

# NEWS LETTER

No.21 Sep.  
1999

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

### 第6回がん予防研究会 を開催して

会長  
垣添 忠生  
(国立がんセンター中央病院長)



第6回がん予防研究会を平成11年7月16日、17日の両日、東京で開催させていただいた。170名にのぼる多くの会員の皆様のご参加と活発な議論をいただいたことを、まずもって御礼申し上げたいと思う。

広大ながん研究領域の中で、発がん研究はわが国のお家芸の一つであり、これまでに数多くの成果をあげてきた。これらの研究の発展の一つの方向性が動物における発がん予防あるいは発がん抑制研究あるいは発がん物質そのものに関する研究だった。この領域でもわが国の研究水準は高く、国際的にも高く評価されている。

ところがヒトを対象としたがん予防、すなわちがん一次予防研究は、わが国ではとり組みの遅れた研究領域だった。だ

からこそ、がん予防研究会が結成され、基礎研究とヒトを対象とした臨床試験を融合させる努力がいろいろとなされてきた。それでも、被験者からのインフォームド・コンセントの取得の難しさ、薬剤の長期投与による毒性発現の可能性、研究遂行のための費用の問題など多くの障害があり、このがん分野の研究の発展は必ずしも十分なものとはいえなかった。

第6回がん予防研究会をお世話させていただくに当たり、この点にもっとも注目してプランを練ってきた。「動物がん予防の喜びと空虚、ヒトがん予防の喜びと苦しみ」と題するシンポジウムを初日に企画したのはこの意図からである。また2日目の最終に「ヘリコバクター・ピロリの除菌：その期待と不安」と題するパネル・ディスカッションを企画したのも、ヒトを対象とする研究を慎重に進めていく手掛かりとしてヘリコバクター研究をとらえ、問題点を深く掘りさげ、自由に議論し、他のがん予防に向けた臨床研究の参考にしていただくのが願いだっ

た。シンポジウム「動物がん予防の喜びと空虚、ヒトがん予防の喜びと苦しみ」は国立がんセンター研究所のがん予防研究部長、若林敬二先生の司会で行われた。まず、名古屋市立大学病理の白井智之先生に「動物がん予防研究の現状と展望」を、次いで、愛知県がんセンター研究所の富永祐民先生に「ヒトがん予防研究の現状と展望」と題して講演いただいた。この二つの講演は会長から特にその意図を明瞭に演者に依頼して準備いただいたものである。白井先生、富永先生とも、動物およびヒトでこれまで実施されてきた膨大な研究を手際よくレビューいただいた。この知見を共通の認識として、動

物や細胞を使った基礎研究と、ヒトを対象としたがん予防研究が進行中でデータが集まりつつあるもの、あるいは開始された、という観点から三題の発表をいただいた。すなわち、国立がんセンター研究所・化学療法部の津田洋幸先生らによる「ウシラクトフェリン (bLF) によるがん予防」が、国立がんセンター研究所・がん予防研究部の川森俊人先生による「COX-2 選択的阻害剤によるがん予防」が、そして京都府立大学・生化学部の西野輔翼先生による「リコペン、緑茶ポリフェノールによるがん予防」の三題である。いずれも十分な基礎研究の上でヒトを対象とした臨床試験を開始した、あるいは計画中、という段階で、わが国のオリジナルな研究もあり、その最終結果に対する期待はもちろん、基礎研究と臨床研究のつなげ方など活発な議論が展開された。

パネルディスカッション「ヘリコバクター・ピロリの除菌：その期待と不安」は国立がんセンター中央病院・臨床検査部の齊藤大三先生の司会により、三人の演者の基調講演を受け、演者、司会者、聴衆の間できわめて活発な議論が展開された。愛知県がんセンター研究所・病理の立松正衛先生には「除菌によるスナネズミ腺胃がんの抑制」を、順天堂大学・衛生の菊池正悟先生には「胃がん、食道がんと Helicobacter pylori の疫学」を、大分医科大学内科の藤岡利生先生らには「ヒトにおける除菌療法の現状と問題点」をお話いただいた。問題は二つあって、一つは今秋、難治性の胃・十二指腸潰瘍を対象にプロトンポンプ阻害剤と抗生物質の組合せによってヘリコバクターの治療が保険診療上承認される予定であること、いま一つは除菌を受けた3000

# NEWS LETTER



例中、10%に1年以内に胸焼けが発生し、逆流性食道炎が確認されること、その結果、食道腺がんの増加が心配されているという欧米の現実がある。ヘリコバクターの除菌をすることは意味のあることなのか、否か、結論の得られる話ではないが、がん予防の臨床試験を実施する際の多様な視点からの盛んな議論が展開された。

この他に一般演題として口演14題、ポスター発表46題が発表された。いずれも基礎、臨床、疫学など多彩な内容で力のこもった発表が多かった。各演題内容については抄録集を御参照いただくこととし、詳細に触れられないのは残念である。

なを二日目の昼に開かれた世話人会で、数人の世話人の交代が承認された。また、ニュースレターの編集委員に新たに名古屋大学農学部、大澤俊彦先生に加わっていただくこと、この編集委員に現会長、次期会長を加えた8名を幹事として、会の運営の実務を進めることも承認された。次々期、第8回会長として愛知

県がんセンター研究所の田島和雄先生が選出された。疫学出身の会長が予定されたことになる。奇しくも、来年の第7回総会が大阪市立大学の福島昭治会長と、日本がん疫学研究会の会長である大阪大学の森本兼曩先生が協同で淡路島で開催される予定とのことであり、日本がん予防研究会、日本がん疫学研究会のより緊密な関係が確立されるものと期待される。さらに、本会長あて、International Society of Cancer Chemoprevention (ISCaC) のNewsletterへの投稿依頼がきていることから、今後はISCaCとの関係も密なものとなる可能性がある。

この第6回がん予防研究会を機に、動物のがん予防研究だけでなく、ヒトを対象とした臨床研究もバランスよく歩み始めるきっかけができた感じがあり、主催者として大きな喜びを覚えている。

本研究会の学術集会が実りある有意義なものとなるよう、会員の皆様のご指導、ご協力に改めて感謝申しあげる。また、本研究会の設営に向けて力を注いできた国立がんセンター研究所、病院の

皆様、アクセスブレインの皆様、そしてご協力、賛助をいただいた多くの企業の方々に感謝しつつ、第6回がん予防研究会の報告とさせていただきます。

## 訂正

吉田晴彦先生よりNEWS LETTER No.19の2頁の表1の「無効」の値が誤っているので訂正の依頼がありました。

無効
0.07% (1/443)
0.78% (15/568)
2.20% (30/389)
5.32% (30/168)
1.41% (76/1568)

## お願い

一般会費（年会費5,000円）未納の方は郵便振替用紙にてお支払い方宜しくお願い申し上げます。退会希望の方はご一報お願い申し上げます。

賛助会員を募集しております。賛助会費は年間10万円ですが、賛助会員は個人会員3名分の年会費が免除されます。

## 日本がん予防研究会開催予定

第7回日本がん予防研究会（代表世話人・福島昭治大阪大学教授）は2000年7月14日（金）、15日（土）の2日間、淡路夢舞台国際会議場にて開催致します。



## 日本・ヨーロッパがん 予防研究会共同国際 シンポジウムに出席して

伊東 信行  
(名古屋市立大学学長)



Gene-Environmental Interactions in the Digestive Tract: Their Role in Human Cancer の表題のもとに、日本がん予防研究会と European Society for Cancer Prevention との共同になる国際シンポジウムが、ポルトガル第2の都市 Porto で、Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto (IPATIMUP) の主管のもとに行われた。会議場は緑に囲まれた博物館の敷地内で、討論の場として申し分の無い雰囲気であった。日本とポルトガルはともに胃癌の頻度が高いこともあり、地元でも注目され、会議の全期間にわたりそれぞれの日のトピックスが、新聞等で報道されていた。一般参加者数からみると、日本からの参加が地理的に離れていたことと、アメリカの消化器病の会議がかさなり、ヨーロッパ側の参加者が予想よりすくなかったが、IPATIMUP の M. Sobrinho-Simoes 教授のグループにより会議は盛り上げられた。

会議はまずヨーロッパ側より European Society for Cancer Prevention の会長である Dr. Hill、日本側より私との二人での introduction により始まった。Dr. Hill は遺伝子発現と環境の相互作用の複雑さと、腫瘍のプロモーションとの関連に注意を促した。私は、化学予防における物質の作用が、同一固体において臓器により相反(促進と抑制)する結果が、しばしば観察されることより、動物固体における全臓器検索の重要性を強調した。ついで消化器癌の化学予防のための background としての講演へと会議は進められた。まずスイスの Dr. Weil によりバレット食道炎から腺癌発生に対する種々の遺伝子要因

の重要性の問題提起がなされた。胃癌モデルについて、愛知県がんセンターの立松先生が、スナネズミ実験胃癌における *Helicobacter pylori* 除菌の胃癌発生に対する抑制的効果を報告し、炎症と発がんの関連について述べられた。ついで国立がんセンターの牛島先生が、胃癌発生に対する感受性を抵抗性遺伝子のマッピングの検索結果より、発がんとその進展における遺伝要因の重要性を強調された。これらの発表を基礎に自由討論の話題提供として、University of Lisbon の Dr. Monteiro は、胃癌における p53 遺伝子変異と glutathione S-transferase null genotype との相関を、また IPATIMUP の Dr. Carneiro は病理組織学的に異なる胃のポリープにおける microsatellite instability について報告した。

午後からは、午前の基礎的情報をもとに、まず大腸癌のテーマで会議は進められた。Karolinska Institute の Dr. Raftar は、Min mice、APC-knockout mice 等の例を示し、遺伝子変異と環境の相互関係の解析より、化学予防が可能になってきた現状について報告し、金沢医大病理の田中先生は、ラット大腸炎モデルにおける発がんを抑制する遺伝子変異とサイトカインの過剰発現との関連で論じた。さらに自由討論の話題提供として、スペインの大腸がん登録、ノルエーの大腸がんスクリーニングとポリベクトミーによる癌予防について報告された。

会議第2日は、IPATIMUP の Dr. David とその研究グループにより、MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6 等の粘液の分子病理と腸上皮化生や胃癌における発現が詳細に報告された。午前の部で最も注目されたのが、広島大学病理の田原先生の胃癌の genetic model であり、胃癌の発生、発育進展にかかわる遺伝子変異が詳細に報告された。そして、IPATIMUP の Dr. Simoes のグループからも、支持するデータが多数発表され、病理診断と標的遺伝子の接点について熱気ある討論が進められた。

肝臓ではイタリアの Padua University の Dr. Farinati と癌研の樋野先生が肝硬変、HCV と肝癌について述べ、特に樋野先生は肝炎を背景とする肝組織の hypercarcinogenic state から normo または hypocarcinogenic state に導く事が肝癌発生の予防につながる事を強調された。

最終日は、Implication for cancer prevention が主題で、イギリスの Imperial College の Dr. Stamp が、主題である gene-environmental interaction の解明に必要なとされる最新の分子病理学的手法について報告した。一方、日本がん予防研究会の代表と

して小林先生は、癌予防の現状とあるべき将来像までを化学予防と宿主要因としての発がん感受性を中心に種々の最新のデータを含め、的確に紹介された。癌の化学予防について白紙に近かった University of Porto の医学部学生にも深い感銘を与えた事は、彼等の積極的な質問からも明らかだった。最後は、小林先生、Dr. Stamp、Dr. Hill、Dr. Simoes ならびに私らによる、まとめのラウンドテーブルディスカッションが行われた。小林先生より、実際に行うべきがん予防の見地からは、距離のある研究が多く、がん予防をしっかりと見据えた方向性のある研究が、今後、必要である事が述べられた。

今回のシンポジウム参加者にとって、ヨーロッパと日本のがん予防の研究状況を互いに認識できたことが今回の大きな成果の一つであり、がん予防には幅広い研究が必要とされ、今後こうした、国際間の情報交換が必要不可欠であることが強調され、3日間のシンポジウムが終了した。

### 賛助会員継続のお礼とお願い

さる6月30日に日本化薬(株)より当研究会への賛助会員継続の申し込みを戴きました。この場をかりて厚く御礼申し上げます

既に下記14社から継続加入申し込みをいただき、会費をすでにお納めいただきました。(6月30日現在)。誠に有り難うございました。

- ・アミノアップ化学(株)
- ・エーザイ(株)
- ・江崎グリコ(株)
- ・大鵬薬品工業(株)
- ・協和醗酵工業(株)
- ・呉羽化学工業(株)
- ・日本化薬(株)
- ・日本シヤクリー(株)
- ・萬有製薬(株)つくば研究所
- ・堀井薬品工業(株)
- ・三井農林(株)
- ・(株)ヤクルト本社中央研究所
- ・山之内製薬
- ・湧永製薬(株)

その他の各社もぜひ継続加入賜りますようお願い申し上げます。

また新規加入も歓迎致します。会員のみなさまの積極的なご紹介を期待しております。

## DNAチップ技術について

西野 輔翼

(京都府立医科大学大学生化学教室)



DNAチップ技術は最近になって急速に発展し、今後の生命科学を支える基盤技術の1つとして注目されている。

多数の遺伝子を同時に解析できるDNAチップを作成する方法としては、2つが並行して開発されている。すなわち、基板上にオリゴヌクレオチドを合成する方法と、スポットする方法、の2つである。実験目的によってこれら2つの方法を選択して用いることになる。

DNAチップ技術は以下に述べるような分野で利用される。

## 1. 遺伝子発現モニタリング

DNAチップと蛍光標識したサンプルとをハイブリダイズさせ、そのチップをスキャニングして蛍光強度を読み取ることによって、遺伝子発現のレベルをモニタリングすることができる。さまざまな状況下における多数の遺伝子の発現プロファイルを一度に比較することが可能であるため、細胞機能の発現・調節に関与する遺伝子群の変化を広範囲に明らかにすることができる。

## 2. DNAチップを用いた遺伝子の塩基配列決定

基板上にオリゴヌクレオチドを合成する方法で作成したDNAチップを用いると、塩基配列決定が可能である。解析する対象が膨大な場合、従来の方法では時間がかかりすぎて現実的には対応不可能であるが、DNAチップを用いた遺伝子の塩基配列決定方法であればこの問題を解決することができる。

## DNAチップ技術研究会

【設立総会案内】【入会申込書】【年会費振込みについて】【法人会員】【Hyper Link!!】【会則】  
【設立総会】

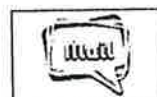
DNAチップ技術研究会の Web サイトへようこそ!

• 日経メディカル DNAチップ最新情報サイト

• Yahoo!

あなたはこのホームページの 3524 番目の訪問者です。

(このページの最終更新日は 99/06/29 です。)



ご意見等は、こちらまでお寄せ下さい。

メールアドレスは dna@basic.kpu-m.ac.jp です。

<http://research.kpu-m.ac.jp/dnachip/home.htm>

99/07/10

図1

## 3. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) の解析

DNAチップを用いた技術の応用分野で注目されているのがSNPsの解析である。疾患や表現形質のバリエーションは genetic diversity による。その一つが1塩基置換のポリモルフィズムSNPsである。染色体上にマップされたSNPsのセットは、今後最も強力な遺伝学の解析手段となると考えられており、そのデータ収集が競い合われているのが現状である。

## 4. その他

がん遺伝子やがん抑制遺伝子の同定や遺伝性疾患の原因遺伝子の同定にDNAチップが利用されつつある。

遺伝子の増幅や欠失領域の解析方法として、これまで comparative genomic hybridization (CGH) 法が用いられてきたが、この方法では感度に限界があった。そこで、全染色体領域をカバーするクローン群を基板上にアレイ状に貼り付けたチップを用いる chip-based CGH が開発された。将来的には、1枚の基板に全遺伝子をカバーできるようになるものと予測されており、それが実用化されれば、がんや遺伝子疾患の原因遺伝子の同定に大きな貢献をすることはまちがいない。

以上のように、DNAチップ技術の応用範囲は極めて広い。したがって、それをどのように使いこなすかが重要となっ

てくる。

なお、この新しい技術は開発途上であり、まだまだ完成されたものではないことに対して十分な注意を払う必要があることを指摘しておきたい。たとえば、遺伝子発現モニタリングについてであるが、従来の方法で得られた解析結果と、DNAチップ技術を用いて得られた解析結果とが一致しない場合があることが指摘されている。その理由は今のところ分かっていない。このような基本的なことから解決しなければならない問題点を含んでいるのである。したがって、本技術を利用する場合には、それらの弱点をよく理解した上で使いこなす必要がある。たとえば、個々の遺伝子の発現の変化について論じる場合には、DNAチップ技術を用いて得られた解析結果のみで論じるのではなく、従来の方法で得られた解析結果もみたくうで論じる必要がある。一方、DNAチップで解析可能なすべての遺伝子発現の変化をパターンとして捕らえて、そのパターンの差あるいは同一性を論じる場合には、DNAチップ技術でしか得られないデータを対象としているわけで、現時点ですでに完成された新技術と受け取ることが可能である。

ところで、本年5月15日に、DNAチップ技術研究会の設立総会が開かれたが、大変な盛況であった。この事実から

## 特集 DNAチップ最新情報サイト (毎日更新)



DNAチップの急速な進展は、医療やバイオ研究を変えようとしている。毎日変化するDNAチップやDNAマイクロアレイの最新情報を全世界からここに集めた。どうぞブックマークして毎日アクセスして下さい。新しい情報がない時は、世界は進歩しなかったと安心下さい。

- V講義・Vセミナー on DNAチップ  
先端研究者が皆さんに分かり易く講義。最先端の技術解説も
- HOT/PAPER(最新論文、毎日更新)
- HOT/US/PATENT(最新米国特許、毎日更新)
- 主要リンク  
アマシャムファルマシアバイオテック  
PEバイオシステムズ
- アンケート
- 問い合わせネットワーク
- 最新ニュース

図2

も、日本における関心の高さがうかがわれる。なお、本研究会のホームページ(図1)が開設されており、活動内容などに関する情報はそこから入手可能である。また、このホームページから、日経バイオテックのDNAチップ最新情報サイト(図2)を見ることもできる。関連したニュースを追いかけることができるため大変参考になる。ぜひ活用していただきたい。

がん予防に関する研究分野においても、この技術が利用価値の高いものであることは明らかであろう。われわれの研究グループも、基板上にオリゴヌクレオチドを合成する方法で作成されたDNAチップを用いるタイプの機器(図3)を導入しており、今後はがん予防研究に広く活用していきたいと考えている。

DNAチップ技術はすでに6年前から報告されているが、その応用は始まったばかりである。最近、DNAチップ技術に関するミニレビューがCell誌に掲載された(Powson, T. and Saxton, T.M., Signaling Networks - Do All Roads Lead to the Same Genes? Cell, 97, 675-678, 1999)が、その末尾に次のような記載があり興味深い。

Oligonucleotide and cDNA arrays are clearly changing the ways we think about cell biology..... Pandora's box has now been opened.

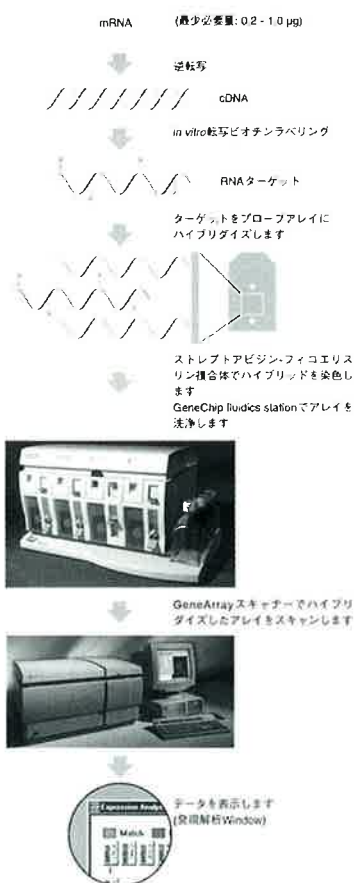


図3

基板上にオリゴヌクレオチドを合成する方法で作成されたDNAチップを用いるタイプの機器

カロテノイドにより発現が変化する細胞周期関連遺伝子の探索 (マクロアレイによる多数の遺伝子の同時解析)

里見 佳子

(京都府立医科大学大学生化学教室)



多くのカロテノイドに発がん抑制作用があることは、よく知られている。しかし、その作用機構については、ほとんど未解明といえる状況にある。我々も、 $\alpha$ -carotene や fucoxanthin が、G1 アレストを起こすこと、c-myc、N-myc の発現を抑制することを見い出しているが、その意義は不明である。今回、そうした状況を乗り越える1つの方法として、最近急速に普及しているマクロアレイを用いて、細胞周期に関連した遺伝子の変化を調べてみた。

### 1. 方法

ヒト大腸がん由来細胞 COLO320DM を4種類のカロテノイド (THF に溶解) で24時間処理し、RNA を抽出、細胞周期関連遺伝子110ヶが blot されているメンブロンとハイブリダイズした (メンブロンは、Clontech 社の Atlas human cell cycle array を使用)。解析は、BAS2000 で行った。カロテノイドは ID50、あるいは、ID50 まで溶けないものは、溶解可能な最大濃度を用いた。調べたカロテノイドは、 $\beta$ -carotene ( $25 \mu\text{M}$ , < ID50)、lycopene ( $30 \mu\text{M}$ , = ID50)、zeaxanthin ( $200 \mu\text{M}$ , < ID50)、 $\beta$ -cryptoxanthin ( $100 \mu\text{M}$ , = ID50) である。

### 2. 結果と考察

ハイブリダイズしたメンブロンを1例を図1に示した。左の強い spot は house-keeping 遺伝子である。多くの遺伝子が増えていることがわかる。解析結果を表1に示す (control と比べて発現が1.5倍以上、上がったものを誘導された遺伝

# NEWS LETTER

子、0.5倍以下になったものを抑制された遺伝子とした)。誘導された遺伝子は少なく、lycopeneを除き3ヶであったが、抑制された遺伝子は多く、 $\beta$ -cryptoxanthin以外は20ヶ前後であった。

次に個々のカロテノイドについての結果を表2から表5に示した。 $\beta$ -Carotene (表2) では、p73、MDM2、E2F-5の3つの遺伝子の発現が上昇していたが、明らかといえるのはp73である。p73はp53関連遺伝子であり、細胞増殖を抑制することが知られているので、 $\beta$ -caroteneの作用機構を考えるうえで興味深い。抑制された遺伝子のうち $\beta$ -caroteneでのみ抑制されたのは、cdc42 homologであった。Cdc42は、アクチン細胞骨格の形成に必要であることから、この遺伝子の抑制は意味があるかも知れない。

Lycopeneでは、明らかに発現が上昇した遺伝子はなく、減少した遺伝子が多く見られた。そのうち、lycopeneに特異的であったのは、CDC2-related protein kinase CHED、MDMX、cdc25A、PLK-1、Ser/Thr protein kinase PCTAIRE-1の5ヶであった。CDC2-related protein kinase CHED、cdc25A、PLK-1は、M期の進行に関わっており、またSer/Thr protein kinase PCTAIRE-1は、cdc2-related kinaseのsubfamilyに属することから、これらの遺伝子の変化は、注目すべきかも知れない。

Zeaxanthinでは、p73、E2F-1、PCNAの誘導がみられた (表3)。 $\beta$ -Caroteneと同じく、p73の変化は、はっきりしていた。E2F-1、PCNAの変化は、それほど強くないが、PCNAの上昇は、zeaxanthinでのみ見られた。発現が抑制された遺伝子のうち、CDK5 activator p35は、zeaxanthin特異的であった。Cdk5はCdc-2 like kinaseであるが、神経細胞特異的に発現していると考えられているので、COLO320DMで見られた変化の意義は不明である。

$\beta$ -Cryptoxanthinでは、CDC42 GAP、

Table 1. Induced or reduced genes by the treatment with a carotenoid

	$\beta$ -Carotene	Lycopene	Zeaxanthin	$\beta$ -Cryptoxanthin
Number of genes that are induced to 1.5 fold or more	3	0	3	3
Number of genes that are reduced to 0.5 fold or less	19	20	25	5

Table 2. Induced genes by the treatment with  $\beta$ -carotene

Name of gene	Mean(fold increase)*	(range)
p73	5.3	(2.5-9.2)
MDM2	2.2	(1.7-2.9)
E2F-5	2.1	(1.7-2.4)

\*Data shows the results of triplicate experiments.

Table 3. Induced genes by the treatment with zeaxanthin

Name of gene	Mean(fold increase)*	(range)
p73	3.9	(2.1-6.2)
E2F-1	2.2	(1.5-3.0)
PCNA#	1.7	(1.6-1.8)

\*Data shows the results of triplicate experiments.

# modulated only in the case of zeaxanthin.

Table 4. Induced genes by the treatment with  $\beta$ -cryptoxanthin

Name of gene	Mean (fold increase)*	(range)
CDC42 GAP	9.0	(7.2-10.9)
Glycogen synthase kinase 3	2.4	(1.6-3.6)
MAPKK5(MEK5)	2.1	(1.6-3.0)

\*Data shows the results of triplicate experiments.

Table 5. Reduced genes by the treatment with  $\beta$ -cryptoxanthin

Name of gene	Mean (fold decrease)*	(range)
p21-RAC1	0.23	(0.18-0.33)
ERK1#	0.28	(0.23-0.30)
Cyclin E	0.37	(0.18-0.47)
CDC27HS#	0.39	(0.34-0.47)
RFC38	0.41	(0.41-0.42)

\*Data shows the results of triplicate experiments.

# modulated only in the case of  $\beta$ -cryptoxanthin

Fig. 1 Effects of  $\beta$ -cryptoxanthin on the expression of cell cycle related genes

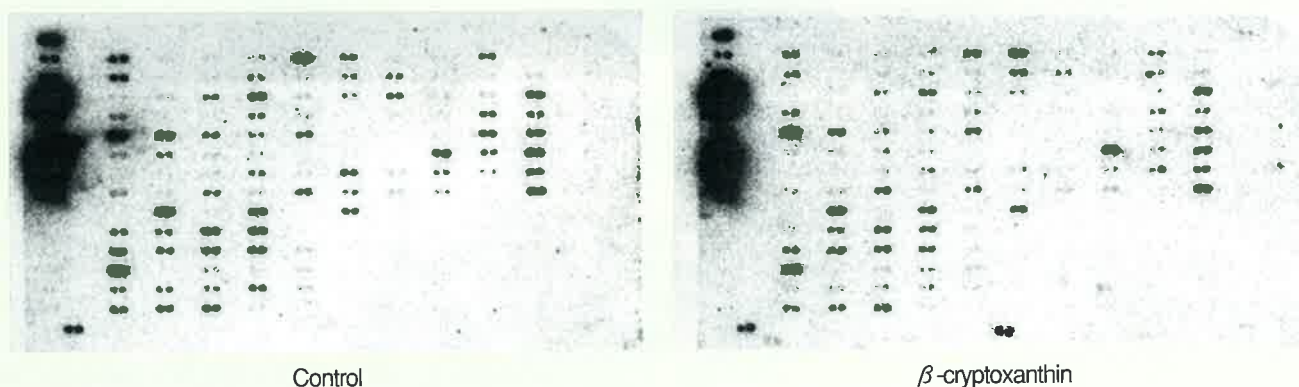


Table 6. Gene that is induced by the treatment with 2 of 4 carotenoids

Name of gene	$\beta$ -Carotene	Lycopene	Zeaxanthin	$\beta$ -Cryptoxanthin
p73	↑	(↓)	↑	

Data shows the results of triplicate experiments.

Table 7. Genes that are reduced by the treatment with 3 of 4 carotenoids

Name of gene	$\beta$ -Carotene	Lycopene	Zeaxanthin	$\beta$ -Cryptoxanthin
Cyclin E	↓		↓	↓
E2-CDC34	↓		↓	↓
RBA/p48	↓	↓	↓	↓
RBP2	↓	↓	↓	↓
JNK1	↓	↓	↓	↓
JNK2	↓	↓	↓	↓

Data shows the results of triplicate experiments.

Table 8. Reduced genes by the treatment with 2 of 4 carotenoids

	number
$\beta$ -carotene and lycopene	2
zeaxanthin	9
$\beta$ -cryptoxanthin	0
lycopene and zeaxanthin	4
$\beta$ -cryptoxanthin	1
zeaxanthin and $\beta$ -cryptoxanthin	0

$\beta$ -cryptoxanthin shows different response from other carotenoids.

Glycogen synthase kinase 3, MAPKK5 (MEK5) の誘導が見られた (表4)。CDC42 GAPの発現上昇は、非常に強いものであった。GAPは、GTP結合蛋白のGTPの加水分解をすすめることにより、細胞内 signal transduction を終了させる役割があることを考えると、 $\beta$ -cryptoxanthin の作用機構において重要な因子の可能性はある。Glycogen synthase kinase 3, MAPKK5 (MEK5) は、それぞれ、細胞内蛋白のリン酸化、signal transduction に関わっており興味深い、その変化は強くなかった。 $\beta$ -Cryptoxanthin により抑制された遺伝子は、p21-RAC1, ERK1, Cyclin E, CDC27HS, RFC38の5ヶであり、そのうち、ERK1とCDC27HSは、 $\beta$ -cryptoxanthin でのみ抑制が見られた (表5)。ERK1は、シグナル伝達系の重要な因子であり、CDC27HSは mitosis をコントロールしていると考えられているので、これらの遺伝子の発現抑制は、意味があるかも知れない。

次に、複数のカロテノイドにより共通に変化が見られた遺伝子についてまとめた。まず、発現が上昇した遺伝子であるが、共通していたのはp73のみであった。p73は $\beta$ -caroteneとzeaxanthinの両方で、発現が上昇していたが、lycopeneでは、逆に減少していた (表6)。Lycopeneでは、誘導される遺伝子も明らかではなく、他のカロテノイドと異なる作用機構があることが示唆される。表7に3つのカロテノイドにより共通に減少が見られ

た遺伝子を示した。Cyclin Eは、 $\beta$ -carotene、zeaxanthin、 $\beta$ -cryptoxanthinに共通であった。他の5つの遺伝子 (E2-CDC34, RBA/p48, RBP2, JNK1, JNK2) は、 $\beta$ -carotene、lycopene、zeaxanthinに共通であった。減少した遺伝子のパターンから、 $\beta$ -cryptoxanthinには、他の3つのカロテノイドと異なる作用機構があることが示唆される。Cyclin E、E2-CDC34は、G1/S移行に必要であり、JNK1,2は signal transduction の mediator であることから、これら4つの遺伝子の変化が共通に見られたことは、興味深い。しかし、RBA/p48、RBP2の減少は、矛盾する結果であり、その意味は不明である。2つのカロテノイドにより共通して抑制された遺伝子の数を表8に示した。 $\beta$ -Cryptoxanthinは、他の3つのカロテノイドとは、異なるパターンを示している。

### 3. まとめ

多くの遺伝子がカロテノイドにより変化することがわかったが、そのパターンは相反する結果もあり、またカロテノイドにより様々であった。変化が見られた遺伝子のうち、CDC42 GAPは、 $\beta$ -cryptoxanthinの作用において、またp73は $\beta$ -caroteneとzeaxanthinの作用において、重要な因子である可能性が示唆された。今後、これらの遺伝子の変化を再確認するとともに、より細かく検討する予定である。

## 抗酸化物質とがん予防

一石 英一郎

(京都府立医科大学第一内科学教室)



### はじめに

毎日の食品や、食品因子には様々な抗酸化物質が存在しており、私達は日常の食事からこれらの物質を摂取している。

一方、生体に酸化ストレスを引き起こす活性酸素種 (ROS: Reactive Oxygen Species) の多くはフリーラジカルであり、がんの発生において様々なレベルにおいて関与することが明らかになりつつある。抗酸化物質の中にはROSを捕捉消去することにより生体内抗酸化作用を期待できるものがある。ビタミンEやビタミンCをはじめカロテノイドやフラボノイドの生体内動態の研究は近年盛んに進められている。

がん発生におけるROSの関与は以前から指摘されており、DNA切断作用、塩基の酸化修飾、腫瘍プロモーターや増殖因子のセカンドメッセンジャーとしてなどがあげられる。近年ではoxidative stress responsible genesに関する研究も盛んで、酸化ストレスによる細胞内発現遺伝子群の変動、遺伝子ネットワークの解析とがん遺伝子、がん抑制遺伝子発現の相関などが今後注目されると考えられる。

これらの分野の進展により、抗酸化物質によるがん発生抑制の機序がより明確になり、今後様々な抗酸化物質の作用機序の違いから、がんの種類、進行度の違いによる抗酸化物質の抑制のメカニズムまで、幅広く進展することが期待される。

### 慢性炎症、化学発がんと抗酸化物質

最近、人体で発生するがんのなかでも胃がん、肝がん、子宮がんなどは細菌、ウイルスによる慢性炎症が原因であろう、という報告が相次いでいる。実際、ヘリコバクターピロリ菌 (HP) に感染

# NEWS LETTER

している胃炎は通常の胃炎と比べて、リンパ球、好中球浸潤が著明であることがいわれている。

また、化学発がんの研究は日本では有名なものが数多くあるが、その化学発がんの機序としてヘテロサイクリックアミンのDNA結合作用やベンゾピレンの代謝産物である6-オキシラジカルのDNA切断作用などが知られている。

この両者は一見異なるように見えるが、前号で熊本大学の前田浩教授がご指摘されているように、キーワードとして活性酸素種、活性窒素種、フリーラジカルが共通項でつながる可能性がある。つまり感染時に炎症性に生ずるフリーラジカルがDNAやタンパクと急速に反応することにより、化学発がんと同様の現象が生じているというものである。

また筆者らの研究室では以前から、発がんプロモーター作用で有名な起炎物質TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) によって、ヒト好中球が盛んにフリーラジカル的一种であるスーパーオキシドを産生する現象を利用した実験系を用いている。このように慢性炎症と化学発がんは密接につながっていることは否定できない事象であると考えている。

このような状況の中で、食品因子の有効成分によるヒト好中球からのスーパーオキシド産生抑制について実験を行ってきた。次項にその一部を紹介する。

## β-クリプトキサンチンによるヒト好中球スーパーオキシド産生抑制作用

温州みかんに多く含まれているβ-クリプトキサンチンが、発がんプロモーターであるTPAにて刺激したヒト好中球産生スーパーオキシドを濃度依存性に抑制することをESR (Electron Spin Resonance) を用いて見出した(図1)。この現象は、慢性炎症期にしばしば急性増悪して好中球が浸潤する病理像がH.P感染胃粘膜などに見られることがあるが、そのような組織傷害進行時にでも、種々の抗酸化物質によって正常細胞傷害緩和をはかることが可能であることを示唆する有力な手がかりである。

## 赤ワイン成分レスベラトロールの抗酸化作用と発がん抑制

動脈硬化予防で現在脚光を浴びている赤ワイン中に含まれる活性成分、レスベラトロールについて、各種ROS・フリーラジカル抑制作用をESRにて測定すると、濃度依存性に各種ラジカル(O<sub>2</sub><sup>-</sup>・OH, DPPH)を抑制した。また生化学



図1 βクリプトキサンチンのヒト好中球誘導スーパーオキシド抑制作用

教室の徳田春邦先生との共同研究にて、レスベラトロールの皮膚二段階発がん抑制実験を行ったところ、レスベラトロール添加にて有意に腫瘍発生が抑制された(図2)。

御存じのように以前から健康によいとされている食品因子の活性成分には抗酸化活性が見出されるものも多く、このような抗酸化物質は、動脈硬化をはじめ各種生活習慣病予防にも効果が期待できるが、同様にがん予防にも効果を発揮する機序が存在すると考えられる。そのメカニズムが疾病予防の意味で共通の経路、シグナル伝達かどうかの詳細は今後の更なる研究に委ねられるが、その糸口を開く可能性として事項にあげる実験系並びにその応用を考えてみたい。

## 発がんプログレッションモデルの開発とその応用

このような状況において、がん進展予防の観点から考えると、腫瘍細胞(良性も含む)の悪性化とROS・フリーラジカルの関与を細胞レベルで解析するモデルは貴重な存在となる。というのも、このようなモデルは抗酸化物質による悪性化の防御の可能性を細胞遺伝子レベルで解明する手がかりを与えてくれる。

北大医学部癌研究施設病理部門の岡田太先生らのグループは、マウス培養細胞を用いてがんの浸潤、転移能の獲得などが観察できるプログレッションモデルを確立している。この系において、炎症(ゼラチンスポンジあるいはプラスチックプレートなどの異物の移入による炎症

INHIBITORY EFFECT OF RESVERATROL ON TWO-STAGE MOUSE SKIN CARCINOGENESIS

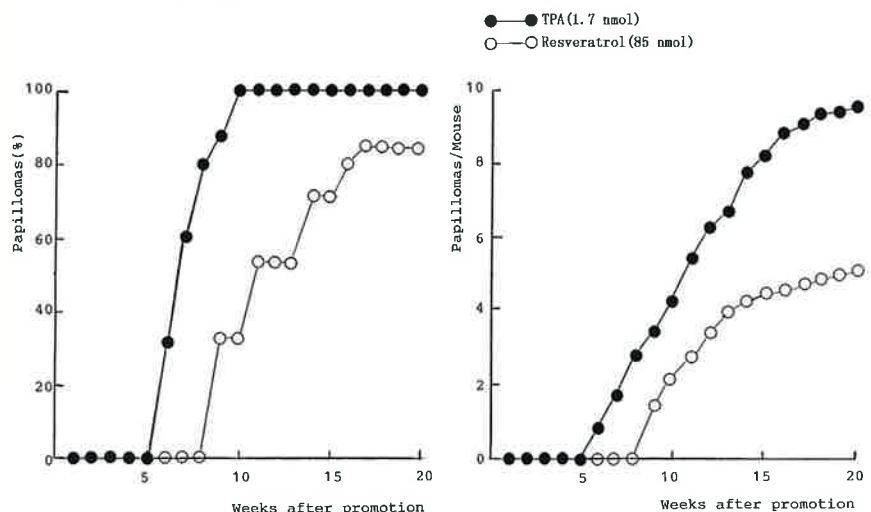


図2 レスベラトロールのマウス皮膚二段階発がん抑制作用



惹起)が原因となることを明らかにしている。さらにその要因として、活性酸素が関わることを、がん細胞内の抗酸化酵素量・活性の低下とプログレッション頻度が逆相関することや、抗酸化酵素を腫瘍組織に誘導することでプログレッションが抑制されることなどから示している。今後その応用として、がんのプログレッションの細胞内伝達系レベルでの解明が期待される。

## 抗酸化物質とがん予防、今後の展望

先日4/29の英科学誌Natureに、テキサス大学のMS Legatorたちは、ラットの肺組織ではβ-カロテンが、P450酵素群の強力な誘導物質として作用し、そのサブタイプの一部が多環式芳香族炭化水素などの発がん物質を活性化するが、この活性化作用が酸化ストレスの発生と結びついている可能性を発表した。このことから、喫煙者がβ-カロチンを補充摂取するとがんのリスクが高まることが説明できるかもしれない、と報告している。

このようにβ-カロテン及びその代謝産物が肺細胞内でCYP遺伝子を誘導し、発がん物質の活性化を導くという可能性は、このβ-カロテンを単なる抗酸化物質としてだけでなく、抗酸化以外の構造活性をも明らかにし、今後細胞内でのシグナル特異性を見出ししていく必要があると考えられる。当然、他の抗酸化物質に関しても同様のことが言えるであろう。

現在、われわれの大学には世界の最先端機器として注目されているDNAチップ装置が導入されている。これは半導体革命の遺伝子バージョンともいえるもので、一挙に数万の遺伝子発現を解析でき



DNAチップ装置  
(Affymetrix Gene Chip System)

る。この最先端機器を有効に使えば、食品因子の有効成分による個々の細胞での作用機序が、遺伝子レベルで解析可能となる。また上記のようなβ-カロテンとCYP遺伝子誘導の関連のみならず、様々な知見が加わり、病態との因果関係もより明確となるであろう。これらの情報の蓄積は、がんのみならず多くの疾病予防

に向けて具体的かつ有効な手段を探る強力な武器になると考えられる。

## こころとがん



小林 博  
(札幌がんセミナー)

「こころ」はつかみどころがない。だから「こころ」のことは心理学で、またその病気は精神医学にあずけられてしまう。少なくとも「こころ」ががん研究の対象になることはなかった。したがっていままでのつかみどころのない「こころ」とか「気」というものが「がん」と関係があるという認識さえなかった。

こころの刺激、つまり何らかのストレスがからんで起きると考えられる病気は心身症、胃潰瘍のほかおよそ30の「ストレス関連病」として知られている。だが「がん」はそのなかにはいつていない。しかし、病気は文字どおりその半分は「気」、残りが「病」である。はたしてがんはストレス関連病のなかに入らないのだろうか？

最近、がんの発生に「こころ」の関与がありそうだとの研究が始まっている。ストレスを加えることでがんが発生しやすくなるのが早くから動物実験では確かめられており、人間でも同じようなことが経験的に想像されていたが、少なくとも学問的にうなづけるものとしてはなかった。ところが最近「こころ」と「がん」との関係が医学的に僅かずつながらもわかってきたようである。

身体の中での三角関係というのがあがる。脳神経系、内分泌系、免疫系の三者が互いに密に影響し合って、健康な人間のバランスを保っている状態のことである。このうち脳神経系と内分泌系の関係についての研究は昔からさかんで、一例として「鬱」があると糖尿病が合併し易い仕組みは両者の密接な関係によると説明されている。

最近の研究は脳神経系と免疫系との関係に移ってきた。有名なのは免疫系のつくりだすサイトカインの一つインターフェロンで、これを投与すると、神経毒性がでたり熱を出したり、また

鬱病をおこしたり免疫系に対してだけでなく脳神経系への影響があるということである。またインターフェロンで甲状腺機能が落ち、糖尿病を悪化させるような内分泌系への影響があることもわかっている。ということで免疫系の研究の進歩で他の二つの系のことや、二つの系との関係が同時によくわかってきたのである。

同じようなこととしてはインフルエンザにかかると鬱の病状を起こしやすいといわれており、また内分泌疾患で鬱をはじめ、いろいろな精神症状がみられる。さらにがんの先駆症状としてのうつ病(警告うつ病といわれる)もある、その影響はカスケード的に拡がっていくことも知られている。風が吹けば桶屋が儲かるように、複雑、かつ未知のことが脳神経系と免疫系と内分泌系の三者の間にまだまだたくさんありそうである。

現代はインターネットで情報は瞬時にして世界をかけめぐる。だがインターネットは言葉を伝えることが出来ても、こころまでは伝えない。顔と顔を合わせた会話のなかで初めて「こころ」を伝えることができる。実は人間の身体の中には顔と顔を合わせた時のような緻密な情報交換が、神経系からつくられる神経ペプチドと、免疫系からつくられるサイトカインと、内分泌系からつくられるホルモンを介して、相互に緊密に行われているようである。

だからストレスがくれば大脳皮質から視床下部を通して脳下垂体いき、ここから内分泌系への刺激がいく。一方、ストレスがあれば自律神経系にも速やかに反応するし、免疫系にも速やかに伝達される。それはリンパ球の周辺に神経繊維がたくさん走っていることからわかる。

だから「こころ」のストレスががんの発生に影響がないとはとても言えないし、がんの発生に決定的な役割を果たすこともあると考えられる。

最近、動物実験で「孤独ストレス」という一人ぼっちの淋しさのストレスを与えただけで、がんの転移がふえてくるという富山医科薬科大の済木育夫教授らの仕事もある。そのほかなんらかのストレスががんの発生や増殖を促進するらしいという仕事ではじめている。

となればがんもストレス関連病のなかに入れて考えていいのではないかとというのが本文の結論である。

## がん予防—協力の問題？

Malcolm A. Moore  
(名古屋市立大学医学部公衆衛生学)



発がんの危険要因と予防要因については、すでに多くの情報がある<sup>1,3)</sup>。当然のことながら、発がん物質への曝露が大きいほど、腫瘍は起こりやすく、慢性的な増殖が重要な役割を果たす<sup>4)</sup>。図1の示すように多くの臓器でいろいろな発がん物質あるいは増殖要因が働いている。そのなかで特に大事な慢性炎症の理由は<sup>6,7)</sup>、寄生虫、細菌、ウイルスである。例えば、肝硬変状態は肝がん発生の直接の促進効果がある。繰り返される組織の傷害も強い影響がある。最近、ますます生理学的な因子が注目をされている。血中のインスリンとエストロゲンあるいはホルモン結合蛋白質が大切な関与をしている<sup>8)</sup>。

さて、身体運動や食事などライフスタ

表1.相互的ながん予防:介入戦略

一般 人:どこで?	公共施設/職場 通信メディア 政府	高危険群:誰を?	前がん病変のある人 関連病変のある人 高齢者
どの様に?	教育 動機 行政指導	どの様に?	教育 薬物治療/予防物質添加 スクリーニング/手術
何を?	食事改善 身体運動の奨励 危険要因の回避	何を?	注意の喚起 増殖抑制 病変進行の抑制
なぜ?	意味のある寿命の延長 医療費の削減 積極的な姿勢	なぜ?	ライフスタイル改善 スクリーニングの有効性向上 情報管理

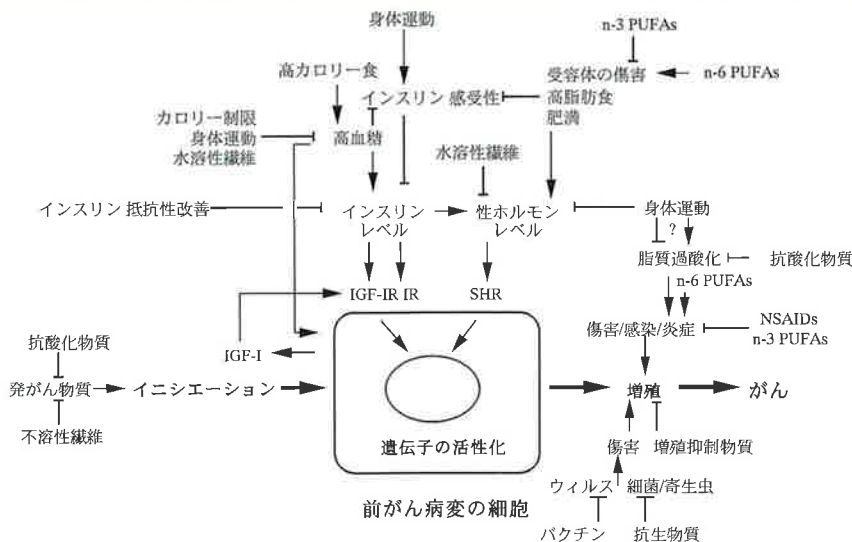
表2.相互的ながん予防:環境の影響

標準	要因	コミュニティ	世帯
物理学的環境	食事	規制 技術	買物の選択 食堂選択
	身体運動	通勤方向 都市計画	スポーツ施設 余暇規則
経済的環境	食事	税金/補助金 市場取引制度	世帯収入 土地利用
	身体運動	公共交通 乗用車経費	道具費 会員費
社会文化的環境	食事	伝統 広告/地位	食事の時刻 仲間からの刺激
	身体運動	伝統 広告/地位	仲間からの刺激 家族の態度

イルの改善にがん予防効果があるが、一般の人々にそれを納得させることは非常に難しい。その目的を達成するために、

コーディネーションが必要である(図2)。最高のがん予防には、基礎研究者、疫学者、臨床医学者の協力が必要である。一次予防の一般人や二次予防の高危険群(表1)、両方の介入を実現するためにすべての情報と方法を利用すべきである。一番大切なことは適切な教育である(図3)。そのなかで、特に医学部在学中の将来の医師が重要な標的である。その理由は患者に説得するためには臨床家の関与が不可欠だからである。また、子供達ももう一つの大事なターゲットグループである。人生の早い時期に家庭や学校で適切ながん予防教育を受けるのは有意義である。勿論、職場と公共施設も標的である。

人間の生活と人間の環境は互いに影響を及ぼすので、がん予防にとって、食事と身体運動に対する、コミュニティあるいは家庭の状態が大切である(表2)。例えば、物理的、経済的と社会文化的に、環境を改善する方法と手段を想定される。集学的ながん予防を实践する目的で、図4に示したように、“協力の三角”



PUFAs, 多価不飽和脂肪酸; IGF-IR, インスリン様増殖因子 I 受容体; IR, インスリン受容体; SHR, 性ホルモン受容体; NSAIDs, 非ステロイド抗炎症剤; →, 促進刺激; —, 抑制刺激

図1. 発がんリスク要因と抑制要因の交互作用

# NEWS LETTER

が必要である。すなわち、異なった分野の専門家のコーディネーションによって、がんの問題を減少できるはずである。

## Coordination - the Key to Practical Cancer Prevention

The aging of populations and the failure of therapeutic approaches to control the cancer problem underly the recent increased interest in development of programs aimed at chronic disease prevention. A great deal of information has accrued regarding the mechanisms underlying neoplasia, and lifestyle, disease and dietary factors associated with increased risk (1-3)(see Fig 1). Chronic proliferative states are especially important in terms of risk factors (4-5), while exercise and a healthy diet are protective, possi-

bly partly because of their impact on hyperin-sullnemia (6-8). However, practical achievement of prevention is difficult, improvement in lifestyle presenting particular problems, underlining the necessity for improved education and research into the most effective ways to disseminate information. Success presupposes a high level of communication and feedback between those responsible for co-ordination of population-based cancer prevention, the various research communities and the actual individuals at risk (see Fig 2). Thus information from research into basic biology and disease processes needs to be married to findings from test assays, epidemiological investigations and clinical practice, processed and directed at the general populace and high risk groups which are the concern of practical prevention efforts. Identification of the most effective physical and psy-

chological approaches to actually motivate individuals to make rational responses presupposes that the flow of information of multi-directional. In addition to the obvious aims of an increased healthy lifespan and decreased burden on the medical insurance system, one goal of preventive efforts might be to help instill a more positive attitude of self-responsibility which would be expected to have a beneficial socioeconomic impact.

With regard to education, there are a number of obvious avenues to reaching the public (see Fig 3). Providing up-to-date information to general practitioners and hospital doctors, in close contact with those at highest risk of cancer because of associated disease, is of essential importance. In order to give a comprehensive background in an environment conducive to discussion and feedback, the medical school is a prime target with courses aimed at both undergraduates and graduates. Since there is increasing evidence that the young age is of prime importance in determining long term risk, the promotion of health through pre-schools and schools also needs to be emphasised.

As listed for diet and physical exercise in

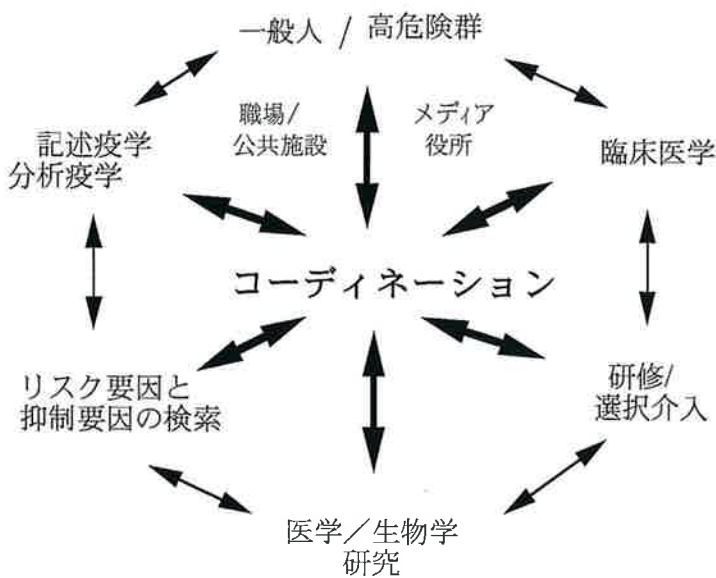


図2. 集学的がん予防のためのアプローチ

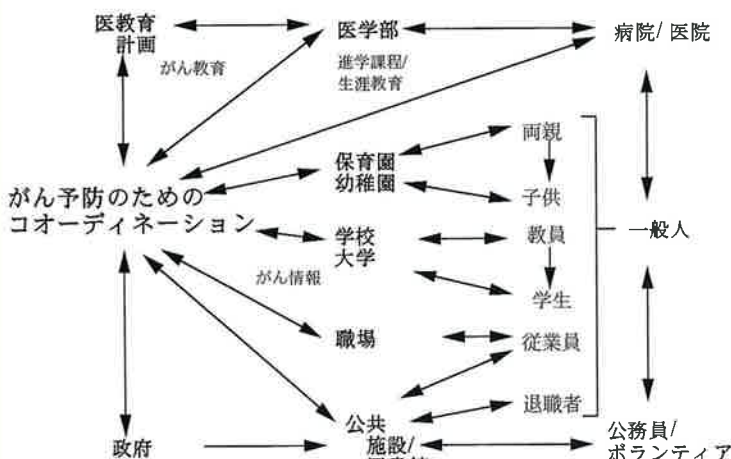


図3. がん癌予の為の相互的コミュニケーション

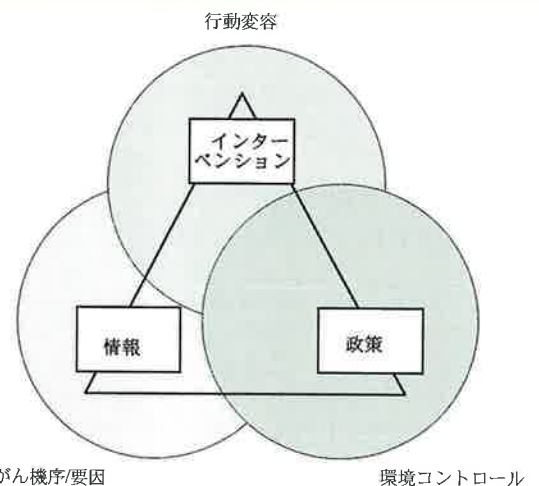


図4. 集学的がん予防の実践のための計画

Table 2, physical, economic and sociocultural factors are major determinants of behaviour impinging on cancer development. The macro 'and' 'micro' environments are to a certain extent a reflection of the policy of government, at both the national and local level. Especially the latter can play a major role in defining the physical and economic background, and stimulating change in the sociocultural environment to make it more conducive to disease prevention.

Viewed simplistically, from an ecological viewpoint, there is an interplay of three major areas, as represented by the triad shown in Fig 4. One arm is concerned with information, the emphasis being on identification of physical factors impinging on cancer risk and clarification of the underlying mechanisms, the second concerns active intervention, whether in education or medical practice, and the last is policy, or how to marshal resources to provide a macro-environment conducive to cancer prevention. Increased concentration on how effective interactions between these three elements may be achieved is indispensable for the shift in emphasis necessary for progress in reducing neoplasia.

## 文献

- (1) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (1997) Food, Nutrition and the Prevention of Cancer.
- (2) Sugimura, T. (1996) An overview of cancer prevention. *Eur. J. Cancer Prev.*, 5, 1-8.
- (3) Moore, M.A. and Tsuda H. (1998) Co-ordination and ecology in practical cancer prevention. *Eur. J. Cancer Prev.*, 7, 409-415.
- (4) Pisani, P., Parkin, D.M., Munoz, N. and Ferlay, J. (1997). Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 387-400.
- (5) Moore, M.A. and Tsuda, H. (1998) Proliferation as the key to cancer development. *Eur. J. Cancer Prev.* 7, 353-385.
- (6) Moore, M.A., Park, C.B. and Tsuda, H. (1998) Physical exercise: a pillar for cancer prevention. *Eur. J. Cancer Prev.* 7, 177-193.

- (7) Moore, M.A., Park, C.B. and Tsuda, H. (1998) Soluble and insoluble fiber influences on cancer development. *Crit. Rev. Hematol. Oncol.*, 27, 229-242.
- (8) Moore, M.A., Park, C.B. and Tsuda, H. (1998) Implications of the hyperinsulinemia-diabetes-cancer link for preventive efforts. *Eur. J. Cancer Prev.* 7, 89-107.

## おわび

19号、20号で賛助会員の湧永製薬(株)が湧水製薬(株)となっております。おわびして、訂正いたします。

## 投稿歓迎

がんの予防に関わる広い分野の投稿を歓迎致します。化学予防に限らず免疫、栄養、素因、喫煙など。

## 日本がん分子疫学研究会発足

「がんの分子疫学」は、個人個人の発がんリスクを、分子生物学的あるいは生化学的手法を積極的に疫学的研究デザインに組み込む研究方法によって明らかにし、その成果をがんの予防に役立てようとする新しい研究分野です。がんの分子疫学は、欧米ではすでに活発な研究が行われており、発がんの様々な段階に及ぼす個体の環境・宿主要因の影響に基づいて、発がんの個人差の起源とメカニズムを研究するこの分野は、今後ますます重要になると考えられています。

平成11年2月に埼玉県大宮市で文部省がん特定シンポジウム「がんの分子疫学」が、UICC日本国内委員会及び埼玉県立がんセンター共催により開催され、全国から150名近い研究者が集まる活気に満ちた会となりました。これを契機に、日本のがん分子疫学研究会を発足させる機運が高まり、シンポジウムにご参加の先生方を中心に準備が進み、この度「日本がん分子疫学研究会」が発足しました。

当初の役員（敬称省略）は、会長・北川知行（癌研）、顧問・青木國雄（愛知がんセ）、菅野晴夫（癌研）、寺田雅昭（国立がんセ）、幹事（五十音順）・今井浩三（札幌医大・医）、菊地正悟（順天堂大・衛生）、酒井敏行（京都府立医大・公衆衛生）、笹月健彦（九大・生体防御研）、渋谷正史（東大・医科研）、清水憲二（岡山大・医）、梶村春彦（浜松医大・病理）、園田俊郎（鹿児島大・医）、高橋 隆（愛知がんセ・

研）、田島和雄（愛知がんセ・研）、津金昌一郎（国立がんセ・支所）、徳留信寛（名古屋市大・医）、富永祐民（愛知がんセ・研）、中地 敬（埼玉がんセ・研）、中別府雄作（九大・生医研）、中村祐輔（東大・医科研）、浜島信之（愛知がんセ・研）、広畑富雄（中村学園大）、藤木博太（埼玉がんセ・研）、三木義男（癌研・遺伝子診断）、森 満（札幌医大・公衆衛生）、湯浅保仁（東京医歯大・衛生）、吉川裕之（東大・医）の先生方です。

今後、学術集会・シンポジウムの開催、ニュースレターの発行、生体サンプルの共同利用の推進、新しい解析技術の普及、海外の分子疫学グループとの交流など、積極的な活動が展開される予定です。現在、会員を募っておりますが、日本がん予防研究会の先生方にも、是非とも、お付き合いをいただきたくよろしくお願い申し上げます。なお、研究会の事務局は下記にあります。

「日本がん分子疫学研究会」事務局  
〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室818  
埼玉県立がんセンター内

Tel: 048-722-1111、内線2712  
(当面、会に関するお問い合わせは内線4641、疫学臨床担当)  
Fax: 048-722-1739

# NEWS LETTER

**International Symposium on  
Biology of Cancer Prevention and Treatment**  
November 1 (Monday) - 3 (Wednesday), 1999 Beijing, China

## Scientific Program

### The Biology of Cancer Prevention & Treatment, November 1-3, 1999, Beijing, China

Co-Chairs: Drs. S. Tominaga, K. Zänker, Y. Zhang

Program Committee: Drs. H. Kobayashi, E. Mihich, F. Rauscher, S. Tominaga, K. Zänker, Y. Zhang

*Under the auspices of UICC, Chinese Society of Oncology, Bender Foundation and China Cancer Research Foundation*

#### **November 1, AM**

Registration

Long-de Wang Welcome & Introductory Remarks

Shu-Jun Cheng Keynote Address: Molecular and cytogenetic alterations at the early stage of human lung carcinogenesis

#### **November 1, AM, Session I: Epidemiology and Tumor Progression,**

*Co-Chairs: H. Kobayashi and Y. Zhang*

Suketami Tominaga Epidemiology of cancer prevalent in the Asia-Pacific region

Ping Yang Genetic epidemiology of lung cancer

Michael Barrett Clonal expansion and evolution of cell lineages in Barrett's esophagus

C. Richard Boland Genetic factors in colon cancer

#### **November 1, PM, Session II: Tumor Biology and Markers, Chair: W. Cavenee**

Webster Cavenee Genetics of brain tumor

Carlo Croce Human cancer genetics to prevent neoplasia

Takis Papas Molecular approaches to cancer therapy: control of genes involved in tumor progression

Mike Pollak IGFs and common epithelial malignancies

#### **November 2, AM, Session III: Cancer Etiology and Cancer Prevention, Chair: R. Han**

Shi-xin Lu Etiologic factors and gene alterations of esophageal cancer

Yi Zeng Early diagnosis, prospective and etiologic study of nasopharyngeal carcinoma

Frank Rauscher Transcriptional regulation of the neoplastic phenotype: Targets for therapy and prevention

Yasmin Thanavala Vaccine for hepatitis B

#### **November 2, PM, Session IV: Pharmacological Intervention, Co-Chairs: E. Mihich and K. Zänker**

Heinz-Herbert Fiebig Human tumor models

Zheng-yi Wang Use of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for treatment of acute promyelocytic leukemia

Yung-chi Cheng Potential use of antiviral L-nucleoside analogues for prevention or treatment of viral associated cancer

Youcef Rustum New targets for selective cancer chemotherapy

#### **November 3, AM, Session V: Experimental Therapeutics, Co-Chairs: Y-C. Cheng and F. Rauscher**

Alex Matter Signal transduction inhibitors as therapeutic agents

Kurt Zänker Signal transduction and cell motility inhibitors

Federica Sallusto The role of dendritic cells in antigen presentation

Enrico Mihich Immunomodulation in cancer therapeutics

#### **November 3, PM, Session VI: Chemoprevention of Cancer, Co-Chairs: S. Tominaga and Xue-tao Cao**

Xue-tao Cao Immuno-gene therapy of cancer

You-hui Zhang Suppression of immune surveillance in cancer causation and progression

Shu-yu Yu Biologic and chemo-preventive effects of selenium on hepatocellular carcinoma

Tadao Kakizoe Chemoprevention of gastric cancer

**Poster presentations will be accepted on a competitive basis.** Please send a one-page abstract to **Dr. Zhang** (address below) by **October 1, 1999**.

For information about posters format and for local arrangements, contact Dr. You-hui Zhang, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, PO Box 2258, Beijing 100021, China, Tel: 8610 6778 1331; Fax: 8610 6775 2460; e-mail: zhangyh@pubem.cicams.ac.cn. For further information about the Symposium, please contact Dr. E. Mihich, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY 14263, USA, Tel: 716-845-5759; Fax: 716-845-4437.

# NEWS LETTER

## Secretariat

International Convention Services  
Chinese Medical Association  
42 Dongsi Xidajie  
Beijing 100710, China  
Tel: +86 (10) 6527 8804  
Fax: +86 (10) 6512 3754  
E-mail: [cmafrda@public.bta.net.cn](mailto:cmafrda@public.bta.net.cn)

## Important Dates

Registration before October 1, 1999: USD 300  
Thereafter and on-site: USD 350  
Deadline for Abstracts Submission: October 1, 1999

## International Symposium on Biology of Cancer Prevention and Treatment November 1-3, 1999 Beijing, China

### Abstract Form

#### The presenting author

(Please type or print and return to the Secretariat)

Prof./Dr./Mr./Ms. (please delete accordingly)

First Name \_\_\_\_\_ Family Name \_\_\_\_\_

Dept. & Affiliation: \_\_\_\_\_

Address: \_\_\_\_\_

City: \_\_\_\_\_ Country: \_\_\_\_\_ Postal Code \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

(Please include country and city codes.)

#### Instructions

1. Abstract should not exceed 250 words.
2. Please type in the order of
  - 1). Title (in capitals), 2). Authors (underline the presenting author's name), 3). Institutional affiliation, and 4). Text.
3. Please arrange the text as one paragraph only and in the order of 1) Introduction, 2) Methods, 3) Results, and 4) Conclusion.
4. Abstracts must fit inside the designated frame.(155mm × 90mm)

## XV ASIA PACIFIC CANCER CONFERENCE 12th - 15th, DECEMBER 1999 CHENNAI (MADRAS), INDIA

program of the APCC-UICC joint Symposium on Cancer Epidemiology and Prevention Chennai (Madras), India, December 12th, 1999

8:30-8:45

Welcome addresses:

Dr. V. Shanta (APFOCC-APCC)

Dr. S. Tominaga (UICC Program on Epidemiology and Prevention)

Chairman: Dr. Tomoyuki Kitagawa

8:45-9:25

Keynote address:

Dr. Matti Hakama (Finland)

"Role of cervical cancer screening in developing countries"

9:25-9:55

Dr. Hiroyuki Yoshikawa (Japan)

"Prevention of malignant lesions induced by HPV"

Chairman: Dr. Suketami Tominaga

9:55-10:25

Dr. P.C. Gupta (India)

"Epidemiology and prevention of oral cancer in India"

10:25-10:55

Dr. C.K. Gajalakshmi (India)

"Diet and cancers of the lung, breast and stomach"

10:55-11:25

Coffee break

11:25-11:55

Dr. Kei Nakachi (Japan)

"Molecular pathogenesis of lung cancer"

Chairman: Dr. Hiroshi Kobayashi

11:55-12:25

Dr. Shinkan Tokudome (Japan)

"Intervention trials on colo-rectal cancer"

12:25-12:55

Dr. Richard Peto (U.K.)

"Mega trials and meta-analysis: Large scale randomized evidence"

12:55-13:00

Concluding remarks:

Dr. T. Kitagawa (UICC Special Project on Molecular Epidemiology)

## 運動・肥満対策による癌予防ミーティングのご案内

大阪府立成人病センター研究所第10部 石川秀樹



特定物質による癌予防ミーティングとして、平成9年はエイコサノイド代謝関連物質、平成10年は食物繊維関連物質、平成11年は薬用植物関連物質を対象に開催致しました。これらのミーティングは、発癌予防のための臨床試験を実際に行えるかどうかを検討する

ための会議であり、多くの成果をあげることができたと考えております。

そこで平成12年2月5日(土曜日)から6日(日曜日)に、名古屋市立大学公衆衛生学教室の徳留信寛先生を代表世話人とし、前回同様、箱根にて運動・肥満対策による癌予防ミーティングを開催したく準備しております。

運動や栄養指導による肥満対策は、糖尿病や循環器疾患な

どの生活習慣病の発症予防に有効であることが知られていますが、発癌の予防にも有効である可能性が、多くの疫学的研究により示唆されるようになってきました。また、厚生省がん研究助成金「がん一次予防のための生活習慣への効果的な介入に関する研究」班(徳留班)においても、運動や肥満対策などの生活習慣変容による発癌予防臨床試験が企画実施されつつあります。

そこで運動科学、栄養学、病理学、生化学等の基礎研究者と、疫学、臨床家、企業の研究者が集まり、運動や栄養指導による発癌予防の可能性や、臨床試験を行える状況にあるのか、また、今後どのぐらいの基礎的研究が必要なのかを、ミーティングを開催して検討したいと考えています。

参加希望などのお問い合わせは、大阪府立成人病センター研究所第10部石川秀樹(TEL: 06-972-1181, FAX: 06-981-3000, E-mail: cancer@gol.com)まで、ご連絡ください。

## 日本がん予防研究会 平成11年世話人会議事要旨(案)



1. 開催日時  
平成11年7月17日(土) 12:00～12:50
2. 開催場所  
国立がんセンター国際交流会館
3. 出席状況  
名誉会員、世話人計43名

### 4. 議案の審議状況および議決の結果

- (1) 平成10年事業報告、決算報告の承認  
垣添忠生会長(国立がんセンター中央病院院長)が開会を宣言。議事に入り、まず事業報告がなされた。次いで決算報告がなされ、渡辺民朗監事(岩手県立大学社会福祉学部教授)から適正であるとの監査報告があり、原案通り承認された。
- (2) 平成11年予算案  
原案通り可決された。
- (3) 平成12年暫定予算案  
原案通り可決された。
- (4) 第8回代表世話人の選任  
次々期(第8回、平成13年)会長・代表世話人の選任について、垣添会長から今まで疫学の分野から出ないで田島和雄氏(愛知がんセンター研究所疫学部部長)を推薦したい旨が述べられました承された。

### 5. 報告・協議事項

- (1) 第7回研究会準備状況  
福島昭治代表世話人(大阪大学医学部第一病理教授)から平成12年7月14日(金)、15日(土)に現在建設中の淡路夢舞台国際会議場にて開催することが報告された。また参加費について、参加費を3,000円、懇親

会費を5,000円の計8,000円にしたいとの提案があり、承認された。

#### (2) その他

##### ①世話人の交代について

世話人の中でいままで出席の一度もなかった方々(折田薫三氏、黒木登志夫氏、笹月健彦氏、田口鐵男氏、畑中正一氏)に垣添会長より世話人継続の意志の確認を行ったところ黒木氏のみ継続することと他の方々には交代いただく旨報告された。また、新たな世話人に浅香正博氏(北大医学部第三内科教授)と樋野興夫((財)癌研究会癌研究所実験病理部部長)が推薦され承認された。

また世話人会、あるいは本研究会に出席したことのない世話人は今後とも順次調整することとした。

##### ②編集委員の交代について

編集委員の任期を二期二年で二期までとしたいとの提案があり可決された。また、新たな編集委員として食品栄養分野の大澤俊彦氏(名古屋大学農学部応用生物科学科教授)を推薦し承認された。また、遺伝分野の編集委員は現在検討中である旨の報告がなされた。

##### ③幹事会の設置

昨年世話人会で提案された幹事会の設置について、幹事会は現会長、次期会長、編集委員で構成することが提案され承認された。

##### ④その他

###### i ニュースレターについて

日本がん疫学研究会と本研究会のニュースレターの相互乗り入れを実施したいとの報告が垣添会長よりなされた。

###### ii 原稿依頼について

ISCaCから本研究会へ原稿執筆の依頼があり、垣添会長が原稿の執筆を行うとの報告があった。

# NEWS LETTER

## 決算、予算などを承認 平成11年世話人会、総会

平成10年の日本がん予防研究会世話人会が7月17日（土）、第6回研究会開

### 平成10年収支決算 (平成10年1月1日～平成10年12月31日)

#### \*収入の部

科 目	予 算 額	決 算 額
会 費 収 入	1,150,000円	1,215,000円
賛助会費収入	2,000,000円	2,000,000円
雑 収 入	1,000円	1,732円
当期収入合計	3,151,000円	3,216,732円
前期繰越金	886,783円	886,783円
合 計	4,037,783円	4,103,515円

### 平成11年収支予算書 (平成11年1月1日～平成11年12月31日)

#### \*収入の部

科 目	予 算 額	決 算 額
会 費 収 入	1,150,000円	1,150,000円
賛助会費収入	2,000,000円	2,000,000円
雑 収 入	1,000円	1,000円
当期収入合計	3,151,000円	3,151,000円
前期繰越金	894,021円	886,783円
合 計	4,045,021円	4,037,783円

### 日本がん予防研究会会則

#### 第1章 総則

第1条 本会は日本がん予防研究会 (Japanese Society for Cancer Prevention) と称する。  
第2条 本会事務局は札幌市中央区大通西6北海道医師会館内におく。

#### 第2章 目的および事業

第3条 本会は、がんの予防 (cancer prevention) ならびにその関連領域に関する研究の発展を目的とする。  
第4条 本会は前条の目的を達成するため次の事業を行う。  
(1) 学術集会の開催  
(2) がん予防に関する知見の普及と国際的交流  
(3) その他本会の目的達成に必要な事業

#### 第3章 会員

第5条 本会の会員は正会員ならびに賛助会員とし、会員は本会の目的達成に協力するものとする。  
第6条 本会に入会を希望するものは氏名、住所、所属を明記し本会事務局に申し込むものとする。  
第7条 会員は年会費を支払うものとする。  
第8条 会員が退会または移動する場合には事務局に通知するものとする。  
第9条 本会のために、多大な貢献をなしたもの (外国人を含む) は世話人会の決議により名誉会員に推薦できる。

#### 第4章 役員および役員会

第10条 本会は会員の中から次の役員をおく。  
会 長 1名  
世話人 若干名  
監 事 2名  
第11条 会長は世話人の推薦により選ばれ、総会の承認を得るものとする。  
第12条 会長は総会を主宰する。会長の任期は1年(1月1日～12月31日)とする。  
第13条 本会の世話人は会員の互選により決め、本会の業務を分担する。世話人の任期は2年とし、再任を妨げない。

#### 第5章 総会および幹事会

第14条 総会および世話人会を年1回開催する。  
第15条 総会の運営に関する細目は会長が世話人会にはかり決定する。  
第16条 世話人は次の事項を審議し総会に報告し承認を求める。  
1. 会長の推薦  
2. 事業および会計報告

催中の国立がんセンターで開かれた。

まず平成10年事業報告、決算報告＝表参照＝を承認、平成11年予算＝表参照＝、平成12年暫定予算を原案どおり可決した。また次々期 (第8回、平成13

#### \*支出の部

科 目	予 算 額	前年度予算額
会報製作費	1,000,000円	1,000,000円
印 刷 費	100,000円	100,000円
補 助 金	500,000円	500,000円
通 信 費	500,000円	600,000円
消 耗 品	200,000円	200,000円
旅費・交通費	62,500円	144,000円
事務局謝金	360,000円	360,000円
事務所維持費	440,000円	440,000円
貸 借 費	144,000円	144,000円
雑 費	185,000円	50,000円
予 備 費	553,521円	499,783円
合 計	4,045,021円	4,037,783円

#### \*支出の部

科 目	予 算 額	前年度予算額
会報製作費	1,000,000円	842,520円
印 刷 費	100,000円	55,825円
補 助 金	500,000円	500,000円
通 信 費	600,000円	453,156円
消 耗 品	200,000円	97,084円
旅費・交通費	144,000円	143,740円
事務局謝金	360,000円	360,000円
事務所維持費	440,000円	440,000円
貸 借 費	144,000円	143,940円
雑 費	50,000円	173,265円
予 備 費	499,783円	0円
合 計	4,037,783円	3,209,494円

次期繰越金(収入4,103,515円－支出3,209,494円)  
＝894,021円

#### 3. その他世話人会で必要と認めた事項

#### 第VI章 学術集会

第17条 本会は年1回、総会と同時期に学術集会を開催する。  
第18条 会長は世話人の協力を得て、学術集会のプログラム編成、開催予定地、開催時期を決定し、会員に通知する。

#### 第VII章 会計

第19条 本会の経費は会費、賛助会費その他補助金および寄付金をもって充てる。収支決算は世話人会の承認を得て総会において報告する。  
第20条 会費は年額を世話人会で定め総会の承認を得るものとする。  
第21条 会計年度は1月1日から12月31日までとする。

#### 第VIII章 付則

第22条 本会会則を変更するには総会出席者の過半数の賛成を要する。  
第23条 本会則は平成6年7月28日より施行する。

年) 会長・世話人に田島和夫先生 (愛知がんセンター研究所疫学部部長) を選任した。また、新しい編集委員に大澤俊彦先生 (名古屋大学農学部応用生物化学科教授) を選任した

引き続き開かれた総会で、世話人会の決定事項を垣添忠生会長が提案、満場一致で承認、可決された。

#### <編集後記>

第6回日本がん予防研究会が盛会のうちに終り、その概要がはじめにまとめられている。運営していただいた垣添忠生先生 (国立がんセンター中央病院長) に心より感謝したい。

ところで、最近になって次々と新しい研究技術が開発されており、がん予防の研究分野においても、積極的にそれらの新しい方法を活用していくべきであろう。しかし、その一方で、がん予防研究における長期展望についても考えざるをえない。結局のところ、がん予防は応用医学の一つである以上、人々の役に立たなければ、完成されたとは言えない。一体、いつになったら完成させることができるのであろうか? 極めて長い期間が必要であることは間違いない。これまでにわれわれも幾つかの候補物質を提案し、その一部のものは臨床試験が始まっている。十分慎重に提案したつもりではあるが、ほんとうに正しかったのか? 結果はずっと先にしかわからない。このような状況下で感じることは、とにかく副作用だけは現れないように、という祈りのようなものがまず第一となる。できれば実用化につながれば、と期待する気持ちは、もちろん大きいですが……。

いずれにしても、慎重に、そしてたゆまず研究を継続していくことがなによりも重要であろう。 (西野輔翼)

発行 Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

会 長 垣添忠生

(国立がんセンター中央病院院長)

編集委員 (本号担当者※)

大澤 俊彦 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