

NEWS LETTER

No.13 Sep 1997

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

肝細胞がんに対する治療戦略
—化学予防の導入

神野 健二
(国立病院四国がんセンター臨床研究部長)

著者らは1983年1月よりSMANCSを懸濁溶解したLipiodolの動注に加え、経カテーテルの動脈塞栓術(TAE)を併用する肝細胞がん(HCC)の治療法(LpTAE療法)を考案し、その治療成績や病理学的な検討を継続している。現在ではLpTAE療法を中心に、手術切除療法、経皮的エタノール注入療法(PEIT)、さらには放射線、温熱療法を加え、各治療法の特徴を理論的に組み合わせ、HCCに対する集学的治療を展開している。一時期には、養子免疫療法を試みたこともある。それなりに、HCC患者の予後の改善に努力を続けてきた所存である。

しかし、1992年初夏にまとめた治療成績をみながら、HCCの予後の不良に唖然とした。stage Iでさえ5年生存率は40%台であった。現在のままでは、HCCの治療は限界であることを痛切に感じた。そのとき、「HCCは一度発生すれば、根治は極めて困難である、それならばHCCに罹患しないようにすれば良いではないか」と、思いついたわけである。臨床家のやむにやまれぬ選択と言ったところで、化学予防に着手した。

がん予防に関しては全くの素人の著者は、その頃、がん予防物質として第一にあげられていたβ-カロテンに注目して、実臨床で使い始めた。今にして思えば、プロトコルは欠点だらけで、研究デザインもコントロール群さえ設定していない、非科学的状態のスタートであった。



周知のようにβ-カロテンは、provitamin Aであり、vitamin Aの肝障害はよく知られていたため、まずは安全性を確かめるために肝機能への影響を1年間みればよいという考えであった。あわよくば発がん予防の瀬踏みができればと言う下心もあった。長期に通院されている慢性肝疾患患者を対象にしたために投与前の肝機能などのデータはあったので、それをコントロールにして投与後と比較すれば良いと単純に考えていた。統計学や臨床試験に疎いものの浅慮であったと思う。

投与前のβ-カロテン濃度を測定しておいた方が良く考え、慢性肝炎(CH)、肝硬変(LC)、HCC患者において、血中濃度を測定したところ、特に男性、LC患者で有意な低下がみられ、HCCが男性に多い事実と符合し強く思った(1)。

臨床家の粗雑な研究であるが、慢性肝疾患に対するβ-カロテン投与のpreliminary studyの結果は、いろいろなところで書かせていただいた。(2、3)。

簡単に述べると、1年間の観察では、肝機能への悪影響は認められないこと、α-fetoprotein (AFP) が次第に低下することであった。AFPがHCC発生の独立した危険因子であることは知られていたため、AFPが低下したことは良い感触で

あった。

その頃、β-カロテンの臨床試験に興味を持たれ、西野輔翼先生(現・京都府立医科大学 生化学教授)が、わざわざ松山まで訪ねて来られた。大変に感激し、鮮明に覚えている。西野先生の誠実なお人柄や、卓抜した着想にふれ、触発されることが大きかった。以来、先生にはご指導を仰ぐことが多く、ご迷惑をおかけしている。比叡山シンポジウムで発表する機会も与えていただいた。先生を通じて、石川秀樹先生らとも知り合いになることができ、発がん予防研究の在り方や方法論について根本的に洗脳されることになった。

HCC化学予防の臨床研究をみつめ直す良い機会がおとずれ、もう一度、慢性肝疾患患者における栄養異常をつぶさに観察することにした。

カゴメ総合研究所との協力により、ヒトが摂取する約14種類程度のカロテノイドのうち、代表的なルテイン/ゼアキサンチン(Lu/Zx)、カンタキサンチン(Cx)、クリプトキサンチン(Cr)、リコピン(Ly)、α-カロテン(α)、β-カロテン(β)、さらに脂溶性ビタミンであるレチノール(VA)、α-トコフェロール(VE)を測定した。さらに中国Rinxianで発がん予防に取り入れられた微量金属selenium (selen)の血中濃度も併せて検討した。

LC患者においては、同じカロテノイドでも、低下の程度に差があり、一定の規則性があることに気づいた。Lu/Zx、Cx、はLC患者では有意な低下はみられず、HCC患者ではむしろ増加する傾向がみられた。Crは高値を示すが、これは愛媛県がミカンの名産地であり、摂取量が多いためであろうが、LC患者で低下

していた。一方、Ly、 α 、 β は、LC患者での低下が明らかであった(図1、2)。

カロテノイドは、官能基の有無によりキサントフィル類と炭化水素系に大きく分けられるが、Ly、 α 、 β はいずれも官能基を持たず、hydrophobicityが強い炭化水素系に属している。一方、Lu/Zx、Cxには官能基があり、Crはキサントフィル類であるが、官能基は少なく炭化水素系に近い。すなわち、LCでは、hydrophobicな炭化水素系カロテノイドの低下が特徴的であった(4)。

また、LC患者では脂溶性ビタミンであるVA、VEの低下もみられた(図3)。LC患者で、血中亜鉛が低下する事実はよく知られているが、selenの濃度の低下も著しいものであった(図4)。selenは強力な抗酸化能を有す glutathion peroxidaseの活性中心となる微量元素である。

これらの成績から、硬変肝では、 β だけではなく、いろいろな栄養素の過不足が生じる異常栄養状態に曝されていると考えざるを得ない。カロテノイド、VA、VE、selenなどいずれも抗酸化能を持つ物質が、慢性肝疾患で低下していることが、発がん促進的に作用していることが窺えた。血流が多く代謝の中心である肝臓が、絶え間ない異常栄養環境に曝されることは、多中心性発生と無縁ではないであろうと想像した。

一方、著者らは、HCC発生のサロゲートマーカーを探す目的で、現在、種々の接着因子や細胞増殖因子の異常を検索している(5、6)。ここでは、basic Fibroblast Growth Factor (FGF) と Transforming Growth Factor β 1 (TGF) の成績を示す(図5)。いずれも血管新生に関与し、発がん促進的に作用する細胞増殖因子であるが、正常人に比してCH、LC、HCCの順に上昇がみられる。その他のPlatelet-Derived Endothelial Cell Growth FactorやVascular Endothelial Growth FactorはHCCで選択的に上昇していた(投稿中)。これらのことより、LCで上昇するFGF、TGFはサロゲートマーカーの候補になると考えている。また血中に増量した増殖因子も肝がんの多中心性発生に関与していると仮定した。

また、時間共変量解析ではHCC診断6年以上前のトランスアミナーゼの上昇が、HCCの発生と関係し、80U/ml以下に抑えることが発がん抑制につながる可能性を指摘した(投稿準備中)。換言すれば、一般肝機能検査であるGOTやGPTもサロゲートマーカーになると考えられた。

最近では、ATBCやCARET study、Phsi-

図1

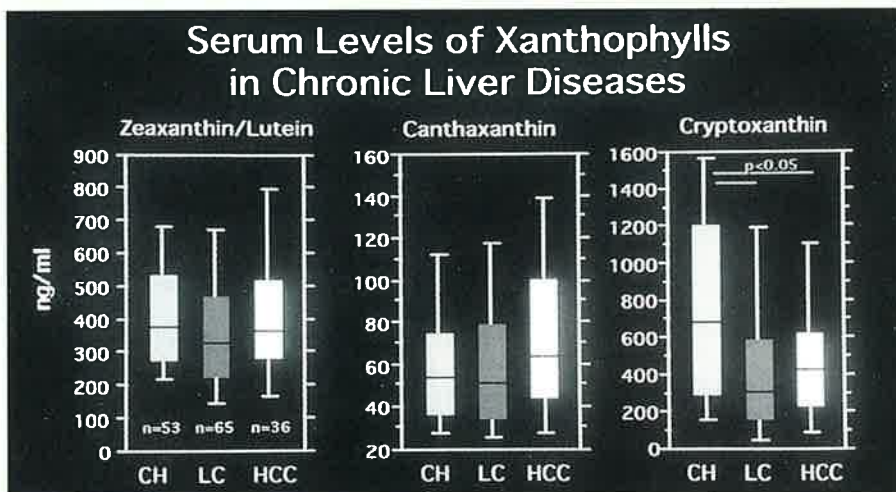


図2

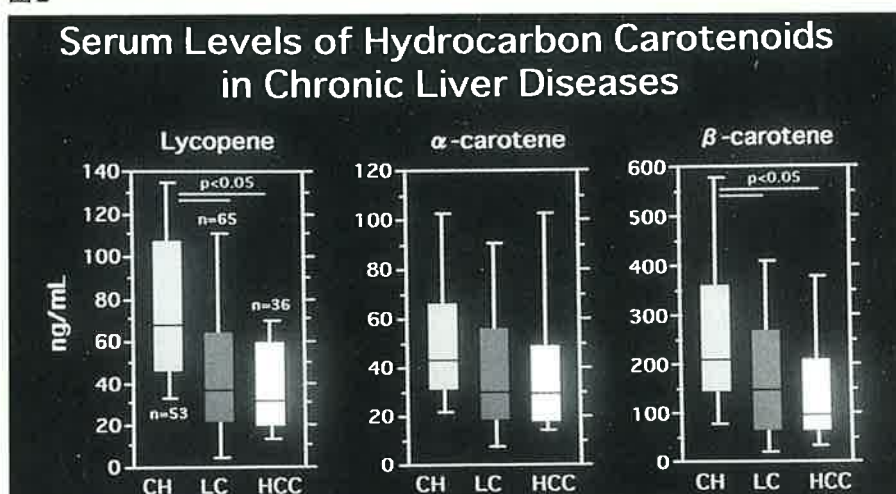
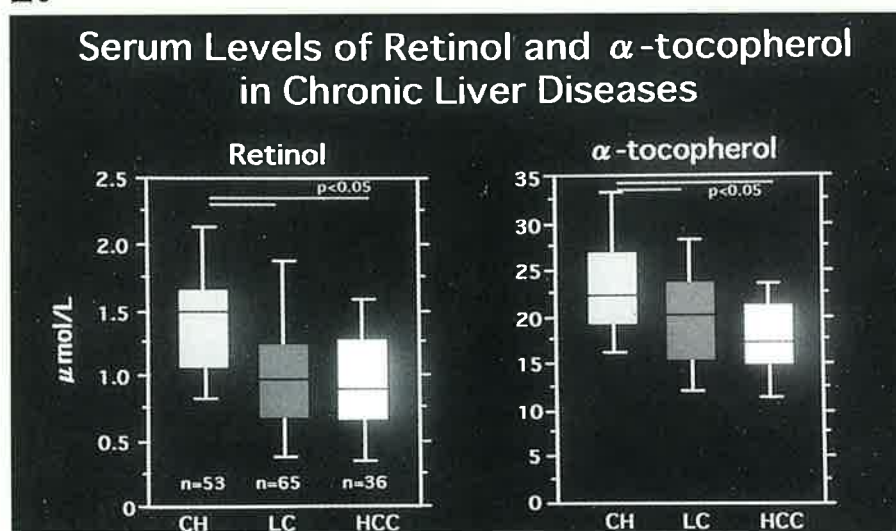


図3



cian's Health Studyなどで合成型 β -カロテンの高用量投与で、喫煙者の肺がんの頻度が高まる危険性や、無効であることが報告され、大きな話題となり、日本でも β -カロテンの予防試験を中止した施設もある。LC患者における β -カロテン平均1日25mgの投与においても血中レベ

ルはbaselineの約10倍程度に上昇する。それを毎日服用するわけであるから、 β のみの異常高値が長期間持続するわけで、有害な現象が起り得ると思う。

β -カロテンについては、専門家の意見がいろいろなところで書かれているが、著者は、 β -カロテンの supplementa-

図4

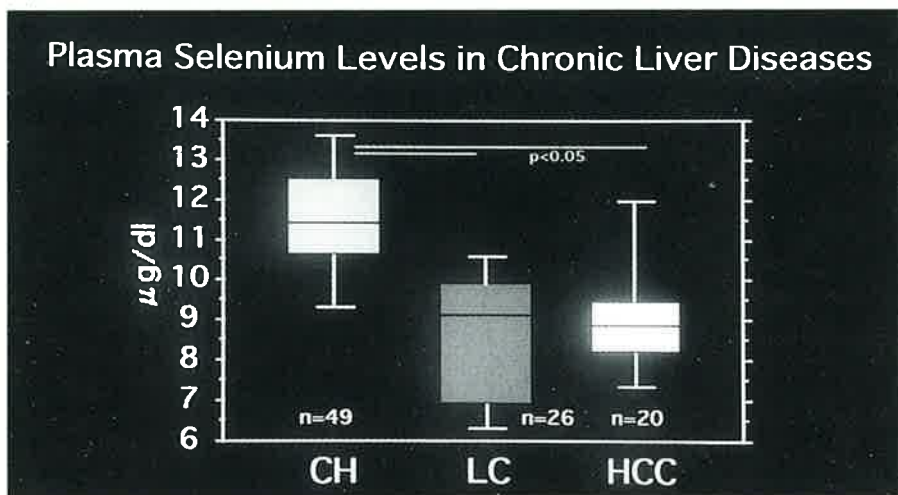


図5

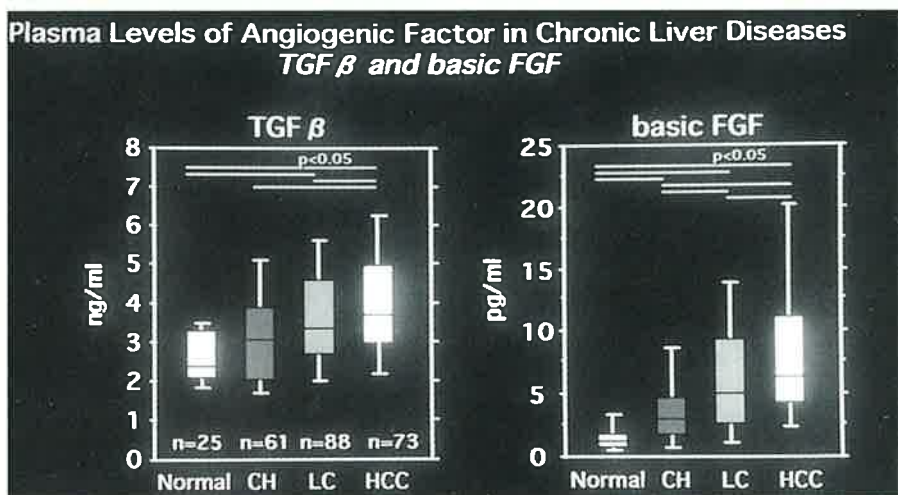


図6

肝細胞がんの発生・再発の予防

- 1 群 カロテノイド療法
- 2 群 カテキン療法
- 3 群 カロテノイド療法+カテキン療法
- 4 群 食事療法

tionは、血中レベルを少なくとも生理的範囲よりやや高いレベルに設定し、不足分のみを補うと考え方がreasonableとされている。用量依存性に発がん抑制が高まると言う、いかにも物質文明に頼るアメリカ流のやり方に追随してはいけないと考えている。過ぎたるは及ばざる、

で、あくまで対象患者の食生活環境を補正するという観点で予防計画を進めるべきであると思われる。

現在、著者らはLC患者に対し、血中カロテノイド分析や、欧米のstudyの結果を考慮に入れ、複合カロテノイド療法を開始している(図6)。LC患者で低下

するα、β、Lyのカロテノイド、α-tocopherolを組み合わせた方法で、それぞれ1日量は、約4、6、10、50mgである(Arm 1)。selenは肝障害を増悪する危険性があり、食事指導により補正を試みている。

最近ではカテキン類の発がん抑止効果が多く報告されている。カテキン類も抗酸化能を中心にさまざまな機能を有している。慢性肝炎患者を対象にカテキン類を多量に含む緑茶抽出物(GTE)の用量設定試験を終了した(投稿準備中)。患者の受容性の面から、至適投与量は600mgに設定して、Arm 2として比較群に加えている。Arm3はArm 1+Arm 2としている。Arm 4は石川先生らの方法に準じて食事療法指導群としている。現在、HCC発生子防に約120例、再発予防に70例を無作為登録している。1年毎に中間解析を行い、有意な予防効果を認めれば、良い群と、新たに設けた群との比較検討を行い、より優れた予防物質を探索することを計画している。

HCCは、肝炎ウイルスが端緒となり、慢性肝障害が持続し、その間に炎症に伴うフリーラジカル発生、肝障害による栄養学的異常や細胞増殖因子の異常、さらにホルモン代謝異常、喫煙、飲酒などのさまざまな影響がinitiatorやpromotorとなりHCCが発生してくると仮定される。食事性因子の影響は、その一部に過ぎないが、その異常はpromotorとして発がんに関与しているであろう。

病理形態学的には、腺腫様過形成が前癌性病変であることが指摘され、高分化型を経て中・低分化へと次第に悪性度を高める多段階的過程が推定されている。従い、腺腫様過形成の時期は、可逆的な時期であるかも知れない。また、肝硬変の再生結節は、肝臓全体にあり、臓器全体が、発がんの場(Field Cancerization)である。何よりもHCCは、LCと言う高危険群が明らかであり、発がん予防の対照群を絞り込みやすい。これらは、HCCが、発がん予防に適した悪性腫瘍であることを示している。

しかし、LCは、一般人を対象とした発がん予防(primary cancer prevention)と異なり、有病患者を対象とするclinical cancer chemopreventionであることを十分に念頭に置かねばならない。従い、肝機能障害や合併症に十分な配慮が必要である。直観的な言い方になるが、肝機能を増悪させる物質は、発がん予防物質とはなり得ない。他方、肝機能検査を指標に、発がん予防物質を第1-2相試験的に

選別することが可能ではないかと考えている。

現時点では、最も優れたHCC予防は、肝炎ウイルスを駆除しCHを治すことである。インターフェロン（IFN）で、C型CHが根治すれば、発がんは起こらない。ウイルスが消失しないまでも、肝機能が正常化すれば、少なくとも発がん時期は遅延する。HCCの真の予防は、CHの時期から行うのが、正しいと思われる。IFNは発がん予防物質として最優先され、その有効性について研究されている。しかし、IFNが、C型肝炎ウイルスの量や亜型、あるいは遺伝子により規定され、効かない症例も多い。IFN無効のCH患者に対しどのような対策をとるか、今後の大きな課題である。LCでは、小柴胡湯の発がん抑制効果、HCC患者では非環式レチノイドの再発予防効果も報告されているが、HCCの化学予防は、まだ端緒についたばかりである。基礎的、臨床的に種々の角度からアプローチしたいと計画をしている。特に動物モデルを用いて発がん予防物質の作用機序の一端でも明らかにしたい。

がんは治す時代から予防する時代に明らかに変わりつつあると思う。予防法の確立は、焦眉の研究課題である。大規模なclinical studyも大切であり、がん予防研究会が中心となり、projectを組めないだろうかと期待している。

著者らが、現在行っているHCC化学予防法に至る経過や現状を中心に紹介させていただき、HCC予防法の現況なども簡単に述べた。会員諸賢の批判を是非仰ぎたいと願っている。

〔文献〕

1. K.Jinno, Y.Okada, et al: Decreased serum levels of beta-carotene in patients with hepatocellular carcinoma. *International Hepatology communications* 2: 43, 1994.
2. 神野健二：肝細胞癌診療の問題点と化学予防。 *Molecular Medicine* 33: 386, 1996
3. 神野健二、谷水正人、他：カロテノイドによる肝細胞癌発生の化学予防。肝臓—診断と治療（沖田極、市田隆文；編集）、日本メデイカルセンター、東京、1997。
4. 神野健二、谷水正人、他：肝細胞癌発症予防のための介入試験—現状と問題点。 *臨床化学* 33: 952, 1997。
5. I.Hyodo, K.Jinno, et al.: Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 in hepatocellular carcinoma. *Int. J.Cancer.* 55: 775, 1993.
6. K Jinno, M Tanimizu, et al: The plasma level of basic fibroblast growth factor increases with progression of chronic liver disease. *J Gastroenterol*, 32: 119, 1997

山根 哲郎

（松下記念病院外科部長）



はじめに

がん予防の研究に関わっている部門は多岐にわたっており、生化学、公衆衛生、病理、薬理などの基礎医学のみならず、薬学、農学などにおいても基礎的研究がなされていますが、これらの基礎部門と、それを応用する臨床部門とが有機的に連携して、この問題に取り組む必要があります。また、われわれの消化器外科においても、以前より胃切除術後の残胃癌発生の問題、家族性大腸腺腫症に対する大腸全摘術後の残存直腸ポリープの発癌の問題、肝臓術後の残肝発癌など多くの問題がある。このような観点から消化器外科領域にとっても、がん予防は大きな問題であると考えます。

そこで、一消化器外科医ががん予防の研究に関わるようになった経緯と、現在のがん予防に関する私見を述べてみたいと思います。

がん予防との関わり

私のがん予防に取り組んだきっかけは、もともとは腫瘍免疫の研究を京都府立医科大学第1外科の大学院で行っていましたところ。先代教授の間島 進名誉教授より、老人にがんが好発するのは何か宿主の免疫能が低下することに起因しているのではないかと考えられるので、この方面の研究をするようにと指示されました。突然の方向転換で、今までリンパ球やマクロファージを相手にしていたものが、化学発癌剤を使って実験するはめになりました。腫瘍免疫ではほとんどが純系のマウスを使用していましたが、化学発癌の実験では純系とは言い難い、ラットを使用することが多く、このようなラットで免疫が関与するかなどと研究するのは不可能と考えましたが、やっとの思いで文献を探し、ENNGによるマウ

ス十二指腸発癌のモデルを選択することになりました。さて、宿主の免疫を高めるにはどうすれば良いかと考え、その当時の、微生物学教室の岸田綱太郎教授にお願いしてマウスのインターフェロンを使用することになりました。実験の結果は有意にインターフェロン投与によって発癌は抑制されました。しかし、そこで考えたのですが、このようなことは臨床で可能であろうかということです。マウス1匹あたり週3回50,000単位のインターフェロンの注射による投与はヒトに置き換えて考えると、まさに机上の空論でした。今でも恥ずかしく思うのですが、まさによい結果を得るための実験ではないかと痛感しました。そして、考え直して、経口摂取が可能で副作用の少ないインターフェロン・インデューサーであるグリチルリチンを使用してみましたが、結果はなかなかそう都合よくいくものではありませんでした。

その頃、厚生省班研究で国立がんセンター研究所の藤木博太先生（現、埼玉県立がんセンター研究所）の発癌抑制の研究班に入れていただき、藤木先生より緑茶ポリフェノールの一つであるエピガロカテキン・ガレート（EGCG）が抗プロモーション活性が強いので、一度動物実験をしてみてもとの話がありました。その当時、あの強力なインターフェロンを大量に投与して、やっと少し抑制が認められたのに、われわれが日常飲んでいる緑茶の成分で抑制が認められるはずがないと確信していました。ところが、結果はインターフェロンの時より強い抑制が認められたのには驚きとともに、何か実験方法や結果が間違っていたのではないかということでした。これをすぐさま発表するには不安があったので、再度同じ実験をすることにしました。その結果は前回の実験結果と全く同様に、強い抑制が認められたのでした。そこでの教訓ですが、自分の固定観念にとらわれて実験し、結果を判断してはならないということでした。

そこで緑茶によるがん予防

緑茶は不思議な飲料です。誰とはなく、約5000年前の中国より飲み始められましたが、誰がこれを飲み物として広めたのでしょうか。緑茶の材料である茶の木（*Camellia sinensis*）はツバキ科の常緑樹であり、ツバキやサザンカ（山茶花）の仲間ですが、ツバキやサザンカと異なって大量のカテキン類を有しています。なぜ、ヒトは見かけは全く同じ様な木の葉の中から茶の木を発見し、これを

飲用するようになったのかと考えると不思議なことです。また、多量のカフェインを含有していることも不思議なことです。茶は古来より東洋では単なる飲料ではなく、とって何か薬効のある薬でもなく、しいて言えば“不老長寿の仙薬”であったと伝えられています。このように緑茶の歴史をひもといて見て行かなか現代社会においてこの緑茶が、がん予防物質の一つとして注目されるようになって来たのは当然のことであったのかもしれない。

緑茶によるがん予防は臨床医にとって誠に都合の良い条件を多く満たしています。昨今の健康食品ブームは誰もが“健康やかに老いる”ことを希望しており、誰もががんの予防をしたいと考える中で、万人がその効果を享受できることが、何よりよい点ではないかと考えます。しかし、このブームに乗って不十分なデータで結論付けることは、サイエンスにはならないのです。しっかりと地道な基礎的研究がさらに必要であると痛感しています。

がん予防は何時から始めればよいのか？

がんの予防はいつから始めればよいのかと言うことは、誰もが思うことです。胃癌の自然史をみると、臨床的に診断される程度のものになるまでには、約20—30年かかることを考えると、がんの好発年齢が50—60歳代であるので30歳頃より、予防を始める必要があるのではないのでしょうか。しかし、この年代の人々に将来発生するかもしれないがんを今から予防しましょうと言っても、現実のものとしてとらえられない可能性が高い。そうなる和生活習慣によって、子供の時からがん予防の食生活や習慣を植え付けておくことも、今後のがん予防の臨床には必要ではないかと考えます。お茶の産地では子供の頃からお茶を飲むことが習慣になっていると聞きます。副作用が強かったり、高価ながん予防薬を飲んだり、まずいものを無理に摂取したりする

のでは、子供や若者は目を向けてくれないうでしょう。十分にイニシエーションやプロモーションが完了した中高年者を対象として臨床研究がなされたとしても、満足すべき効果は認められないのではないのでしょうか。

あちら立てれば、こちらが立たず

すべての癌に対してがん予防は有効でしょうか。例えば化学療法剤のように感受性の高いものと低いものがあるように、がん予防物質においても同様なことがあてはまるのでしょうか。タモキシフェンの例のように、乳癌は減ったが子宮癌が増えたのでは何もならないのです。大腸癌に対してがん予防効果があったとしても、胃癌には効果が無かったのであれば、それぞれの癌に対する予防薬や予防物質を組み合わせる必要が生じます。がん予防の十二箇条では、かたよった食事や習慣である種の癌が増加するのを防ぐために、好き嫌い無くバランスよく食品を摂取することをすすめています。あくまで消極的であり、積極的に癌にならないためには、これとこれを多く摂取しなさいと唱っているのは緑黄色野菜のみです。もっとはっきりした研究結果が出てくれば積極的な指針が打ち出されるでしょうが、このような指針というものは、現時点ではまだまだ多くの問題があると考えます。

がん予防のメカニズム

がん予防の臨床を行う上では、そのメカニズムや代謝経路が明確に示される必要があります。それが明確に示されることは、逆にその効果をはっきりとすることになります。また、前述のすべてのがんに対して有効となるためには、作用機序の異なった薬剤や物質を組み合わせ、さらに効果を増強したり、適応を拡大することが可能になります。しかし、あまりに理論が優先しすぎると、いつまでたっても臨床応用にまで至らず、実験室レベルのがん予防に終わってしまいます。

わが国はどちらかと言うと慎重派で代謝やメカニズムがはっきりしないものを臨床応用することに関しては否定的意見が多く、逆に、欧米では少しぐらい代謝やメカニズムがはっきりしなくても、実験的效果がはっきりしていれば、直ちに臨床に応用しようとする傾向が強いように思えます。これは日本におけるがん予防研究の弱点であり、またある意味では長所といえるでしょう。欧米の臨床応用の研究は、経費がかかり、研究の最終目標の結果の善し悪しははっきりとしたクリヤーカットな研究は、曖昧、うやむや、“お茶をにごす”ことを得意とする日本の現状には相入れられないものがあるのではないのでしょうか。その意味でも今後はさらに基礎研究者と臨床医が緊密に連携をとって、大きなプロジェクトをたてて研究を行う必要があることを痛感します。

実用的な物質の選択

がん予防のための物質として最も実用的かつ実践的な物質はおそらく食品であろうと考えます。抗炎症剤などは安全性や副作用の面で予防的投与には不向きと考えます。発癌高リスク疾患に対しては、少しの副作用の発生は許される面もあると考えます。がん予防物質としての条件は、効果が明らかなもの、長期服用にても副作用が無いこと、大量生産が可能であること、安価であること、経口摂取可能であることなどが挙げられます。これらの条件をすべて満たすことは、なかなか難しいと思われれます。副作用が無いといっても、数十年にわたり長期間服用するとなれば、何らかの副作用が出現する可能性も考えておく必要があります。また、万人がこの恩恵にこうむるためには大量生産が可能で、安価である必要があります。数千年前のお茶が高貴薬として扱われたような時代のことがあってはならないと考えます。最近ではフードデザインの概念が導入され食品の組み合わせや組成の変化を行うことによって、その効



ENNG マウス十二指腸発癌病理組織像



ENNG マウス十二指腸発癌実体顕微鏡像

果を増強するという考え方があります。しかし、これも一步間違えば大変な結果を招いてしまうことになります。私たちは最初に緑茶成分のエピガロカテキンガレートを用いて抑制実験を行いました。が、前述の条件を考えて臨床応用するために、緑茶の粗抽出物がより条件を満たすと考えてこれを用いました。しかし、長期間の摂取や副作用のことを考えると脱カフェインが必要ではないかと考えました。しかし、脱カフェインによって緑茶抽出物の組成が少し変わってしまいました。このことは、今後さらに適応や効果について、詳細な検討が必要だと考えます。やはり、最終的には通常われわれが飲用している緑茶を今までよりも少し多めに飲むことによって、がん予防が達成されることが理想ではないかと考えています。がん予防の十二箇条に“緑茶を

すすんで多く飲みましょう”という第十三箇条目が付け加えられるようになる日を待っています。

おわりに

とりとめなく、がん予防について、一臨床医としての意見と希望を述べました。私が今までに行ってきた緑茶によるがん予防の臨床応用の研究も、緑茶がサイエンスの舞台上で登場して、当初は場違いな印象をいだかれた方も多いとおもいます。最近ではNatureにEGCGが登場し、ウロキナーゼ阻害作用があると報告され、少しは見直されるようになったのではないかと印象を持ちました。さらに今後も積極的にがん予防の臨床応用についての研究を続けて行きたいと考えています。

がん予防医薬品、食品の開発への挑戦

三村 精男
(山梨大学工学部化学学生物工学科教授)



1. はじめに

私がこれまで「発癌抑制」や「老化防止」につながるコンセプトに立った新しい食品や化粧品、更にはその将来の課題として予防医薬品が高齢化社会における大きな課題となってくることを期待し、企業の研究としては若干早すぎるくらいもあったが、古くから健康に良いと云われている食品素材(黒ゴマ、海藻類、大豆などの穀類醗酵生産物等)、樹木や草本植物、更には光合成微生物等を対象にして、活性酸素消去性物質の大量生産の基礎研究を始めたのが1987年であった。

当時、抗酸化性物質の探索研究は一部の先駆的な学者しか興味を持っていなかったもので、究極の幸せである病気の予防、がん予防の医学的研究が進展するにつれて、動物実験に必要な量の生理活性物質(我々はこうした物質をタマと呼ぶ)が求められるから、このときには医学者との緊密な共同研究が可能になる、と言った期待感を持って、物質の探索と効率的な生産技術の研究を始めた。

これまで、実験動物を用いた発がん抑制の研究には、比較的大量なタマが必要になっていることから、こうした実験ではタマの入手の可能な物質しか供試されていないようであった。多くの生理活性物質が天然物から抽出され、化学構造と生理活性が解明されても、動物実験に進むことが出来ないで、そのまま消えてしまったタマも多く見かけられている。動物実験に供試出来る量のタマを我々が作れば、更にがん予防の医学的研究が進むと思っている。企業にとっては、評価のはっきりしないタマを大量生産して動物実験に供試するためには、疾病予防に関する領域で商売が出来るという見通しが必要であるが、一面では、こうした予防医学の分野に興味を持った、「タマ屋」

Why drinking green tea could prevent cancer

Epidemiological studies suggest that the consumption of green tea may help prevent cancers in humans; also, breast and prostate cancers in animal models are reduced by green, but not black, tea¹. Here we offer a possible explanation. We have inferred (using molecular modelling) and subsequently demonstrated that one of the major ingredients of green tea inhibits urokinase, an enzyme crucial for cancer growth.

Tea is drunk in three forms: black (78%), green (20%) and oolong (2%). Green tea contains many polyphenols known as catechins, including epigallocatechin-3 gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC) and epicatechin-3 gallate (ECG). The brewing of black tea oxidizes

the catechins, destroying any beneficial effects². Several mechanisms of anticancer activity of catechins have been postulated, but none seems universal for all cancers^{3,4}.

Human cancers need proteolytic enzymes to invade cells and form metastases. One of these enzymes is urokinase (uPA). Inhibition of uPA can decrease tumour size or even cause complete remission of cancers in mice^{5,6}. The known uPA inhibitors are unlikely to be used in anticancer therapy because of their weak inhibitory activity or high toxicity.

We have searched for new uPA inhibitors by computer modelling using the active site of uPA as a template. Coordinates of human uPA were kindly provided by C. Phillips⁷, National Cancer Institute,

MayBridge, and Merck 3D databases of 190,000 compounds were used to select inhibitors by Biosym LUDI and DOCKING programs. In these calculations, the relative position of inhibitor and receptor (uPA) with the minimum potential energy represents the most probable way of binding. Polyphenols, among other compounds, showed good inhibitory potential. One of them, EGCG (a component of green tea), binds to uPA, blocking His 57 and Ser 195 of the uPA catalytic triad and extending towards Arg 35 from a positively charged loop of uPA (Fig. 1a). Such localization of EGCG would interfere with the ability of uPA to recognize its substrates and inhibit enzyme activity⁸.

We have verified our computer calculations using an amidolytic assay of uPA activity in the presence of different concentrations of EGCG. The uPA activity was quantified spectroscopically using Spectrozyme, which releases a chromogen on specific cleavage by uPA. EGCG from two different suppliers showed almost identical rates of uPA inhibition.

We have compared the ability of EGCG to inhibit uPA with that of a well-known inhibitor, amiloride, and a control sample where no inhibitors were used (Fig. 1b). EGCG is a weaker inhibitor than amiloride, but can be consumed in much higher doses without any toxicological effects. Amiloride is administered in a maximum dose of 20 mg per day, whereas a single cup of tea contains 150 mg EGCG, and some tea lovers consume up to 10 cups a day⁹.

Such high levels of a uPA inhibitor are likely to have a physiological effect and could reduce incidence of cancer in humans or the size of cancers already formed. Theoretically, EGCG might inhibit cancer formation in many different ways; however, we postulate that the well-known anticancer activity of green tea is driven by inhibition of uPA, one of the most frequently overexpressed enzymes in human cancers.

Jerzy Jankun
Steven H. Selman
Rafal Swiercz*
Department of Urology, and *Department of Physiology and Molecular Medicine, Medical College of Ohio, Toledo, Ohio 43699-0008, USA
e-mail: jzjzy@uolink.utoledo.edu
Ewa Słrzygczak-Jankun
Department of Chemistry, The University of Toledo, Toledo, Ohio 43606-3390, USA

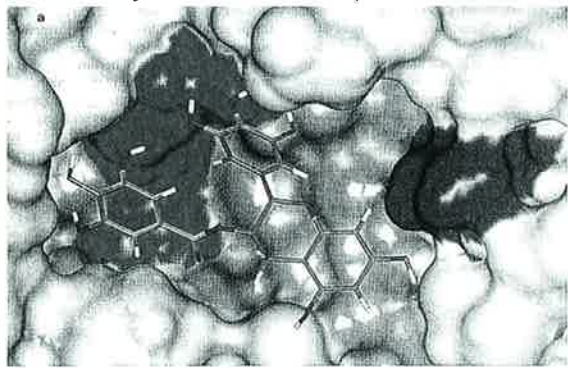
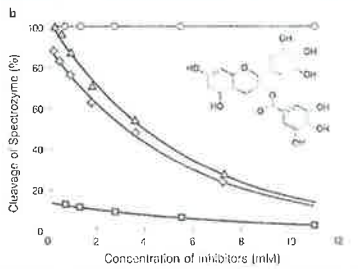


Figure 1a, Connolly surface of uPA showing the catalytic triad His57, Asp102 and Ser195 (red) at the bottom, and Arg35, Arg37 (blue) at the rim of the cavity. EGCG, well fitted into this cavity, is shown as a stick model in green (C), red (O) and white (H). The calculated energy of intermolecular interaction between EGCG and uPA is -119.81 kcal mol⁻¹; LUDI score, 498; calculated K_i , 1.04×10^{-5} M. b, Cleavage of Spectrozyme by uPA in the presence of EGCG (inset) from Sigma (blue triangles), and from MayBridge (UK (purple diamonds), amiloride (green squares), and control sample (orange circles). Experimental mixtures (50 nM His with 0.01% Tween 80, 0.01% PEG 8000 buffer, pH 8.2) were incubated with 1 µg of uPA and decreasing amounts of inhibitor for 15 min. 100 µl of this mixture was incubated in a 96-well microplate with 50 µl (2.5 mM) Spectrozyme (carbobenzyl-(γ)-Glu-(α)-H-D-Gly-Arg-pyrrolysine-2C₂H₄OH from American Diagnostic Inc., Greenwich, Connecticut), for 10 min. Absorbance, which is inversely proportional to the uPA inhibitory activity⁸, was measured at 406 nm on a microplate reader.



1. Wang, C. S. et al. *J. Med. Genet.* **30**, 1039-1049 (1993).
2. Shao, C. D. et al. *Anticancer Res.* **13**, 109-110 (1993).
3. Fujita, H. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90**, 509-511 (1993).
4. Horiguchi, H. et al. *Chem. Eng. J.* **35**, 101-103 (1993).
5. Jankun, J., Kubiś, R. & Słrzygczak-Jankun, E. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* **33**, 559-563 (1995).
6. Swiercz, R. et al. *Urology* **46**, 645-648 (1995).
7. Phillips, A. et al. *J. Biol. Chem.* **268**, 2372-2374 (1993).

が少ないことにもよると思っている。

こうした事を考えて、会社のトップの理解を得て予防医学への「タマ探し」、「タマ作り」の研究をしてきたが、3年前に山梨大学工学部に赴任してからもこの夢を追って実験している。タマ造りの方法が出来たら興味のある企業に協力をお願いして、医学者と一緒に基礎的予防医学の研究を進展させていきたいと夢をふくらませている。

これが、一人の工学者が、ガン予防を目指した医学者の集まりである日本がん予防研究会の末席を汚している所以であ

る。以下に、これまで私がこの目標で多くの共同研究者と研究してきた経過についてレビューして、「タマ探し」、「タマ作り」屋の魂を披露したい。

2. 黒ゴマ培養細胞の物質

ゴマは古くから健康に良い植物として重用されており、既に紀元前3000年ごろの「神農本草経」や後漢時代の「傷寒論」に薬としての使用が記載されている。現在、主としてアジアの国々の料理では、ゴマ種子、ゴマ油の持っている抗酸化作用に注目し、香味のみならず、健

康食品としても推奨されている。これまで、ゴマ植物の生成する抗酸化物質の研究は名古屋大学の一派によって深く研究されてきた。我々は、タマの大量生産を先ず考慮し、植物細胞培養法によって生成する物の中から生理活性物質を探すことにした。黒ゴマのもしから増殖性の細胞を誘導し、35度Cという高温度で良く増殖する培養条件を確立した(ゴマは熱帯植物で紫外線の強いサバンナが原産地)。培養した細胞の中から、合成抗酸化剤BHA(ブチルヒドロキシアニソール)に匹敵する抗酸化活性を持つポリフェノール配糖体を二種類見いだした(図1)。これらは強い抗発がんプロモーター活性(EBV法: Epstein-Barr Virus 初期抗原発現抑制を見る)を持っていることが観察された。動物実験ではマウスによるDMBA-TPA皮膚化学発がん系でパピローマの発生を抑制した。これらのポリフェノールはグルコースに結合したカフェ酸のオルト水酸基が抗酸化活性をもたらし、配糖体の親水性によって緩やかな生理作用が期待された。しかし、抗酸化活性と発がん抑制活性の関係は解明されていない。配糖体の一つはアクテオサイドとしてすでに様々な生薬の成分として報告されている。黒ゴマ培養細胞には比較的多量に含まれているので、医学的立場から興味ある実験が可能ではないかと考えている。

抗発がんプロモーター活性を指標にして、黒ゴマ培養細胞の成分を更に探索していく研究から、脂溶性の成分としてレチノイン酸に匹敵する、強い抗発がんプロモーター活性を持ったトリテルペン化合物が二種類見いだされた(図2)。これらの物質はマタタビから分離されているが、発がん抑制作用は知られていなかったものである。黒ゴマの培養細胞には微量しか含まれていないため、動物実験のサンプルを供給することは難儀であった。23kgの生細胞から化合物1(esculentic acid)は102mg、化合物2はさらに微量で11mgを純品として取得した。

図1 Phenolic Glycosides with Potent Antioxidative Activity found in Cells of *Sesamum indicum* L

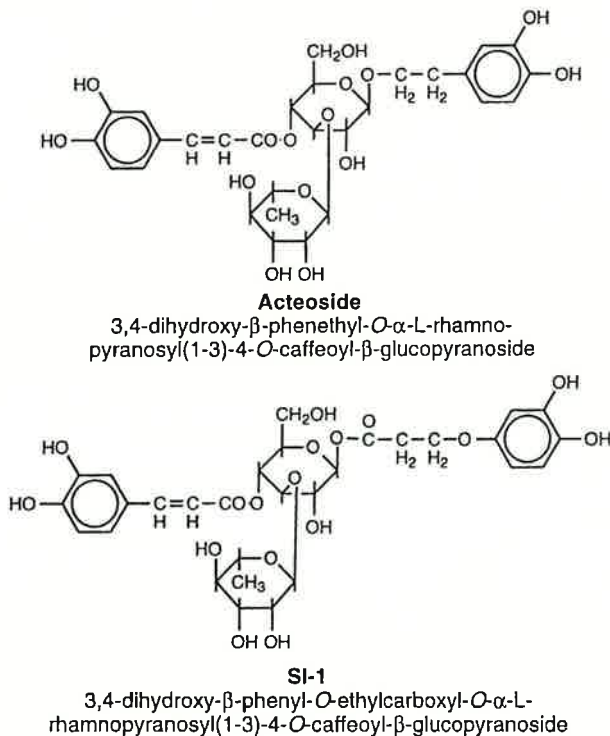
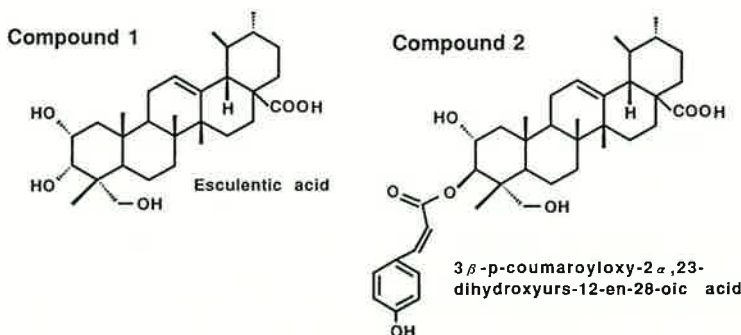


図2 Chemical Structure of Anti-Tumor Promoting Compounds Produced by Cells Culture of *Sesamum indicum* L.



3. 黒ゴマ培養細胞のトリテルペンの発がん抑制作用

培養細胞から分離した強い発がんプロモーター活性を持つ esculentic acid とそのクマール酸誘導体は極性の低い画分に含まれているので、これらの中間精製物を用いて、マウスによる発がん抑制実験を行なった。

DMBA-TPA 皮膚化学発がん系において TPA の 50 倍量の黒ゴマトリテルペン化合物の塗布によって 60% のパピロー

マ発生を抑制した。そこで、食品としての経口摂取の可能性を調べるために、サンプルを飲料水 (25 μ g/ml) に添加して自由摂取させたときにも、塗布法よりは低いもののパピローマ発生を抑制した。この結果、黒ゴマ培養細胞由来のトリテルペン化合物は生体内に吸収されて生理活性を発揮することが分かった。

そこで、更に内蔵がんのモデルとして4NQO (ニトロキノリンオキサイド) をイニシエーターに、8%グリセリン水をプロモーターにした肺化学発がん試験でも、トリテルペン化合物の飲料水 (25 μ g/ml) の摂取で60%の肺がんの抑制を認めた (表1)。

植物由来のトリテルペン化合物には同様な抗発がんプロモーター活性が報告されているが、黒ゴマ培養細胞中のトリテルペン化合物は強い生理活性を持っている事が特徴である。こうしたトリテルペン化合物がゴマの種子中にも存在することが期待されているが、詳細なことは今後の研究課題である。

4. 大豆醗酵食品のイソフラボン

大豆には、ダイジン、ゲニスチン、グリシチンなどのイソフラボン配糖体が比較的多く含まれており、これらの配糖体は食品として摂取された後、腸内細菌によって加水分解されてアグリコン (ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン) になって吸収される。大豆食品の健全性の一面はこうしたフラボノイドの生理活性に有ると言うことが良く研究されている。一方大豆醗酵食品 (味噌、醤油、納豆、テンペなど) はそれらの原料よりも更に健康に良いと言われている。例えば、醗酵の進展に伴って、抗酸化活性が著しく増加することが知られている。この原因は、醗酵によって大豆中の成分が変化して、生理活性を持った抗酸化性物質が蓄積しているものと考えられた。そこで我々は、どのような物質が生成して、抗酸化活性を示しているのか研究した。その結果、黒麹カビ (*Aspergillus niger*) 黄色麹カビ (*Aspergillus oryzae*) などの醗酵微生物が大豆のイソフラボン化合物を分解代謝して、抗酸化活性の強い、水酸化イソフラボンに効率良く変換していることが分かった。大豆イソフラボンの主成分であるダイジンのアグリコン (ダイゼイン) に水酸基が一つ加わり、4ケの水酸基を持った化合物 (8-hydroxydaidzein) であることを確認した (図3)。この物質は合成抗酸化剤 (BHA) とほぼ同じ程度の強い抗酸化活性を持っており、紫外線に対する障害抑制効果も

表1 Incidences of Pulmonary Tumors in Mice Treated with M-100 Fraction

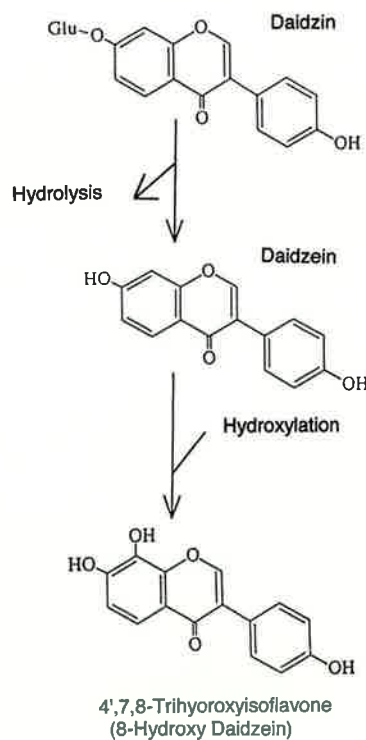
Group Treatment	Total No. of tumors	No. of Tumors per mouse	% of mice with tumors
1. Water alone	0	0	0
2. 8% glycerol alone	0	0	0
3. 4NQO + water	3	0.2	13.3
4. 4NQO + 8% glycerol	48	3.2	100
5. 4NQO + 8% glycerol + M-100 Fr. (2.5mg/100ml)	12	0.8	40

同様な強さを示した。紫外線障害抑制活性はアルファトコフェロールの60-100倍、大豆中のイソフラボン (ダイゼイン、ゲニステイン) よりも15倍の強い活性が確認されている (図4) このタマは大豆から比較的容易に醗酵生産することが可能であるから、発がん抑制作用や、紫外線に対する皮膚老化抑制の動物実験や医学生理学的な基礎研究のために供給することが可能である。また、これらの結果は、大豆醗酵食品の健康によいと言われてきたことの一面を示していると考えている。

5. ガン予防食品への壁

ここまで研究が進み、有効性が次第に確認されて基礎研究が進捗していくとき、商品化の見通しは次第に遠のいて行った。それは、ガン予防に対する実証試験の困難さと、法律の問題であった。早くから始めた我々の研究の進捗に合わせ

図3 Proposed Pathway of Isoflavonoid Transformation by *Aspergillus niger* IFO 4414



て、アメリカ国立がん研究所の画期的プロジェクトである「デザイナーフーズ」の概念がわが国にも導入されて、商品の認可に関する基礎的研究も具体的に進展すると期待していた。特定保健用食品にはガン予防のガイドラインが無かったので、どのような開発をしていったらいいのか、サッパリ検討がつかないまま、足踏みせざるを得なかった。もう少しガン予防の医学者が実際の商品化に対する指

図4 Comparison of Anti-UV-B Activity among 4',7,8-trihydroxyisoflavone and Other Isoflavonoids Contained in Soy bean

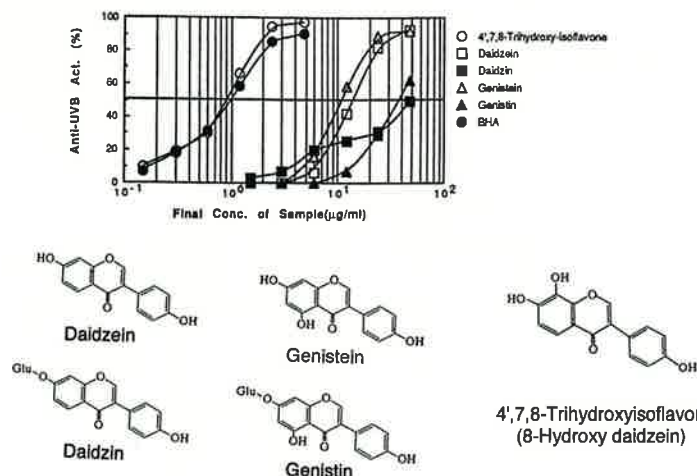
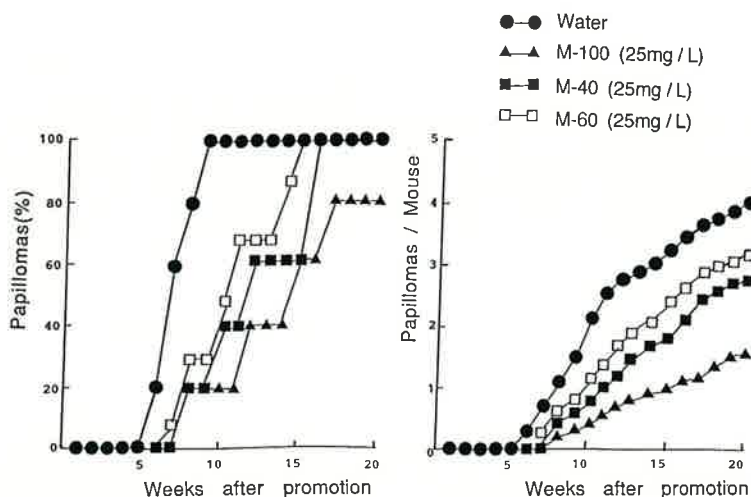


図5 Inhibitory Effect of Oral Administration of Sesame Fractions on UVB-induced Skin Tumors in Mice



針を提供してくれたらと、現在でも思っている。そこで我々は、ガン予防食品は21世紀の課題として何れは実用化されるだろうけれども、研究着手が早すぎた事を反省して、方向転換をした。それは化粧品の分野への応用であった。紫外線による皮膚がんの問題はオーストラリア、アメリカの白人には切実な問題であり、こうした領域のマーケットが期待されているが、わが国では黄色人種のためにさして切実では無かった。しかし、皮膚の老化抑制を目指した化粧品は次世代の薬用化粧品として期待されている。そこで、紫外線に対する皮膚の炎症抑制と皮膚がんの予防に焦点を絞って実験を継続した。

6. 紫外線 (UV-B) 発がん抑制作用

皮膚の老化現象(シミ、シワなど)の大きな原因は紫外線である。医学的にも皮膚がんや白内障予防への応用も可能であろう。これまでも、紫外線によるマウス発がん抑制研究は、アスコルビン酸誘導体、ベータカロチン、茶ポリフェノール、ヨクイニン、クルクミン等が報告されており、抗酸化物質応用の可能性が示唆されている。

そこで、in vitroでの評価方法を兎赤血球膜脂質を用いて、独自に構築した紫外線障害の評価方法で黒ゴマ培養細胞中の生理活性物質を再評価してみた。期待したように、紫外線により引き起こされた細胞障害を黒ゴマ培養細胞由来のタマが効果を示した。アクテオサイドや化合物

2のポリフェノール配糖体を含む粗精製物(M-40,M-60)、トリテルペン化合物を含むM-100を用いてマウスの皮膚がん抑制実験を行なった。

紫外線はイニシエーション、プロモーション何れにも作用しているから、紫外線のみによる実験では、飲料水(25µg/ml)の摂取で有意に発がんを抑制した。さらに、イニシエーションにDMBAを用い、プロモーションに紫外線を照射して、サンプルは飲料水から摂取させたところ図5のような結果が得られた。これまでの化学発がんの実験と同じ傾向でトリテルペン化合物を含むタマが最も強い抑制効果を示した。

紫外線照射の初期の段階のヘアレスマウスは皮膚に炎症をを起こしているが、飲料水からのタマの摂取では紫外線による炎症は抑えられていた。こうした急性作用に対する抑制効果を考慮すると薬用化粧品への応用が考えられよう。経口摂取による皮膚の老化抑制は究極の化粧品であると考えている。

7. おわりに

これまでに、黒ゴマ培養細胞の生理活性物質につて、その応用を目指した研究の概要をまとめた。この研究で最も悩まされたのは、マウス動物実験によって有効性を見いだした抗酸化物質、抗発がんプロモーター活性物質等の有効成分を、どのような商品セグメントで実用化していくか、とすることである。食品分野では「デザイナーフーズ」のコンセプトの商品がまず考えられたが、細胞培養生産物と言うことは置くとしても、ゴマの有効成分を濃縮強化して「フーズ」として日常摂取することには、まだ課題が残されていると考える。強化されたトリテルペン化合物等をどの程度、何時摂取すると良いのか、強化されすぎた効果はないのか、他の食品成分との相乗効果はないのか、発がん防止や老化抑制などの長期間に及ぶ実証試験をどのようにするのか、また最終的には、目的の効果をどのようにしたら、Public acceptanceされるのか、などの疑問が出てくる。このような実用化の段階で、「フーズ」としてのマウスの実験結果をヒトに応用するときの評価法のガイドライン標準化も重要である。

また、化粧品分野では、安全性と効果の基準が、これまでよく化粧品に使われてきた成分とは違う機能性を要素にしているから、新しいガイドラインが必要だろう。皮膚老化抑制と言う現象をどのようにとらえていくのか、慢性的効果の証

明をどのようにしていくか、等の課題も残っている。

このように、これから益々期待されていく予防医学領域の商品の実用化に向けては、多くの課題が有り、医学、薬学、生理学的な観点からの基礎的研究、天然物有機化学の知見の蓄積による実用化評価ガイドライン構築が重要である。

こうした基礎医学の研究には大量のタマが必要になり、そのための物質生産のための工学的研究が私の使命と考えている。

【文献】

- 1) 三村精男: 黒ゴマ細胞の高温度培養による抗酸化性物質生産. バイオサイエンスとインダストリー. 50:546-551, 1992
- 2) 三村精男, 竹林恵一, 庭野満, 徳田春邦, 西野輔翼, 岩島昭夫: ゴマ培養細胞の産生する抗発癌プロモーター. 日本癌学会総会記事, 第50回 p.57, 1991
- 3) 三村精男, 竹林恵一, 庭野満, 徳田春邦, 西野輔翼, 岩島昭夫: 黒ゴマ培養細胞産生物の肺発癌二段階試験法による発癌抑制. 日本癌学会総会記事, 第51回 p.48, 1992.
- 4) N.Okada, K.Takebayashi, J. Kawashima, M.Niwano, A. Mimura, Y.Takahara, H.Tokuda: Inhibition of Epstein-Barr Virus (EBV) activation by triterpenes in *Sesamum indicum* L callus. Plant Tissue Culture Letters, 11, 145-149, 1994.
- 5) K.Takebayashi, A.Mimura, A. Ichikawa, M.Niwano, Y. Takahara, T.Osawa: Cultivation of *Sesamum indicum* L callus cells at 35 C. Plant Tissue Culture Letters, 11, 129-133, 1994
- 6) A.Mimura, K.Takebayashi, M.Niwano, Y.Takahara, T.Osawa, H.Tokuda: Antioxidative and anticancer components produced by cell culture of sesame. American Chemical Society Symposium Series No.547, Food phytochemicals for cancer prevention, p281-294, 1994.
- 7) A.Mimura, M.Niwano, H.Tokuda, T.Osawa: Anti-tumor promoting triterpenoids produced by cell culture of sesame. International Conference on Food Factors; Chemistry and Cancer Prevention (Hamamatsu Dec. 10-15, 1995)
- 8) A.Mimura, S.Yazaki, H.Tanimura: A potent antioxidative and anti-UV-B isoflavonoide transformed microbiologically from soybean components. American Chemical Society Symposium on Functional Foods (San Fransisco, April 13-17, 1997)

投稿を歓迎します

がんの予防に関わる広い分野の投稿をお待ちしています。エッセー風の短い原稿、外国での関連学会、研究会の報告や研究室訪問なども。

1'-Acetoxycavicol acetate、Auraptene による発がんの抑制と解毒酵素修飾作用

田中 卓二
(岐阜大学医学部第一病理助教授)



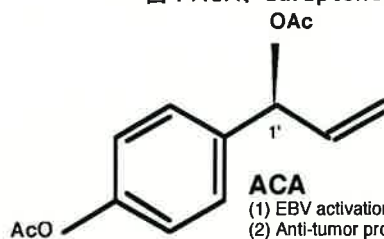
先般、西野輔翼教授を代表世話人として開催された第4回日本がん予防研究会はUICCシンポジウムのchemopreventionのセクションとドッキングし、さらに2つのシンポジウムでは我が国における最新の成果と今後の研究方向を示唆するユニークな発想に基づいた研究成果が報告された。

私たちのグループは天然物による発がん抑制を目指し、動物を使った基礎的な仕事を続けている (Crit Rev Oncol/Hematol 25: 139-174, 1997)。本稿では、食用植物、果物中から抽出・単離された新しい化合物 1'-acetoxycavicol acetate (ACA) と auraptene (図1) による発がん抑制に関する共同研究の経緯と成果を紹介したい。

従来より、身近かつ普段ヒトが口にしていく食用材料に含まれている新しいがん抑制化合物を見出したいと探していたところ、平成4年第51回日本癌学会でACAに関する興味深い発表 (演題番号

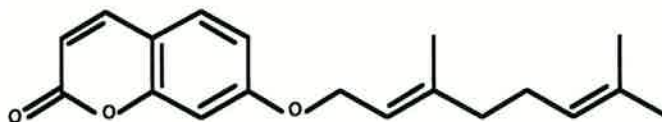
187、総会記事p.48) を偶然拝見した。東南アジア等で食用、薬用植物を精力的に収集し、その中の抗発がん物質を単離、実験を行っている大東肇教授 (京大農学部)、村上明先生 (近畿大学)、小清水弘一教授 (近畿大学) のグループ (Asia Pacific J Clin Nutr 3: 185-191; 1994; Cancer Lett 95: 139-146, 1995) によるこの発表では、「タイ王国で料理の香り付けや薬用にも利用されているナンキョウ *Languas galanga* (生姜科) の根茎から抽出されたACAには、(i) in vitro 発がんプロモーション抑制活性の検定系である Epstein-Barr ウイルス活性化抑制試験で著明な抑制活性を、(ii) マウス皮膚2段階発がんモデル (DMBA/TPA) で強力なプロモーション抑制作用がある」というもので極めて興味深いものであった。早速その場でACAの提供を申し出た。御存じのよう

図1 ACA、aurapteneの化学構造と生物学的活性



ACA

- (1) EBV activation inhibitor
- (2) Anti-tumor promoter in DMBA/TPA-induced mouse skin carcinogenesis
- (3) Superoxide generation inhibitor in differentiated HL-60 cells
- (4) Induces GST and QR activities
- (5) Present in *Languas galanga* (Zingiberaceae)
- (6) Inhibits 4-NQO-induced tongue carcinogenesis in rats
- (7) Inhibits ACF formation induced by AOM
- (8) Inhibits AOM-induced rat colon carcinogenesis



Auraptene

- (1) EBV activation inhibitor
- (2) Anti-tumor promoter in mouse skin
- (3) Superoxide generation inhibitor in differentiated HL-60 cells
- (4) Induces GST and QR activities
- (5) Abundant in the peels and sarcocarps of natsumikan and hassaku orange
- (6) Abundant in the bottled fresh juice of hassaku and grapefruit
- (7) Inhibits ACF formation induced by AOM
- (8) Inhibits 4-NQO-induced tongue carcinogenesis in rats

に動物実験では、混餌投与してある物質の発がん修飾作用をみる場合、多量の検体が必要となる。早く先生方の了解を得、学会終了後まもなく送って頂いた。病理屋には解りませんが恐らく、その単離には大変な労力と時間が必要であつたらうと推測し感謝した。提供を受けた後、早速2つの動物発がんモデル実験を開始した。その結果、「4-NQOによる口腔発がん、AOMによる異型腺窩巢 aberrant crypt foci (ACF) 発生と大腸発がんを効果的に抑制し、それぞれの実験系で毒性も無いことから有望な発がん抑制作用が期待できる」との報告を行った (Jpn J Cancer Res 87: 349-356, 1996; Carcinogenesis 18: 1113-1118, 1997; Jpn J cancer Res 印刷中)。発癌剤投与で亢進した標的臓器の細胞増殖を抑制することがその作用機序の一つとして示唆されたが、一方、ACAには強力な抗酸化作用、xanthine oxidase (XOD) 阻害活性がみられ、その抗酸化作用も重要な発がん抑制作用機構の一つとして考えらる。事実、第3回の本研究会(名古屋)では小西陽一教授がCDA食による内因性ラット肝発がんに対するACAの優れた予防効果を報告されている。同時に、大東、村上、小清水グループは、XA/XOD系とNADP oxidase系の両システムを介したO₂⁻産生を抑制し、細胞内での過酸化物質 (LOOH) 量を低減させることを報告している (第3回研究会; Oncology 53: 386-391, 1996)。

さらに日本人が摂取している食物、なかでも果物のうち柑橘類の蜜柑には d-limonene をはじめいくつかの発がん予防物質が存在する。d-limonene は腎毒性が指摘されているので他に新しいがん抑制物質を予想し、郷里松山市の愛媛柑橘資源開発研究所小川浩史博士の協力を得て、蜜柑中の hesperidin、diosmin の口腔・食道・大腸発がん抑制作用を報告した (Cancer Res 57: 246-252, 1997; Carcinogenesis 18: 761-769, 1997; Carcinogenesis 18: 957-965, 1997)。一方、前述の村上先生から蜜柑の果実やジュースに興味深いクマリン類化合物があり、それを単離、精製したとの連絡を受けた。それが auraptene で、興味深い点は解毒酵素の glutathione S-transferase (GST) 活性を誘導するという点で、早速実験をされた北海道医療大学薬学部衛生化学教室和田啓爾助教よりデータを受け取り確認した。データによれば、マウス胃内強制投与した auraptene は肝 GST 活性を BHA と同程度誘導し、その発がん抑制作用が予想された。大東、村上、小清水グループらは既にマウス皮膚発がん系において抗プロモ

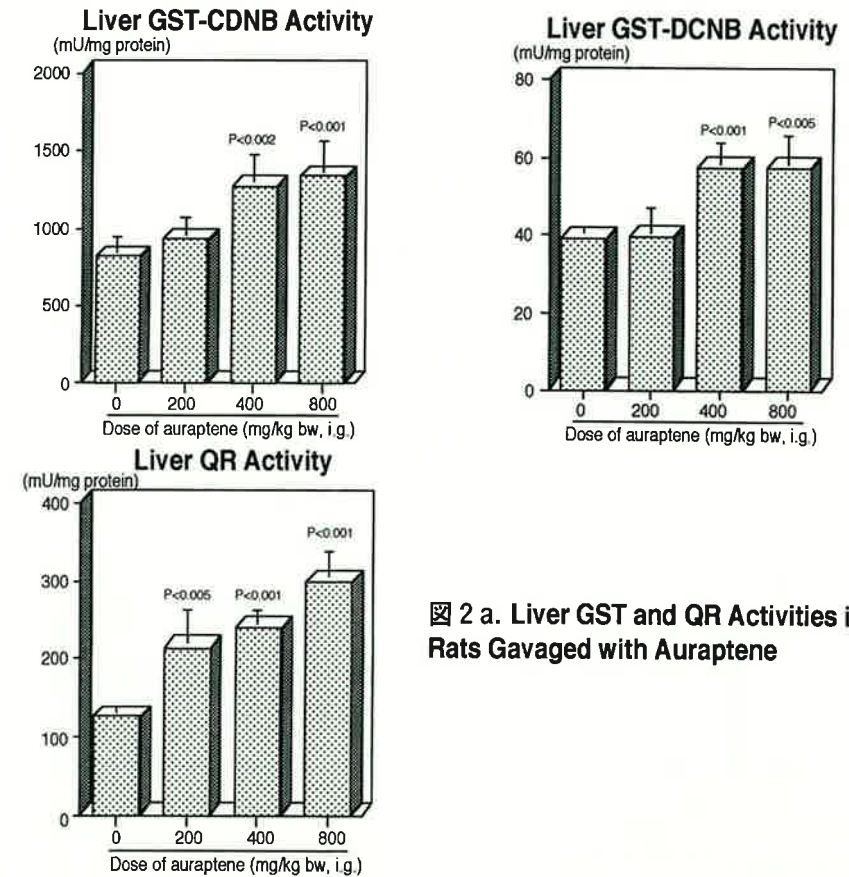
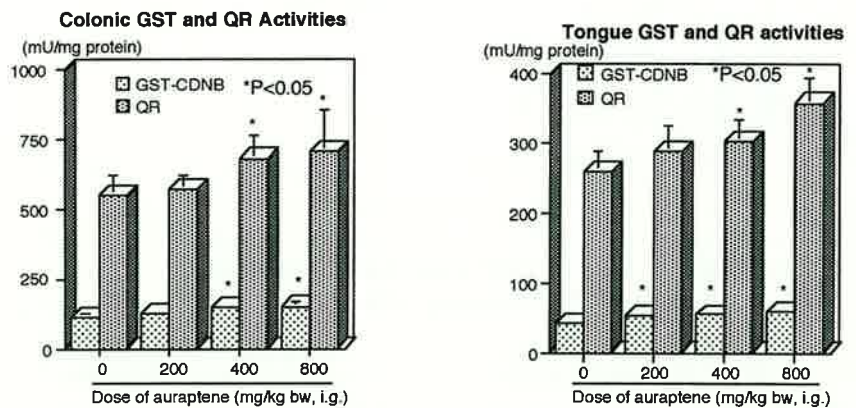


図 2 a. Liver GST and QR Activities in Rats Gavigated with Auraptene

図 2 b. GST and QR Activities in Colon and Tongue of Rats Gavigated with Auraptene



ーション作用を有することを明らかにした (Jpn J Cancer Res 88: 443-452, 1997)。大東教授を通じ和歌山県農産物加工研究所で夏蜜柑から抽出・精製された auraptene を使用して、私たちも口腔発がん (投稿中) や大腸発がんにおける修飾作用を検討した。大腸の ACF に対しては用量相関を持ってその発生を有意に減少させ (Carcinogenesis 印刷中)、大腸がん発生への影響をみた長期の実験は終了したばかり

りで肉眼診断であるが顕著な抑制がみられた。

その作用機序の一つとして、和田博士のデータから肝や大腸、口腔 (舌) に於ける解毒酵素の修飾を疑い、早速当教室川端邦裕君 (大学院生)、岐阜県立大学原明教授、角本幹夫君 (大学院生) と短期実験を行った。Auraptene (800、400、200、0mg/kg 体重) をラット胃内に連日 5 日間強制投与し、最終投与の 30 分後に

肝、大腸、舌におけるGST活性とquinone reductase (QR) 活性を測定した。結果を図2に示すが、いずれの臓器でもGST活性、QR活性は800、400mg/kg体重投与群で有意に上昇しており、用量相関もみられた(図2a:肝、図2b:大腸、舌)。

このような結果を得て、ACAにも同様の解毒酵素修飾作用があることを予想し、検討したところ図3のような結果を得た。

即ち、aurapteneと同様にACA(200、100、50、0mg/kg体重)をラット胃内に

連日5日間強制投与し、最終投与の30分後の肝、大腸、舌におけるGST活性とQR活性を調べた。結果は、50mg/kg体重の大腸GST活性を除きいずれの臓器でもGST活性、QR活性は50、100、200mg/kg体重投与群で有意に上昇し、加えて用量相関もみられた(図3a:肝、図3b:大腸、舌)。

このようにACA、aurapteneには発がん剤投与で亢進した細胞増殖の抑制、抗酸化作用に加えて解毒酵素の誘導作用があり、Talalayらの言う解毒酵素誘導による

発がん抑制の可能性も示唆された。今後、他臓器での修飾効果、毒性(慢性)の有無の再確認、がん遺伝子・がん抑制遺伝子発現への影響、細胞回転への影響、大腸がんに関してはCOX-2への影響、Minマウスを使用した実験などを検討して行きたいと考えている。

以上、ACA、aurapteneによる発がん抑制の作用機序を解毒酵素の修飾を中心に述べたが、自然界には発がん抑制作用を持つ化合物が沢山存在すると予想される。そのような化合物を見出し、発がん修飾作用を検討していくには、発がん予防に興味を抱きヒトのがん発生抑制を願う研究者がそれぞれの得意分野を携え垣根を越えて検討して行く必要を痛感している。上記物質を含めた天然物によるヒトへの応用にまだまだ検討の余地がある。様々な角度からの注意深い検討が必要であり、clinical trialにはその対象となる集団の検討やbiomarkersの検討も必要であろう。最近、緑茶成分のEGCGがウロキナーゼ活性を抑制することがコンピュータモデリング手法を使い明かにされた(Science 387: 561, 1997)。幸い本研究会には各種の分野の研究者が参画されていますので、新しい観点からの共同研究が望まれ、ヒトのがん発生抑制を目指す我々の一層の奮起が必要と思われる。(以上の研究を行う上で、森秀樹教授をはじめ西野輔翼教授、国立がんセンター津田洋幸部長、愛知がんセンター立松正衛部長から貴重なアドバイスを頂きました。)

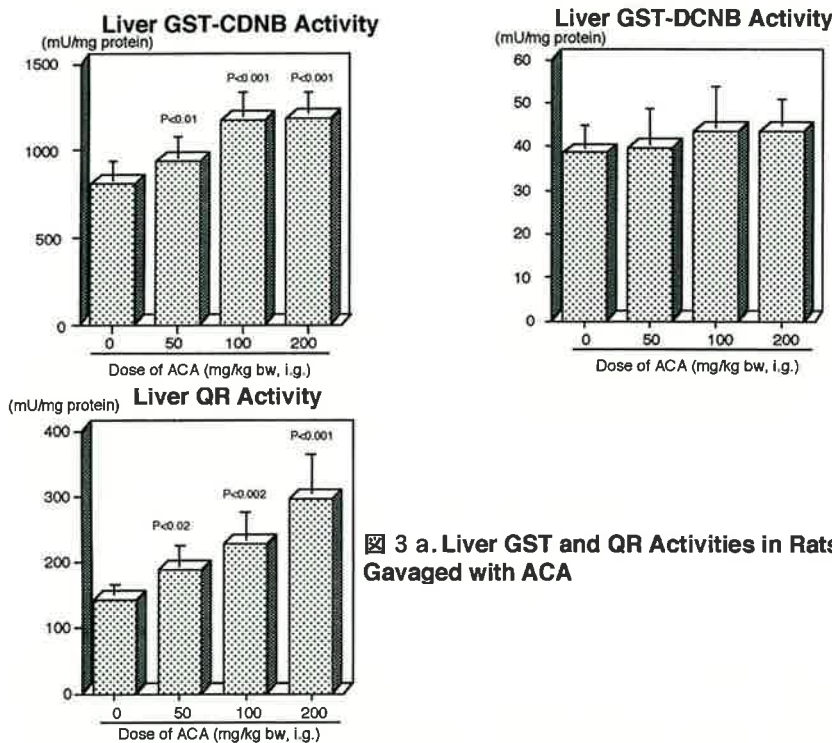
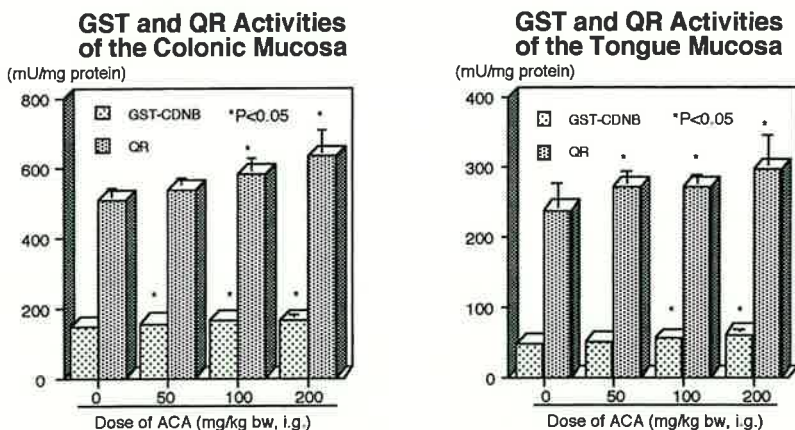


図3 a. Liver GST and QR Activities in Rats Gavaged with ACA

図3 b. GST and QR Activities in Colon and Tongue of Rats Gavaged with ACA



第2回 ISCaC

国際がん化学予防学会(略称ISCaC=International Society of Cancer Chemo-prevention)の2nd Annual Conferenceが、1997年8月28日~30日にSt.Gallen(スイス)で開催された。

(詳細は次号で紹介の予定)

ISCaCで会員を募集

ISCaCで会員を募集しています。入会申込書は日本がん予防研究会事務局にありますので、ご希望の方にはお送り致します。

なお申し込み申請は各自でお願いします。

炎症と癌

細川 真澄男

(北海道大学医学部癌研究施設病理部門教授)

はじめに

炎症とは、「傷害組織あるいは組織傷害因子に対する生体の局所的防御反応」と定義され、一般の炎症は組織の修復が完了すると正常に復するのを原則とする。しかし、炎症刺激が排除されずに長く局所に停滞すると炎症反応は潜延し慢性炎症として長期間にわたって組織を刺激し続けることになる。炎症と癌の関係は、癌細胞の、手術後の縫合創に沿った増殖や骨折部位への転移などが気付かれており、炎症が癌細胞の増殖に好条件を作っているかもしれないと推察されていた。さらに、微生物感染症においては、慢性感染症が癌を誘発する可能性についても論議がなされてきた。1980年に報告されたDoll and Petoの解析によるとヒトの癌の原因の10%に感染症が関与しているされる。この数字にはそれなり根拠はあるのであろうが、筆者は、感染症その他による炎症がもっと高率に癌に関与していると考えている。それは炎症細胞が産生する活性酸素やサイトカインが癌の各ステップに関与する実験的証拠が蓄積されているからである。実際、多段階癌の各ステップに関わる因子全体の3分の1は活性酸素ではないかとの推定もされている。Dollらは癌の原因の60%以上を喫煙(30%)と食物(35%)からの発癌性化学物質が占めると推論した。確かに正常細胞の遺伝子DNAが障害され、変異が固定する発癌最初のステップであるイニシエーションにはこれら化学物質が強力に働くものと考えられる。ところがイニシエーションを受けた癌細胞は弱い作用の遺伝子毒性物質に極めて影



響されやすい状態となるため、これらの細胞は炎症細胞が産生する活性酸素あるいはサイトカインによって、容易に発癌のステップを進めいくことになる。従って、イニシエーションを受けた細胞の微小環境局所に炎症が惹起されると発癌のステップは進行することになる。つまり、多種類の発癌要因のひとつとして炎症が極めて重要となるのである。

慢性刺激・感染症と癌

平成8年7月に開催された第16回札幌がんセミナー国際シンポジウム(細川代表世話人)のタイトルは“Molecular Mechanisms for Inflammation-promoted Pathogenesis of Cancer”であり、炎症と癌を関係を本格的な主題として開催された最初の国際会議であった。この国際シンポジウムではヒトの癌の記述疫学から明らかになってきた慢性感染症と癌との関わり合い、実験的な局所炎症と発癌、さらに、炎症が発癌の各ステップに関与する機序を炎症性サイトカインや活性酸素の立場から討論され、最後に抗炎症剤や抗酸化剤による発癌の予防の可能性が提示された。

まず、基調講演で杉村隆博士は、発癌の重要な要因として、Witchowの慢性刺激説、Pottoの煙突掃除人の陰嚢癌、また、山極・市川のコールタールの連続塗付による家兎耳介の人工発癌を例に挙げ

て、慢性刺激chronic stimuliが発癌の要因となることを紹介した。カングリと呼ばれる熱した石を懐炉とする風習による腹部の皮膚癌やビンロウジュの葉を噛む習慣による口腔癌も慢性刺激による発癌の例として報告されている。これら慢性刺激を受けた局所には繰り返し起こる細胞の破壊と再生が観察される。この細胞の再生過程が癌細胞の発生を促進すると考えられる。さらに後に述べる様に発癌プロモーターであるTPAあるいは類縁物質には強い皮膚刺激性と起炎作用が証明されている。つまり、プロモーションのステップにも炎症反応が関与すると考えられる。

もうひとつ慢性炎症を惹起する要因として、慢性感染症がある。2番目の基調講演でJulie Parsonnet博士がヒトの癌の原因としての慢性感染症について解説した。ウイルス、細菌をはじめとして、寄生虫などが長く体内にとどまり、炎症反応を繰り返し起こすことがある。この中で、ウイルス感染と発癌にはいわゆる慢性感染症とは異なった機序、すなわちウイルスが癌関連遺伝子を持っていて、それが発癌のきっかけになることもある。しかし、肝炎ウイルスと肝癌や単純ヘルペスウイルスやヒトパピローマウイルス(HPV)と子宮頸癌などでは潜延するウイルス感染による慢性炎症が細胞の癌化に関与する可能性も指摘されている。細菌ではヘリコバクター・ピロリhelicobacter pylori(H. pylori)と胃癌が最近特に注目されている。寄生虫では東南アジアにおける肝吸虫Opisthorchis viverriniと胆管癌、アフリカのエジプト住血吸虫Schistosoma hematobiumと膀胱癌などの関係がある。いずれも微生物の感染が長期にわたって繰り返し起こることが条件である。なぜ感染が潜延するかが問題である。感染と同時に動員される好中球などの炎症細胞の排除機構が十分に働かないからと考えられるが、それには、微生物側に炎症反応によって排除されない逃避機構が備わっているためであろう。例えば、近年その重要性が注目されて胃癌におけるH. pylori感染は感染組織に特殊性がある。すなわちこの菌は胃壁上皮を覆うの厚い粘液下に隠れ感染しており生体の炎症細胞の攻撃を巧みに宿主の排除機構を潜り抜けている。実験的には、大腸菌誘発慢性炎症によるラット膀胱癌、ヒトの肝炎・肝モデルであるLECラットに観察される銅代謝異常に起因する慢性肝炎の後に発症する肝癌などの報告がある。

感染する微生物自体が癌関連遺伝子を保有している癌ウイルスの感染において



第16回札幌がんセミナー国際シンポジウムの記念撮影

も、ウイルスによるトランスフォーム細胞が癌細胞としての無限の増殖性を獲得するステップには、炎症性のサイトカインを主体とするプロモーターが必要であると推察されている。実際、多くのヒト癌ウイルスの感染は必ずしも発癌と結びつかない。感染人口の極わずかししか発癌しないのはウイルス感染に続いて働く第2の因子が必要であることを示唆している。また、確実な証拠はないが、その第2の因子として考えられているのがほかの微生物感染や環境因子による慢性の感染刺激ではないだろうか。例えば、EBVによって癌化したBリンパ球は宿主免疫によって攻撃される。何らかの環境因子によって、免疫攻撃性が抑制されたときに臨床的なリンパ腫として発症する。北大の大里外誉郎教授らは、EBVによるバーキットリンパ腫多発地域であるアフリカの原地調査の結果、その地域に野生する植物の抽出物にEBVトランスフォーム細胞の増殖を助けるプロモーターが含まれることを明かにした。このプロモーターには極めて強い刺激性と共に免疫抑制作用がある。

炎症がなぜ発癌を助けるのか？

慢性刺激には細胞や組織の破壊が伴うことを前にも述べたが、その破壊に関与するのが腫瘍壊死因子（TNF）やリントキシン（LT）などの細胞傷害性サイトカインであり、 O_2^- 、 H_2O_2 、 $\cdot OH$ 、NO (nitric oxide) などのフリーラジカル；活性酸素である（図1）。また、細胞の破壊に続いて起こる再生のために上皮細胞増殖因子（EGF）や線維芽細胞増殖因子（FGF）などの細胞増殖因子である。炎症の局所ではこれらの因子のほか、TGF- β 、免疫担当細胞の分化や増殖を助けるIL-1、IL-6など、GM-CSFなどのサイトカインが産生される。急性炎症ではこれらの因子が必要に応じてシークエンシャルに産生され終息して治癒する。先にも述べた様に、慢性炎症ではそれが終息せずに繰り返して産生されることに問題があるのではないだろうか。それは、これら炎症に伴って産生される因子はgeneticにも、また、epigeneticにも発癌を促進すると考えられるからである。

再生して来る増殖の盛んな細胞は発癌性化学物質や活性酸素などの遺伝子毒性に高い感受性を示すと考えられる。また、このようなDNA障害が遺伝子変異を誘発し固定するためには、細胞の分裂が何度か繰り返されなければならない、活性の強さとともに作用の持続時間も重要である。それは一時期に強い作用が働く

図1 活性酸素の生成過程と抗酸化酵素

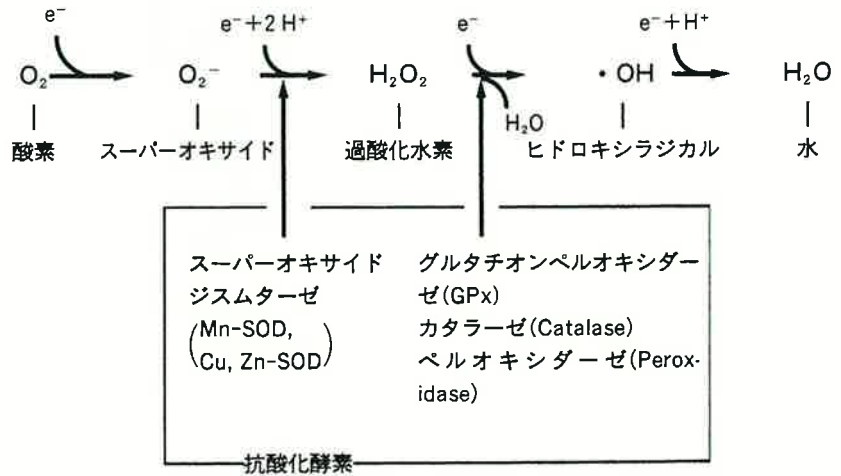
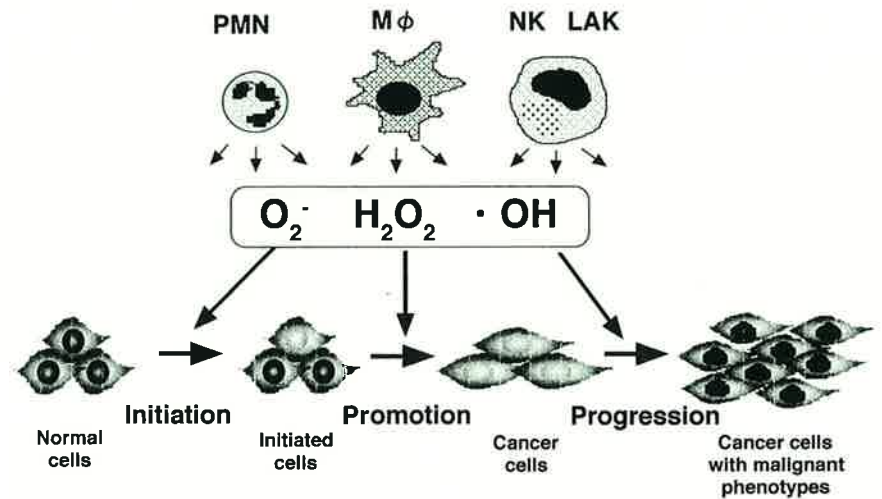


図2 活性酸素と発癌・悪性化



と、細胞遺伝子の傷害が強くなり細胞は変異細胞として生き続けられないが、極く弱いDNAに対する傷害活性は遺伝子に傷ついた細胞を生存させ、長い間繰り返すうちに変異を固定化してしまうからと考えられる。これが癌化の各ステップを促進していくのではないだろうか。本来、生体が自己の恒常性を護るために引き起こす炎症反応は、長時間作用した場合に細胞の遺伝子変異を起こすのに丁度よい強さのDNA傷害性を示す量の活性酸素を産生すると考えられる。もちろん、このように炎症細胞が産出する活性酸素はその現場に存在する大部分の細胞を殺してしまうと考える。癌化するのはDNAの傷害を受けながら生存し続ける少数の細胞である。

炎症細胞の産生する活性酸素のDNA傷害性
一口に炎症に伴う活性酸素が発癌に関

与すると言っても、それを実験的証明するのは容易ではない。多くの報告が間接的に化学発癌物質が炎症反応を惹起することを示したものである。DMBA-TPAの多段階発癌モデル；マウス皮膚発癌モデルでも、炎症反応がそのプロモーションにすなわちepigeneticに関与し、抗酸化作用を持つ物質がこれを抑制すると報告されている。すなわちプロモーターであるTPAは炎症に関与するオルニチン脱炭素酵素（ODC）やTNF、GM-CSFを産生させることが明らかになっている。

筆者らは、炎症細胞が癌細胞の悪性化進展を惹起することを示すためのマウス実験モデルを作製した。すなわち、マウスのMCA誘発線維肉腫より、正常同系マウスに増殖し難い培養癌細胞を樹立した。この退縮癌細胞（QR細胞）は通常の移植量（ 2×10^5 ）皮下移植されたマウスでは全く増殖しないが、同じ細胞数を

plastic plateやgelatin spongeなどの異物と共に移植すると70%ほどのマウスで増殖してくることを観察した。この様にして増殖した癌を構成する細胞は同系マウスでの造腫瘍性も、肺転移能も増強されており、明かに悪性度が進展していた。組織学的に観察すると、これら異物を共存させた局所には好中球をはじめとするマクロファージ、リンパ球などの炎症細胞の浸潤を認め、それらに近接して癌細胞が増殖していることが確認された。QR細胞をplastic plateやgelatin spongeなどの異物反応性の炎症細胞と混合移植すると増殖してくるし、また、混合培養するDNAの変異を起こしたクローンの出現頻度が増加するが、mannitolなどのラヂカルスカベンジャーを添加するとその増加が抑えられる。これらの観察から、筆者らは異物により癌細胞の増殖局所に集積してくる炎症細胞が産出する活性酸素がQR細胞の悪性化進展を促進していると推察した。この推察は、炎症細胞と混合培養されたQR細胞では活性酸素にDNA傷害の指標である8-OHdG量が増加することが観察され確かめられた。また、*in vivo*でも、ビスマスやPSK、レンチナンなどのBRMを投与して、QR癌細胞の増殖する局所にメタロチオネインやスーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)、グルタチオン・ペルオキシダーゼ(GSH-Px)、カタラーゼ(catalase)などの抗酸化分子を誘導すると悪性化進展が有意に抑制された。つまり、炎症細胞が産生する活性酸素が癌細胞プログレッションに関与することを明かにした。さらに、抗腫瘍エフェクター細胞である好中球、マクロファージ、NK細胞、LAK細胞の産生する活性酸素も同様な悪性化進展が起こることを示す成績を得ている。この実験系は、発癌過程における活性酸素の役割を解析する効率よい簡便なシステムであると考えられる。また、浜田淳一博士らは増殖因子EGFやTGF- β にも癌細胞の悪性化進展を促進する作用があることを報告している。筆者らは発癌過程の最終ステップであるプログレッションを観察しているが、上に述べた様に、炎症細胞の産出する活性酸素の多段階発癌の各ステップにおける役割を解析した研究が多く報告されている(図2)。

炎症は癌の病態も悪化させる

上に紹介した筆者らの研究も含めて、癌細胞の増殖する局所に観られる炎症反応は様々な機構で癌の病態を悪化させる。例えば、炎症局所に浸潤するマクロファージの産生するPGE₂やTGF- β は抗

腫瘍免疫を抑制し、癌細胞の増殖を助長する。また、癌悪液質cachexiaの誘因としてIL-6やTNFなどの炎症性サイトカインが関与している。この観点から、味の素基礎研究所の羽室淳爾博士は、活性化マクロファージは還元型と酸化型とに区別することができ、還元型は抗腫瘍効果を示すが、酸化型マクロファージがIL-6やPGE₂やTGF- β を産生するとの説を提唱し、「癌組織は治療することのない炎症である」というDvorak博士の言葉を引用している。癌組織には炎症組織と同様なサイトカインや血管内皮増生因子(VEGF)が産生されていることから推察すると、治療しないのは癌細胞よりも癌組織を構成する間質細胞や細胞外マトリクス(ECM)の方に問題があるのかもしれない。患者のQOLの維持が問題なる今後の癌治療においては、この様な観点からの治療法を指向することも必要であろう。

おわりに

微生物感染による慢性炎症に起因する癌は、当然感染を防ぐことが予防になる。H. pylori陽性者では抗生物質により徐菌が胃癌発生にどのように効果があるかが検討されている。一方、炎症反応を抑制する薬剤であるアスピリンなどの非ステロイド消炎剤(NSAID)に大腸癌などに予防効果があることが報告されている。また、抗酸化剤による発癌の予防の実験が試みられている。と言うよりは、緑茶や紅茶の成分であるカテキンや食物色素の含まれるフラボノイドなど、癌に予防効果を示す物質の多くが抗酸化作用を示すことが明かになりつつある。これらな観点からの研究が、癌と炎症の関係をより明確にし、癌の化学予防により有効な薬剤の開発に結びつくと期待される。

【参考文献】

- 1.Parsonnet,J.: Molecular mechanisms for inflammation-promoted pathogenesis of cancer The sixteenth International Symposium of the Sapporo Cancer Seminar, Cancer Res.,57:3620-3624,1997.
- 2.Hamada,J.et al:Progression of weakly malignant clone cells derived from rat mammary carcinoma by host cells reactive to plastic plates.Jpn.J.Cancer Res.,83:483-490,1992.
- 3.Okada,F.et al:Malignant progression of a mouse fibrosarcoma by host cells reactive to foreign body(gelatin sponge). Br.J.Cancer,66:635-639,1992.
- 4.Okada,F.et al:Progression of weakly tumorigenic mouse fibrosarcoma at the site of early phase of inflammation caused by plastic plates.Jpn.J.Cancer Res.,84:1230-1236,1993.
- 5.Okada,F.et al:Enhancement of *in vitro* prostaglandin E2 production by mouse fibrosarcoma cells after coculture with various anti-tumour effector cells. Br.J.Cancer,70:233-238,1994.
- 6.Hamada,J.et al:Enhanced effect of epidermal growth factor on pulmonary metastasis and *in vitro* invasion of rat mammary carcinoma cells.Cancer Lett.,89:161-167,1995.

Symposium on Dietary Factors in Cancer Prevention The State University of New Jersey

若林 敬二

(国立がんセンター研究所がん予防研究部長)



New Yorkから列車で南西に約1時間のところにNew Brunswickがある。駅からタクシーで15分ぐらいでニュージャージー州立大学のキャンパスに着く。とにかく広いキャンパスに驚く。そのキャンパス内の医学部の講堂で6月12-14日に、がん予防における食事要因のシンポジウムが開催された。このシンポジウムはニュージャージー州立大学のChung S. Yang, Allan H. Conney及びHarold Newmark博士等が主催したもので、米国内からの出席者がほとんどで、全体の参加人数は約150名であった。日本からの出席者は小林博博士(北大)、藤木博太博士(埼玉がんセ)、中地敬博士(埼玉がんセ)、石川秀樹博士(大阪成人セ)、松本浩彦博士(京府医大)、及び私を含め6人であった。

初日、6月12日午前、Walter Willett(ハーバード大)及びBruce Ames(カリフォルニア大)両博士の発表が行われた。Willett博士は脂肪及び総カロリーの発がんに及ぼす影響について、又、Ames博士はがん予防における抗酸化剤の果たす役割について論じた。午後は、Bandaru Reddy博士(米国健康財団)、Martin Lipkin博士(ストラングがん予防セ)及び若林敬二が、通常のラット又はマウス、さらにはトランスジェニックマウスを用いて大腸発がんにおける脂肪の影響、特に ω 3型多価不飽和脂肪酸による発がん抑制及び ω 6型多価不飽和脂肪酸による発がん促進作用について報告した。又、Elio Riboli博士(IARC)は主にヨーロッパで行なわれている乳がんに関する疫学研究を紹介し、乳房中の ω 3型多価不飽和脂肪酸、特に α -リノレン酸量が多いほど、乳がんの発症が抑制されること、又、発がんにおける ω 3/ ω 6比の重



研究討議をする発表者。若林先生（左端）とReddy博士、Lipkin博士、Riboli博士、Birt博士

要性を発表した。更に、Diane Birt博士（アイオワ大）はカロリー制限による発がん抑制のメカニズムを細胞増殖シグナルの調節作用の観点から論じた。

2日目の最初の発表はLee Wattenberg博士（ミネソタ大）であった。博士はミオイノシトールとデキサメタゾン併用のA/Jマウスの肺がんモデルにおいて効率よく発がん抑制作用を示すことを報告した。続いて、藤木博太博士は緑茶ポリフェノールの発がん抑制機構、Michael 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化合物の発がん抑制機構について発表した。George Bailey博士（オレゴン州立大）はニジマスの肝腫瘍モデルを用いて、クロロフィリン、インドール-3-カルビノール等による発がん抑制作用について報告した。Fred Kadlubar博士（NCTR）はヘテロサイクリックアミンであるPhIPのDNA付加体生成を阻害する食品又は食品成分を検索し、紅茶抽出物及びkahweol: cafestol palmitatesの混合物が効率よくDNA付加体生成を抑制したことを報告した。更に、Stephen Hecht博士（ミネソタ大）はphenethyl isothiocyanateを多く含むクレソンはNNK誘発肺発がんの抑制に有効であることを発表した。午後のセッションではがん予防の臨床及び介入研究の進捗状況が紹介された。すなわち、Waun 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、Charles Boone博士（NCI）及びMichael Wargovich博士（テキサス大）はがんのバイオマーカーについて、Dean Brenner博士（ミシガン大）はアスピリンによる大腸がんの化学予防について発表した。夜7時からErnst Wynder博士

（米国健康財団）のKeynote レクチャーがあり、がん予防における食事要因の重要性が強調された。

3日目は、まずPeter Greenwald博士（NCI）が、米国内で行なわれているがん予防研究の現況を紹介し、がん予防における食事要因の果たす役割について論じた。続いてPelayo Correa博士（ルイジアナ州立大）はヘリコバクターピロリ感染と胃がんとの関連性及びその予防法について発表した。更に、Wei-Cheng You博士（北京大）も、抗生物質やビタミンE、C等を用いたヘリコバクターピロリの除菌に関する中国における研究の経過について報告した。Larry Clark博士（アリゾナ大）はがん予防介入試験でセレンを1日あたり200 μ g投与したグループでは、肺、前立腺及び大腸がんの発生が有意に減少したことを報告した。最後に、Harold Newmark博士（ニュージャージー州立大）はAIN-76A飼料を変更し、ウェスタンスタイル飼料〔脂肪（40%カロリー）、リン酸（0.8mg/kcal）、カルシウム（0.11mg/kcal）、V.D.（0.05IU/kcal）〕を作成し、10~20週間マウスに投与すると、大腸、乳腺、脾臓及び前立腺の細胞増殖が亢進することを発表した。更に、このウェスタンスタイル飼料でマウスを2年間飼育すると、大腸に腫瘍性病変が出現することも報告した。

これら口演発表に加えて、数十のポスタープレゼンテーションが行なわれた。ポスターは主にお茶に関する発表が多く、活発な討論が行なわれた。食事はヒトがん発生に深く関与していることより、食事要因の発がん抑制機構の追求が今後益々重要になってくると思われる。

賛助会員に18社が加入

平成9年の賛助会員加入は下記の18社(9月1日現在)です。心から御礼を申し上げます。
・アミノアップ化学(札幌)・エーザイ(東京)・江崎グリコ中央研究所(大阪)・協和醗酵工業(東京)・呉羽化学工業(東京)・三共(東京)・大鵬薬品工業創薬センター(飯能)・ツムラ(東京)・日本化薬(東京)・日本ケロッグ(東京)・日本シャクリー(東京)・萬有製薬つくば研究所(つくば)・堀井薬品工業(尼崎)・三井農林食品総合研究所(藤枝)・持田製薬(東京)・ヤクルト本社中央研究所(国立)・山之内製薬(つくば)・湧永製薬広島事業所(広島)

継続、新規加入お願い

平成8年賛助会員の継続と新規加入のお申し込みをお待ちしております。

〈編集後記〉

今回のNews Letterでは、臨床サイドからの投稿を二ついただくことができた。がん予防の研究推進のために、これまでも臨床医学分野の研究グループが大きな貢献をしてきたわけであるが、今後さらに臨床系研究者の層が厚くなり、活躍していただくことがますます重要になってくる。幸いなことに、多くの臨床系の先生がこの研究分野に興味を持って参画して下さるようになってきており、心強く感じている。一方、工学分野からも投稿をいただいた。がん予防について取り組んでいる研究者が広い範囲にわたっていることが分かっていただけのではないだろうか？ 多彩な分野の研究者が色々な視点から研究をすることによって、効率の良い発展ができることは間違いないところであり、今後さらに広い範囲でがん予防の研究が行われることが望まれる。その場合情報交換が重要であるのは言うまでもないが、当研究会のNews Letterを活発に利用していただくことも一つの方法であろう。また、新しい発がん抑制物質に関する研究の進捗状況の紹介や、炎症とがんについての投稿もいただいた。そして、本年6月に米国で開催されたSymposium on Dietary Factors in Cancer Preventionでの発表に関して、若林先生（国立がん研）にまとめていただいた。お忙しい中、御執筆いただいた先生方に感謝したい。

ところで、がん予防の分野においても他の研究分野と同様に遺伝子工学の利用が広がっていくものと予測されるが、それをただ見ているだけではなく、我々自身でプロジェクトチームを作って積極的に推進してはどうだろうか？ 独創的な基盤的研究成果が日本から生まれることを期待して、提案するしだいである。（西野 輔翼）

発行 Japanese Society For Cancer Prevention
日本がん予防研究会
会長 西野輔翼(京都府立医科大学学生化学教授)
編集委員(本号担当者※)
大島 明 垣添 忠生
小林 博 富永 祐民
※西野 輔翼 (50音順)

事務局：札幌市中央区大通西6
北海道医師会館内
TEL 011-241-4550 FAX 011-222-1526
問い合わせ、入会のご希望などは事務局へ