこともあり、胃癌の前癌状態と考えられている胃粘膜萎縮、腸上皮化生およびdysplasiaとH.pylori感染の関連について早くから検討されてきた。慢性萎縮性胃炎とH.pylori感染との関連に関する報告は多い²⁾。H.pyloriが胃内で産生するアンモニアを投与したラットで

は6カ月後に、またH.pyloriを経口接種した日本猿では感染1.5年後に胃粘膜萎縮が認められている。臨床研究としては、血清H.pylori抗体と血清Pepsinogen levelの両者を測定した血清学的検討において、H.pyloriの長期感染が胃粘膜萎縮を生じさせる重要な要因であることが示唆されている。また、内視鏡的な長期経過観察の検討においても、H.pylori陽性例に萎縮の進展が観察され、その進展率は4年間で約30%とする報告がある。これらのデータは、H.pylori感染が胃粘膜萎縮の発生および進展に大きく関与していることを示唆するものである。しかし、H.pylori陽性でも萎縮の進展がみられない症例があること、さらにH.pylori陰性でも萎縮をきたす症例の存在は、H.pylori以外の要因が萎縮性胃炎の発生および進展に関与していることも示唆される。

腸上皮化生と *H.pylori* 感染の関連については未だ明らかではないが、堤ら³⁾の“腸上皮化生は感染防御能に優れた効率の良い局所免疫反応を有する粘膜への変身”とする考えは興味深い。

dysplasiaとの関連を示唆するものとしては、我々の case-control study (case 64例、control 327例)でのOdds ratio (OR) 1.91 (95% CI:0.36-10.18) という正の関連の結果⁴⁾と *H.pylori* の除菌により一過性に消失したとする報告⁵⁾がある。

近年、これらの前癌状態と *H.pylori* 感染との関連をより明確にするために、*H.pylori* 除菌後の病態の改善 (可逆性) を確認しようとする研究がすすめられている。

2. 疫学的研究

胃癌との関連を調べる疫学的研究³⁾も *H.pylori* の血清学的診断法の開発以来、精力的に進められてきた。

H.pylori 陽性率が高いと胃癌の罹患率、死亡率が高い、つまり両者は相関するとする correlational study においては、*H.pylori* 感染者では非感染者に比し胃癌発生のリスクは約6倍であるとする EUROGAST study Groupの報告が有名である。しかし、必ずしも相関がないとするアフリカ、イタリア、コスタリカでの検討報告もある。

H.pylori 感染が胃癌発生のリスクファクターとして確実視されるようになってきたのは、信憑性の高い cohort study においてそのORが2.8~6.0であるとする報告による (表1)。

Case-control study においても、両者間に正の関連を示す報告が多い。我々は胃癌と診断された時点での282例の血清を用いて、性、年齢、血清採取日を match させた非癌患者767例を対照とした case-control study において、ORは1.69 (95% CI:1.01~2.81) と両者間に正の関連を認められた。しかし、Munozら、Estevensらは両者の関連は否定的と報告している。

以上の疫学的、観察的研究の殆んどが正の関連を示すことより、1994年、WHO/IARCは⁶⁾「*H.pylori* は definite carcinogen」(表2)と結論した。それでは多くは無症状の組織学的胃炎症例全例に *H.pylori* の除菌を施行すべきであろうか? 除菌療法による副作用の問題もさることながら、*H.pylori* はウレアを消費することにより自然界の発癌物質である

表1 *H.pylori* 感染と胃癌との関連 (Cohort study)

	Population	Mean Interval (yr)	Number		Matched Odds Ratio (95% CI)
			Cases	Controls	
Forman	England	6	29	116	2.8(1.0-8.0)
Parsonnet	California	14	109	109	3.6(1.8-7.3)
Nomura	Hawaii	13	109	109	6.0(2.1-17.3)

表2 胃癌と *H.pylori* 感染との関連: WHO/IARC Report

- *H.pylori* は胃癌発生に至る多段階の過程のなかで、一つの要因として働いている
- *H.pylori* は definite carcinogen (Group 1) である

* WHO発癌要因分類

Group1	definite carcinogen	(確実な発癌要因)
Group2A	probable carcinogen	(非常に強く疑われるもの)
Group2B	possible carcinogen	(強く疑われるもの)
Group3	uncertain	(判定不能のもの)
Group4	not a carcinogen	(発癌要因ではない)

ウレタンの生成が抑制される⁷⁾、*H.pylori* に誘導されるサイトカインには抗腫瘍活性を有するものがある⁸⁾、というような *H.pylori* の発癌抑制の作用を示唆する報告もあることより、「*H.pylori* 除菌は胃癌発生のリスクを減少させる」と結論するには両者間の因果関係を介入試験によって直接的に立証する必要がある。

II. *H.pylori* 感染の早期発見とその除菌による胃がんの予防に関する研究

WHO/IARCの結論の根拠となった先述の疫学的研究はいずれも「関連」を結論づける観察研究に過ぎず、「*H.pylori* 感染が胃癌発生の真のリスクファクターであるか否か」を結論するには「因果関係」を立証し得る介入研究が必要である。1994年、「厚生省科学研究補助金・がん克服新10カ年戦略事業」の一環として「*H.pylori* 感染の早期発見とその除菌による胃がんの予防に関する研究」(班長: 垣添忠生国立がんセンター中央病院

長、総括医師: 齊藤大三) が企画された。プロトコルの作成に約1年を要したが、Pilot studyは1995年9月から1996年5月までに表3に示す施設の共同で終了し、1996年9月より377施設の参加協力を得て約5,000例をサンプルサイズとした本試験がスタートしている。

本研究は *H.pylori* 感染者に *H.pylori* 除菌群および非除菌群の無作為割付けを施行し、各群における胃粘膜萎縮の発生および進展、さらに胃癌の発生頻度を比較検討する (図2) ことを目的とする。2年間の参加登録後、8年間追跡調査を予定している。

H.pylori の除菌には、

- Lansoprazole: 30mg/日、分1×7日 (経口)
- Clarithromycin: 400mg/日、分2×7日 (経口)
- Amoxicillin: 1,500mg/日、分3×7日 (経口)
- Plautol: 280mg/日、分3×7日 (経口)

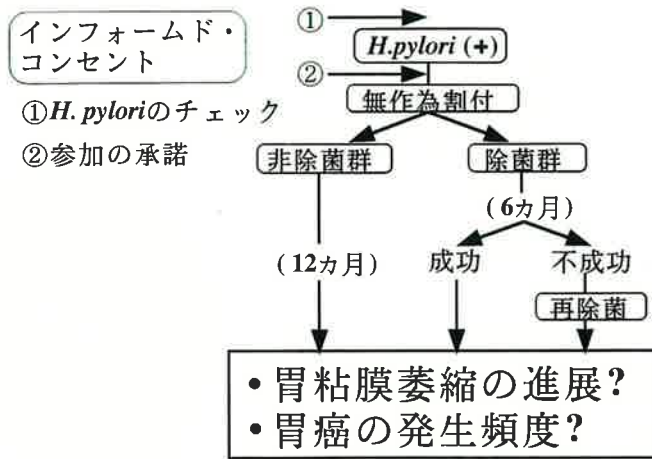


図2 介入研究のデザインとエンドポイント

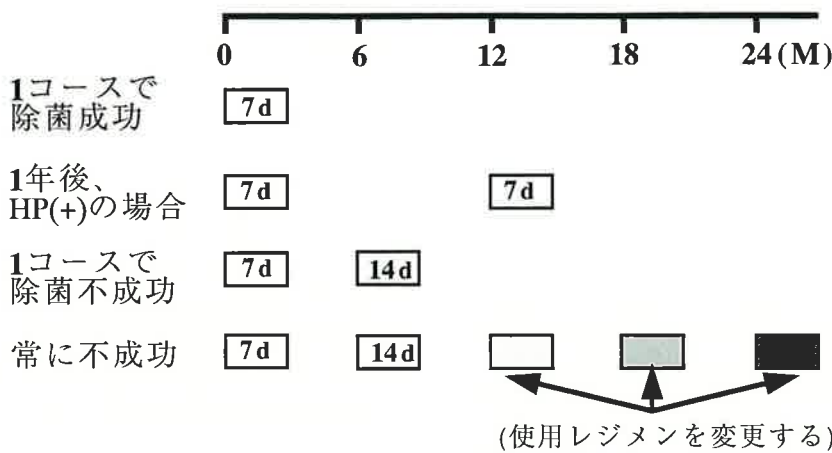


図3 除菌方法の実際

て実施し、どちらの評価項目においても主たる解析としては“intent-to-treat解析”を用いる。また、補助的に評価可能例のみの解析も併用する。

胃粘膜萎縮では、除菌群と非除菌群で萎縮の一段階以上の進展（木村・竹本分類）がみられる割合を比較する。比較には割合の差の検定および推定、また性・年齢・その他の萎縮に関するリスク要因で調整したロジスティックモデルによる解析も実施する。胃癌発生では生存時間解析の手法を用いて除菌群と非除菌群でKaplan-Meier法により生存曲線を比較し、logrank検定、胃癌発生率の比の推定などを行う。胃癌発生のリスク要因を調整したCox回帰による解析も行う予定である。

予定参加者数と試験期間についてであるが、胃粘膜萎縮では、除菌成功者での再感染を年間5%に固定し、除菌率、非除菌群での4年間の萎縮の一段階以上の進行、除菌群での萎縮の進行についてはいくつか設定を変えて必要なサンプルサイズを見積もった。両側5%の有意水準で割合の差の検定を行うことにすると、除菌率が70%または80%であれば、138例から736例の参加者があれば、90%以上の確率で除菌群と非除菌群の差を検出できる。胃がんの発生では、片側5%の有意水準でlogrank検定を行うことにし、Pilot studyの結果から、男女比を2対1、20～39歳と40～59歳の比を1対4に固定し必要なサンプルサイズを見積もった。2年間で5000名（各群2500名）の参加者があれば、*H. pylori*感染による胃がん発生率の比が3倍であれば

- e) Ecabet-sodium : 3,000mg/日、分2×7日（経口）
- f) Sofalcon : 300mg/日、分3×7日（経口）
- g) その他、の薬剤を使用する（本研究期間中に、より有用なレジメンおよび上記以外の新薬剤が確立あるいは開発された場合には変更することがある）が、初回治療に際しては、a) b) c) の三剤を併用する。6カ月後の判定にて除菌不成功の場合には、同じ三剤併用療法を再度行う。2年日以降、さらに除菌不成功でかつ患者の同意が得られた場合には、d) 以下の薬剤を併用するが、1年間の治療は2回のみとしている（図3）。なお、*H. pylori*に対する除菌療法は健保適応でないで、これらの全ての薬剤は研究費にて購入している。

*H. pylori*感染の診断および除菌効果の判定は、胃体上部大弯部および胃前庭部大弯部からの生検組織の培養結果を基本とするか、組織学的検査、血清学的検査

（抗*H. pylori* IgG抗体価をHM-CAPキットにて測定）も併せて施行し、参考データとする。

研究の評価は、胃粘膜萎縮の発生および進展、胃癌の発生頻度それぞれについて

表3 参加施設およびコーディネーター (Pilot study)

①札幌医科大学検査診断部	杉山 敏郎
②自治医科大学消化器内科	佐藤 貴一
③国立がんセンター東病院内科	朴 成和
④国立がんセンター中央病院内科	斉藤 大三
⑤都立駒込病院内視鏡科	榊 信廣
⑥杏林大学医学部第三内科	高橋 信一
⑦兵庫医科大学第四内科	福田 能啓
⑧神戸大学医学部老年科	松島 由美
⑨大分医科大学第二内科	藤岡 利生

総括医師:国立がんセンター中央病院内科 斉藤 大三

90%以上の、また胃癌発生率の比が2倍であっても70%以上の検出力が保たれる。

胃粘膜萎縮に関しては登録期間終了2年半後（ほぼ750名が4年間の追跡を経過する予定）の2001年3月に評価を行い、胃癌に関する評価は2004年3月の追跡期間終了後に実施する予定である。

なお、研究組織として6つのブロックがあるが、各ブロックの責任担当者は、北海道：杉山敏郎、東北：高橋信一、甲信越・中部：斉藤大三、榊信廣、関東・東海：朴成和、佐藤貴一、近畿・中国・四国：福田能啓、松島由美、九州：藤岡利生（所属は表3に示す）である。

おわりに

H.pylori 感染の胃癌発生への関与については、現時点では“関連”を意味する疫学的な観察研究の成績が中心であり、明らかな因果関係は証明されていない。今後、因果関係を証明するためには、① *pylori* 感染可能な動物実験系の確立とそれを用いた動物発癌の証明、② *H.pylori* 除菌による胃粘膜状態の可逆性の証明、また近年上村ら⁹⁾により報告され注目されている③ *H.pylori* 除菌による胃癌増殖抑制効果の確認、および④ 介入研究などの検討が必要と考えられる。本稿で紹介した④に相当する研究は極めて長期間を要する大規模なものであるが、*H.pylori* 陽性者を除菌群および非除菌群に無作為に割り付ける本研究によって初めて *H.pylori* 感染と萎縮性胃炎および胃癌との関連の有無を明白にし得るものと考えている。本邦のように胃癌で亡くなる方が多い国でこそ組織されるべき協同研究であり関係者が力を併せて因果関係の有無を立証することの意義は極めて大きいものと考えている。現在、右のようなパンフレットを各機関に配布して患者の協力を得る一助としている。



【文献】

- 1) Warren, J. R. and Marshall, B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, i: 1273-1275, 1983
- 2) 斉藤大三. *Helicobacter pylori* と胃癌. 消化器セミナー 57: 133-145, (1994)
- 3) 堤 寛、名倉 宏、渡辺慶一: 腸上皮化生と免疫——新しい概念——; 消化管の免疫異常. *最新医学*, 37: 1140-1151, 1982.
- 4) 信岡 純、斉藤大三、福田治彦、ほか: *Helicobacter pylori* 感染と胃・大腸の腫瘍との関連について. *日本癌学会総会記事* (横浜), 543: 2101, 1996.
- 5) Borody TJ, Clark IW, Andrews P, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* may not reverse severe gastric dysplasia. *Am J Gastroenterol*, 90: 498-499, 1995.
- 6) International Agency for Research on Cancer (WHO): Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 61: 218-220, 1994.
- 7) Kobashi K, Takebe S, Sakai T: Removal of urea from alcoholic beverages with an acid urease. *J Appl Toxicol*, 8: 73-74, 1988.
- 8) Wu HK, Hirai H, Inamori K, et al: Antitumor effects of interleukin-4 and interleukin-5 against mouse B cell lymphoma and possible mechanisms of their action. *Jan J Cancer Res*, 83: 200-210, 1992.
- 9) Uemura N: *Helicobacter pylori* eradication inhibits the growth of intestinal type of gastric cancer in initial satage (abstract). *Gastroenterology*, A282: 110, 1996.

がん予防のための栄養疫学 ——その基礎研究について——

佐々木 敏

(国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部)



佐々木敏先生

1. はじめに

栄養素や食品とがんとの関連について疫学研究を通じて得られた知見は、研究分野だけでなくがん予防の実践にも少なからぬ貢献をしてきたと考えられる。しかしその一方、いくつかの報告を除けば、わが国からは世界をリードする疫学的知見がこの分野に存在しないことも事実である。そこで、最近20年余りのがんに関連する栄養疫学研究の流れを、欧米での基礎研究を中心にご紹介させていただき、今後のわが国の栄養に関連するがん疫学研究の発展に期することにした。

2. 栄養疫学に対する疑問と要求

がん予防に限らず、実験医学、臨床医学の分野ではより微量な物質や栄養素の生体影響が議論されるようになっていく。一方、栄養関連の疫学研究では質問票を用いて食習慣を把握する方法が一般的に行われているが、わが国では質問数が少なく構造も簡単なものが最近まで多く用いられてきた。そのため得られる情報は少なく、ほとんどの場合は質的であり、他の研究分野の流れに呼応してきたことは言い難い。例えば「計画研究」いわゆる「平山コホート」では食事に関する質問項目数は11であった。

また、食事（栄養）調査で得られる情報の信頼性についても、栄養疫学研究は最近まで明確な解答を持たなかった。すなわち、「野菜を毎日食べる」と答えた集団が、本当に野菜を毎日食べているのか否かは不明であった。「野菜を毎日食べる」と答えた集団が、「野菜を一週間に一度食べる」と答えた集団よりも、本当に野菜をたくさん摂取しているのか否かも不明であり、前者が後者に比べて7

倍量の野菜を食べているという確証もなかった。

そこで、欧米でのがんの栄養疫学研究に用いられた代表的な食事調査法の変遷を概観することによって、上記の疑問と要求に答えるべく栄養疫学がめざしてきた足跡を簡単に紹介したい。

3. 疫学研究に用いられた食事調査法の変遷

例として、乳がんと栄養に関する代表的な追跡研究で用いられた食事調査法を表1に示す。これらの研究では、あらゆる栄養素摂取量について量的な情報が得られる食事調査が行われており、食習慣を質的に把握した研究や、特定の栄養素摂取量だけに限って調査した研究は除いてある。

1960年代より1970年代にかけては、24時間思い出し法や食事記録法などを用いて、実際に摂取した食事（通常は1日間から3日間）をモニターする方法が用いられている。これらの方法はある程度のバイアスの混入は避けられないものの、実際に摂取した食物や栄養素を把握できるという長所を有している。また、比較的長期間にわたる個人の食習慣を把握することが可能であると考えられている食事歴法と呼ばれる方法もいくつかのがんの疫学研究に用いられている。しかし、これらの調査法では、被調査者の負担がおおきく、多大な研究費と労力を要したため、がんの疫学研究にはなじみくいものであった。

1970年代の後半に入ると、長期間の食習慣を比較的容易に大量の対象者から収集したいという要求が、がんの栄養疫学研究のあいだで強くなってきた。大量情報処理技術の発達にも支えられ、広く用いられるようになったのが、半定量食物摂取頻度調査法である。これは、質問票にリストアップされている食品や献立について、一定期間の食品や献立の摂取頻度と概量を答える形式のもので、古典的な形式の質問票の延長線上にある。しかし、食品や献立の数は多く、それぞれについて1回当たりの摂取量の概量も併せて答えるために、総質問項目数は著しく増加した。1980年に追跡が開始され、近年数多くのめざましい知見が得られつつあるNurses' Health Study（アメリカ合衆国）で用いられた質問票では61食品についての摂取頻度と1回摂取量の

表1 栄養に関連したおもながん疫学（追跡）研究で用いられた食事調査法（乳がんを例として）

発表者	地域	追跡開始年	追跡総人数	罹患数	栄養(食事)調査法*
Knektら	フィンランド	1966	3988	54	DH
Jonesら	アメリカ合衆国	1971	5485	99	24hDR
Millsら	アメリカ合衆国（カリフォルニア）	1976	20341	193	SQFFQ
Willettら	アメリカ合衆国	1980	89538	601	SQFFQ
Grahamら	アメリカ合衆国（ニューヨーク州）	1980	17401	344	SQFFQ
Howeら	カナダ	1982	56837	519	SADHQ
Tonioloら	アメリカ合衆国（ニューヨーク州）	1985	14291	180	SQFFQ
Kushiら	アメリカ合衆国	1986	32080	408	SQFFQ
Van der Brandtら	オランダ	1986	62573	471	SQFFQ

* DH: diet history(食事歴法), 24hDR: 24-hour dietary recall(24時間食事思い出し法),

SQFFQ: semi-quantitative food frequency questionnaire(半定量食物摂取頻度調査法),

SADHQ: self-administered diet history questionnaire(自記式食事歴調査法)

参考文献(1)その他をもとに作成

表2 半定量食物摂取頻度調査法を評価するための研究手法の例

評価項目	評価目的	研究手法
1 妥当性（集団単位）	集団を単位とした栄養素摂取量の評価能力	複数集団で、SQFFQと他の食事調査法を用いて調査を行い、集団平均値などに関する結果を比較検討する
2 妥当性（個人単位）	個人を単位とした栄養素摂取量の評価能力	SQFFQと他の食事調査法を用いて調査を行い、個人を単位として各栄養素の相関などを比較検討する
3 再現性（短期間）	回答内容の安定性に関する検討	SQFFQを同一集団で複数短期間のうちに行い、結果を比較検討する
4 再現性（長期間）	過去の食習慣の評価能力	過去（数年～20年前）に調査が行われた集団に対して再調査を行い、結果を比較検討する

概量を答えるようになってきている。なお、この質問票の食品項目数はその後116に増加している。これらは自記式であり、回答は直接コンピュータで読みとられ、栄養素摂取量を算出するための計算がなされる。その他、食品や献立の摂取頻度と概量だけでなく、料理方法やその他の食習慣に関する質問も加え、栄養素摂取状態を詳しく把握できるように質問票やコンピュータ解析プログラムが組み込まれたものとして自記式食事歴法が知られるが、これは半定量食物摂取頻度調査法の一つと考えることができる。

現在では、対象集団の特性や検証すべき仮説にしたがって、いくつもの半定量食物摂取頻度調査法が開発され利用されている。質問項目は食品数にして100以上200未満であり、総質問項目数は300以上に及ぶものも多い。

4. 基礎研究の意味と手法

1980年代より、栄養関連のがん疫学研究で用いられるもっとも一般的な調査法となった半定量食物摂取頻度調査法は、対象者が実際に食べたものではなく、いわゆる「習慣」を主観的に回答しているにすぎない。したがって、さまざまな角度

から、その妥当性や信頼性（有効性や限界）をあらかじめ確かめておかなければならない。どこまで綿密かつ広範囲にこの種の基礎研究が行われ、いかに妥当性や信頼性が確認されているかによって調査法の価値が決まり、その調査法を用いた疫学研究の信頼度が決まる。半定量食物摂取頻度調査法を評価する代表的な研究手法を表2に示した。これらの基礎研究のすべてを本研究（コホート研究など）の開始前に終了させることは実際には困難であり、多くの研究プロジェクトでは同時進行の形を取っている。また、表3に示したように、半定量食物摂取頻度調査法によって得られる栄養素摂取量に対応する生体（生化学的）指標との相関を検討する研究も数多く試みられている。

半定量食物摂取頻度調査法を評価する代表的な方法として、食事記録法を用いて得られる栄養素摂取量（ただし、短期間である）を、半定量食物摂取頻度調査法によって得られる結果と比較検討する研究が知られている。例えば、筆者らが開発を行っている調査法と3日間食事記録法から得られた栄養素摂取量の相関を各栄養素別に求めると、飽和脂肪酸やカ

高松宮妃癌研究基金
第27回国際シンポジウム
「がん予防の基礎」

表3 半定量食物摂取頻度調査法と生体（生化学的）指標との比較例

半定量食物摂取頻度調査法 によって摂取量が測定された栄養素	生体（生化学的）指標
加テシ	血漿総加テシド ⁺ , 血漿 ⁺ -加テシ
ビ ⁺ タシA	血漿総ビ ⁺ チノール
ビ ⁺ タシE	血漿アルファ ⁺ 7 ⁺ フェロール
ビ ⁺ タシD	血漿ビ ⁺ タシD
ビ ⁺ タシB ₆	血漿ビ ⁺ リド ⁺ キル ⁺ 磷酸
ビ ⁺ タシB ₁₂	血漿ビ ⁺ タシB ₁₂
葉酸	血漿葉酸
ビ ⁺ タシC	血漿総ビ ⁺ タシC
飽和脂肪酸	血清総コレステロール
魚介類由来n-3型多価不飽和脂肪酸	血漿脂質中のイコサ ⁺ ンタシ ⁺ ン酸, 皮下脂肪中n-3型多価不飽和脂肪酸
リノ ⁺ 酸	血清総コレステロール, 皮下脂肪中リノ ⁺ 酸
アル ⁺ コ ⁺ ル	HDLコレステロール, γGTP

参考文献(1)その他をもとに作成

リウムでは比較的高い相関が得られたが、ナトリウムやビタミンAでの相関は低かった(表4)。考慮すべき種々の問題を無視すれば、この調査法を疫学研究に用いた場合には、飽和脂肪酸やカリウムについて得られる結果の信頼度は比較的高く、食塩やビタミンAについては低いと結論される。

ところで、研究目的となる仮説や対象集団がもつ特性を抜きにしては、調査法の開発もその評価研究も行えない。栄養疫学の基礎研究が、従来の栄養学を踏襲してきた研究グループよりも、疫学系の研究グループ、ときには各疾患の専門家グループが中心となって進められる傾向にあったという事実は興味深い。

5. わが国のがん栄養疫学研究の動き

欧米の動きから遅れを取ったものの、近年わが国でも厳密な基礎研究に支えられた栄養関連のがん疫学研究がいくつか始められている。例えば、厚生省多目的コホート研究では1995年の調査で対象者55,000人に対して半定量食物摂取頻度調査法を用いており、現在、その質問票と解析方法に関する基礎研究が進められている。この動きは、わが国の栄養疫学研究のレベルが近い将来欧米のそれに追いつき、そこから得られる結果がじゅう

表4 51名の中年男女を対象に行った2種類の調査（自記式食事歴法と3日間食事記録法）によって得られた栄養素摂取量についての相関係数

栄養素	相関係数
飽和脂肪酸	0.74
カリ ⁺ ム	0.67
総脂質	0.63
カル ⁺ シ ⁺ ム	0.57
一価不飽和脂肪酸	0.56
炭水化物	0.53
蛋白質	0.49
ビ ⁺ タシC	0.44
コレステロール	0.43
多価不飽和脂肪酸	0.43
鉄	0.39
ビ ⁺ タシA	0.31
ナリ ⁺ ム	0.20

参考文献(2)より改変引用

ぶんに客観的な信頼性を得てその後のがん予防に生かされるであろうことを示唆するものと考えられる。その成果が実を結ぶまでにはまだ長い年月を要するが、この分野に一層のご理解とご支援をお願いするものである。

〔おもな参考文献〕

1. Willett WC. Diet and Nutrition. In: Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd ed, Schottenfeld D and Fraumeni JF (Eds). New York, Oxford University Press, 1996: 438-61.
2. 佐々木敏, 柳堀朗子. 自記式食事歴法の妥当性の検討: 3日間食事記録との比較. 日本公衛誌, 1996; 43: 809 (抄録).

財団法人高松宮妃癌研究基金による第27回国際シンポジウムが、「がん予防の基礎」をテーマに、1996年11月12~14日に、東京のパレスホテルで開催された。

近年のがんの治療技術の向上により、我が国においては半数以上の人のがんが治癒できるようになってきた。しかし、がんの患者数は年々増加し続けており、最初のがんが完治しても、再発でも転移でもない2番目、3番目のがんの発生が認められるケースが多くなってきた。したがって、新しいがんの診断および治療技術の開発に加えて、がん発生を遅延化させる、いわゆるがん予防法の確立が益々重要となってきた。この様な状況を背景に、6人の組織委員、Allan H. Conney博士(ニュージャージー州立大)、I. Bernard Weinstein博士(コロンビア大)、伊東信行博士(名古屋市立大)、杉村隆博士(国立がんセンター)、寺田雅昭博士(国立がんセンター)、若林敬二(国立がんセンター)により、がん予防研究に携わる外国人21名(米国16名、イギリス1名、イスラエル1名、オーストラリア1名、台湾1名、フィンランド1名)及び日本人10名の招待演者が選出された。更に、国内より110名の討論参加者が加わり、「がん予防の基礎」をめぐって最新の知見の発表、情報交換、今後の研究の方向性に関して討論が交わされた。

初日11月12日、午前9時30分より高松宮妃殿下御臨席のもとに、開会式が行われた。その後、杉村隆博士により、本国際シンポジウムのこれまでの経過、また、今回のテーマの決定のいきさつなどが紹介された。

最初のセッションは疫学であり、Walter Willett(ハーバード大)及び富永祐民(愛知がんセ)両博士の発表が行われた。Willett博士は、乳がんに関与する食事性要因、特に脂肪及び総カロリーについて、また、富永博士は、胃がんと萎縮性胃炎との関連性について報告した。

続いて、実験動物を用いた発がん抑制研究について発表が行われた。Allan H. Conney博士、山根哲郎博士(京府医大)

高松宮妃殿下と演者、学術委員らとの記念撮影



及びRichard H. Adamson博士（ソフトドリンク協会）は、食品、中でも緑茶、紅茶及びコーヒーによる発がん抑制について言及した。更に、Herman Adlercreutz博士（ヘルシンキ大）は、大豆、ライ麦等に含まれるフィトエストロゲンの前立腺がんの抑制効果、森秀樹博士（岐阜大）は、植物成分による大腸がんの抑制、Michael N. Gould博士（ウイスコンシン大）は、オレンジに含まれているモノテルペン類のがん予防効果について発表した。また、Roderick H. Dashwood博士（ハワイ大）は、クロロフィリンの発がん抑制作用について報告した。

2日目は、Ronald W. Hart博士（NCTR）の食事摂取量の制限による発がんへの影響に関する発表より始まった。続いて、H. Leon Bradlow博士（ストラングがん予防セ）は、乳がん発生へのエストロゲンの関与及びエストロゲン代謝に対する食事の影響について言及した。Lee W. Wattenberg博士（ミネソタ大）は、ミオイノシトールとデキサメタゾンの併用による肺発がんの抑制について、伊東信行博士は、ヘテロサイクリックアミンによる、ラットの大腸、乳腺及び肝臓発がんに対し、種々の天然及び合成化合物が示す発がん修飾作用について報告した。Michael W. Pariza博士（ウイスコンシン大）及び若林敬二は、各々 conjugated linoleic acid 及びドコサヘキサエン酸による発がん抑制効果について発表した。Bandaru S. Reddy（米国健康財団）及びMartin Lipkin（ストラングがん予防セ）の両博士は、大腸がん予防に関する研究を行っており、各々抗炎症剤及びカルシウムの有用性について論じた。続いて、発がん抑制

の分子機構のセッションに移り、まず、武藤誠博士（東大）がApc遺伝子ノックアウトマウスにおけるシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤のがん抑制機構について発表した。Yoav Sharoni博士（ベングリオン大）は、リコペンなどのカロテノイドによるがん抑制効果とその作用機序について、西野輔翼博士（京府医大）は、動物細胞におけるカロテノイドの発現の試みについて紹介した。2日目の最後に、I. Bernard Weinstein博士が本シンポジウムの創始者である中原和郎先生の業績を記念した“Nakahara Memorial Lecture”を行った。本レクチャーのタイトルは、Cyclins, disordered cell circuitry and cancer preventionであった。

3日目は、Jen-Kun Lin（台湾大）及びMichael Karin（カリフォルニア大）両博士が、植物ポリフェノールの発がん抑制の分子機構に関して、細胞増殖シグナルの調節作用の観点より論じた。引き続いて、がん予防の臨床及び介入研究成果の発表が行われた。Gary J. Kelloff博士（NCI）は、米国国立がん研究所が中心となり、進めている各種がん化学予防剤の臨床試験の動向について、また、石川秀樹博士（大阪成人セ）は、大腸がんハイリスクグループに対する小麦ふすまを用いたがん予防介入試験経過について報告した。David Forman（リード大）及び木



高松宮妃殿下にごあいさつする組織委員のコーニー博士ら

村健（自治医大）の両博士は、胃がん予防におけるヘリコバクターピロリの除菌治療の意義について述べた。Adele Green博士（クイーンズランド医学研）は、オーストラリアのクイーンズランド州で行われている皮膚がんの予防のフィールドトライアルについて報告した。また、Waun Ki Hong博士（テキサス大）は、レチノイドによる頭頸部がんの化学予防について、また、小俣政男博士（東大）は、インターフェロン- α 投与による肝がんの化学予防について発表した。更に、Peter Greenwald博士（NCI）は、フィンランド及び米国で行われた β -カロテンのヒト介入試験結果の現況と問題点を述べた。

最後に、寺田雅昭博士が、Closing Remarksを述べ、本シンポジウムの総括を行うとともに、今後、がん予防剤の作用機構を追究することが非常に重要であることを強調して閉会した。

（国立がんセンター研究所がん予防研究部部長 若林 敬二）

5th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (5th ICMMA)

(第5回国際抗変異・抗発がん機構会議)

1996年12月2日(月)ー6日(金)

於：岡山大学大学院自然科学研究科棟

この会議は1994年9月にカナダのバンフで開かれた第4回の会議に次いで行われた。参加者は国内約100名、国外約70名(25カ国)であり、外国からの参加者の割合が非常に高かったのが特徴である。分科会方式はとらず、参加者全員が全ての行事に参加できるようにしてあった。

この会議は、国立がんセンター名誉総長 杉村 隆博士による「がん予防の過去、現在、未来」と題した基調講演から始まった。博士は、がんを予防することが可能であると力説した。なぜなら、過去に存在した職業がんやウイルス感染によるがんのうちいくつかは、適切な予防措置によって今では消滅しているからである。しかし人間のがんは千差万別であり、これを予防することは簡単ではない。この問題についてさまざまな観点から考察が加えられた。

この基調講演に続き、第1日目にはDNAの損傷、変異、修復についての基礎的な研究が報告された。まず、自然突然変異の頻度について、この分野の権威であるJ.W. Drake博士(米国NIEHS)が講演した。続いて、変異検出用に最も広く用いられているトランスジェニックマウスであるBig Blue Mouseの開発者であるカナダ ビクトリア大学のB.W. Glickman教授が研究発表を行った。同じトランスジーンを用いた際のマウスとラットを比較したところ、両者の間で大きなちがいがあるとのことだった。これに引き続き、ミスマッチ修復系の研究で最近大きな成果を挙げたT.A. Kunkel博士(米国NIEHS)が、ほ乳動物のミスマッチ修復機構の詳細を報告した。さらに、DNAポリメラーゼが間違いを防ぐ機構や、真核細胞でのアルキル化修復機構が報告された。また、この日に予定した演者が発表できなかったため、本会議の世話人である早津彦哉教授の講演が行われ、クロロフィリンと関連化合物の抗変異原性について、その発見から現在の状況までが発表された。第2日目午前の部では、抗変異作用



開会の挨拶をする早津彦哉委員長(岡山大学薬学部教授)

の因子とマーカーについての発表と討議が行われた。始めの演者は東京薬科大学の平本一幸講師で、抗酸化剤を加えておくと、カツオブシを作る際に生じる発がん性ヘテロサイクリックアミンの生成が防がれるというものであった。この発表は、酸化防止剤などの添加により調理の間ラジカル反応が起きないようにすれば、発がん性ヘテロサイクリックの生成を防ぐことができるという興味深い可能性を示している。同日午後には、変異原の作用とその阻害のテーマで発表が行われた。

世界的に人間を対象に化学物質を用いた発がん予防の実験がいくつか行われているが、第3日目には、これに関連し、一般大衆のがん予防を目指した研究についての講演がなされた。まず、イタリアGenoa大学のDe Flora教授が突然変異と発がんの抑制へのアプローチについて総論的な話しをした。次に京都府立大学の西野輔翼教授がカロテンやリコペンのような植物成分による発がん抑制について講演を行った。続いて、米国ジョージア ホプキンス大学のT.W. Kensler教授が抗寄生虫薬Oltiprazを用いて、中国で多数の人間を対象に行った実験を報告した。この研究では、Oltiprazの投与により血液中のアフラトキシン付加物が減少したことが示された。この発表は特に注目を浴び、山陽新聞と産経新聞で詳しく紹介された。この日の最後に、特別講演として米国NCIのC.W. Boone博士が発がん防止物質

(Chemopreventive Agents)のヒトへの応用の全般について現況を報告した。また、イブニングセッションとして、会場を変え、抗変異原、抗発がん剤をどのような手段で探がせればよいか、さまざまな手法の特長が討議されるワークショップが開かれた。第4日目には、レモングラス、フラボノイド、クロロフィリン、魚油の成分であるDHA、キウイフルーツなど、世界各国から食品中の成分を中心に新たな抗変異、抗発がん成分を見いだす試みが報告された。このセッションの講演者が、韓国から3名、タイから2名、フランス、ドイツ、日本、ギリシャ、イタリア、中国から1名ずつと、国際色豊かであったことは意義深い。同日午後には、ポスター発表のための時間が2時間設けられ、活発な議論が繰り広げられた。第5日目には、抗発がんのメカニズムを探るセッションが開かれた。最終演者は抗発がん、抗変異原研究の世界的長老であるアメリカ健康財団のJ.H. Weisburger博士であった。彼は日本人が日本食から欧米型の食事に変わりようとしていることを憂い、塩分さえ控えれば日本食の方がはるかに優れていることを力説した。

5日間の会期を通じ、会場には常時100名以上の出席者があり、どの講演にも質問、討論がさばききれないほど沢山あった。ポスター発表では、サービスに出した日本酒のせいもあってか、活発でかつ和やかな討論が続いた。

Social eventsとしては、第1日夜の