

# NEWS LETTER

No.23 Feb. 2000

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

### 「フードファクター」 とがん予防

大澤 俊彦  
(名古屋大学大学院生命農学研究科)



#### 「デザイナーフーズ」計画と 「フードファクター」

アメリカで始まった「デザイナーフーズ」計画、すなわち、「植物性食品 (Food Phytochemicals) によるがん予防」は1990年に始まり、1995年には当初の5年計画が終了したが、さらに800万ドルの予算により4年計画で継続することとなり、今後の研究の発展が大きく期待されている。われわれもこのような新しい流れとしての「デザイナーフーズ」計画の一つの区切りとして、1995年12月に第一回のICoFF、すなわち、「食品因子の化学とがん予防」国際会議 (International Conference on Food Factors: Chemistry and Cancer Prevention) を開催され、最終的に1,000人を越える参加者という大盛会

であった。この会議では、in vitroの系から始まり最終的にはヒトを対象に生理活性や機能性が科学的に評価されるような研究の流れを構築する必然性が痛感された。これらの結果が、1997年に出版され、その流れとして、1997年3月にはサンフランシスコで“Functional Foods for Disease Prevention”とのタイトルでシンポジウムが開催され、アメリカからはカリフォルニア大学デービス校の柴本教授、日本から徳島大学の寺尾教授と私がオーガナイザーを務め、これらの結果が1998年に二冊の本としてまとめられた<sup>2)</sup>。このような野菜や果物に含まれる成分、「Food Phytochemicals」の摂取が、「がん」だけでなく動脈硬化や糖尿病の合併症、さらにはアルツハイマーやパーキンソン病など、「老化に関連した疾病」の予防にもつながるのではないかと多くの注目を集めてきたが、これらの研究の流れの結果が「食と健康」研究へ多くの注目が集められる結果となり<sup>3)</sup>、1999年12月に2ndICoFFが京都で開催されたのである<sup>4)</sup>。この会議の概要は、大会会長を務めた京都大学大東肇教授により、本特集で紹介されている。ここでは、これらの新しい研究方向の流れとなりつつある「フードファクター」という概念を紹介したい。

#### 「フードファクター」とは？

「がんの予防」の機能が期待される野菜や果物中の成分の多くは、今まで「非栄養素」と呼ばれ、その機能や生理作用には余り目が向けられなかったのが現状である。「食物繊維」については「第6の栄養素」とよばれ、既に

注目を集めていたが、含硫化合物やテルペノイド、カロテノイドやアルカロイド、また、最近ジャーナリズムに取り上げられている「お茶」や「赤ワイン」中のポリフェノールなどが注目を集めてきたのは、つい最近のことである。われわれは、このように「生理作用」が期待される「非栄養素」を中心とする食品成分に対して「食品因子」(フード・ファクター)との概念を提案してきた。特に、「食品因子」を分子レベルで化学的に明確にし、試験管レベルでの構造-活性相関から、個体レベル、さらには臨床レベルでの役割

#### 目次

「フードファクター」とがん予防 (大澤俊彦) .....	1
[第2回国際フードファクター学会—化学と健康増進]を開催して (大東 肇) .....	3
カンキツによるがん予防研究の現状 (村上 明) .....	4
酸化ストレスによる発がん機構 (豊國伸哉) .....	6
解毒酵素誘導物質による癌予防へのアプローチ (内田浩二) .....	7
Free Radical Week-2000 (吉川敏一) .....	9
International Symposium on the Biology of Cancer Prevention and Treatmentに参加して (垣添忠生) .....	10
スリランカの口腔がん —がん予防の実践モデルに (小林 博) .....	12

を解明する必要がある。このような背景で、「デザイナーフーズ」として取り上げられた野菜や果物を中心に日本で特徴的に研究が進められている食品成分について「がん予防効果」が明らかにされた植物性食品成分の多くは比較的大量に野菜や果物に含まれており、また、合成などの手段も含めて動物実験に十分な量が確保しうる成分が中心で、主に発がん剤投与による動物実験で消化器官や皮膚、肺などの臓器で抑制効果が確認されている物質である。しかしながら、植物性食品成分中にはこのような既知食品成分だけでなく、新しい生理活性を持つ未知の成分が多く存在しており、がんをはじめとする疾病の予防に大きな役割を果たしているものと推定されている。

「がん予防」に対する重要な「フードファクター」としては、日本で最初に研究が始まった「緑茶カテキン類」が知られ、本誌でも詳細に紹介されている。その他にも、玉ねぎやニンニクなどのアリウム属野菜やアブラナ科野菜に多く含まれ、独特の風味の原因となっている「アリルイオウ化合物」は、皮膚がん、大腸がん、肝臓、肺やラットの前胃などでのがんに対して抑制効果が知られ、さらに、どのような機構でがん予防効果を示すかについても最近多くの報告がなされており、フリーラジカルの捕捉や発がん物質の代謝活性化の抑制などの可能性が示唆されてきた。また、最近、特に注目されてきたのが、アブラナ科の野菜、例えば、キャベツやブロッコリー、カブや大根、ターニップなどに多く含まれている辛味成分、「イソチオシアネート」というイオウ化合物である。「イソチオシアネート」は、食道、大腸、肝臓、肺、前胃がんなどを抑制することが動物実験で明らかにされてきたが、なかでも注目を集めたのがブロッコリー中の「スルフォラファン」であった。しかも最近、この物質が動物レベルでも発がん抑制効果が確認されており、その作用機構は、発がん物質の解毒酵素を誘導し、無毒化するというものであった。われわれの研究グループも、「ワサビ中のイソチアシアネートとがん予防」について研究を進め、その内容は2ndICoFFでも紹介されている。一方、「カロテノイド」と「がん予防」の関連性についても多くの研究が進められ、「カロテノイド」は「ビタミンA」に変換されて「がん抑制作用」を示すのではなく、「カロテノイド」の持つ

「活性酸素」捕捉効果や代謝産物による「がん抑制作用」、「生体防御機構」に重要な役割をもつ免疫系を活性化などの作用機構が重要視され、また最近では、酸化ストレスの関与が重要視されてきている<sup>5)</sup>。その他、フラボノイドや茶ポリフェノールをはじめハーブや香辛料、野菜や果物成分をはじめ、DHAのような脂質やラクトフェリンのようなタンパクなど、多くの「フードファクター」に「がん予防」の機能が見出され、今後境界領域の研究は益々盛んになって行くものと期待されている。

## 「がん予防食品」の刊行に向けて

このような「フードファクターによるがん予防」が世界的に認知されつつある背景で、日本での「がん予防食品」開発の現状と動向に焦点をあてて1995年に専門家向けに企画されたのが「がん予防食品の開発」である<sup>6)</sup>。しかし、その後の研究の進展は目覚しく、最新のデータを加え、一般書として企画されて装いも新たに再刊された<sup>7)</sup>。この本では、サブタイトルとして「フードファクターの予防医学への応用」がとりあげられたのが特徴であるが、まず、今なぜ「がん予防」か? の問いかけに、食品とがん予防の概念を中心に疫学的なアプローチや米国や中国、ヨーロッパでの介入試験の現状と動向、米国のデザイナーフーズ計画や日本の機能性食品研究の実際と展望、さらには、日米のがん予防研究の現状や動向が紹介されている。さらに、分子生物学をはじめ、フリーラジカルや酸化ストレスの発がんへの役割、DNA損傷と「がん予防」、さらには「解毒酵素」誘導によるがん抑制機構などの基礎的研究の最新の話題を取り上げている。また、動物モデルを中心に「病理」からみた「がん予防」、「バイオケミプリベンション」という新しい概念、さらには、「酸化ストレスプロファイル」を元にした食品因子のがん予防研究への新しいアプローチ、特に機構の最近の成果が取り上げられている。さらに、実際の機能性素材からみた「がん予防食品」の開発の実例として、野菜や果物など植物性食品中の「食品因子」をはじめ「ラクトフェリン」のような乳成分、さらに、DHAをはじめとする魚油、ハーブや香辛料成分などの持つがん予防効果を中心に機能が総合的に紹介されている点の特徴である。

この本を編集するにあたって、執筆を依頼した国際的にも評価の高い研究者の方々に「食品因子」という新しい概念を基盤に自身の研究成果を紹介すると共に、専門分野に関連した国際的な研究動向をまとめていただいた。幸い、2ndICoFFの開催に間に合わせて刊行することができたが、「がん予防」を中心に「健康増進」をキーワードに「食品因子(フードファクター)」の概念が世界的にも認知されつつあり、本書の刊行は極めてタイムリーであり、本書は食品およびがん予防の研究者、特に、生化学者、薬理学者、食品学者、栄養学者に必読の書であると確信する。本号のニュースレターでは、本書の執筆者のうち、若手の方々を中心に最近のトピックを紹介していただいた。まず、近畿大学の村上明博士には生研機構で進められている「カンキツのがん予防」をお願いし、京都大学の豊國伸哉博士には「酸化ストレス」の関与、また、名古屋大学の内田浩二博士には「解毒酵素誘導とがん予防」の最近の話題をお願いした。また、本号では、京都府立医科大学の吉川敏一博士による「フリーラジカル」研究の現状も併せて紹介されている。

## 文 献

- 1) Ohigashi, H., Osawa, T., Terao, J., Watanabe, S., Yoshikawa, T. eds., Food Factors for Cancer Prevention, Springer-Verlag Tokyo (1997)
- 2) Shibamoto, T., Terao, J. and Osawa, T., Functional Foods for Disease Prevention I and II, American Chemical Society, Washington (1998)
- 3) 大澤俊彦、発がん予防研究「デザイナーフーズ」計画の現状と動向、栄養と健康のライフサイエンス、1、32-38 (1996)
- 4) 大東肇他、第2回ICoFF開催に際して、特集「健康増進と栄養」、Food Style 21、3 (11)、28-55 (1999)
- 5) 大澤俊彦、フリーラジカル・脂質過酸化傷害マーカーの開発の現状とその応用、フリーラジカルの臨床、13、8-13 (1998)
- 6) 大澤俊彦監修、がん予防食品の開発、シーエムシー (1995)
- 7) 大澤俊彦、大東肇、吉川敏一監修、「がん予防食品—フードファクターの予防医学への応用」、シーエムシー、東京 (1999)

2nd International Conference on  
Food Factors (2nd ICoFF) -  
Chemistry and Health Promotion  
[第2回国際フードファクター学  
会—化学と健康増進] を開催して

大東 肇  
(京都大学農学研究科)



2nd International Conference on Food Factors (2nd ICoFF) が1999年12月12～17日に国立京都国際会館にて開催された。本学会は、1995年大澤俊彦(名大)会長の下、“食品成分によるがん予防”に焦点を当て浜松で開催された第1回ICoFFを引き継いだものです。副題でも示されるように、今回は健康の維持・増進や広く生活習慣病の予防に関わる食品因子(フードファクター)と、その作用機序について最新の情報を交換する場として開催された。海外(17ヶ国)からの98名をも含む680名の参加者のもと、2題の特別講演、8題の基調講演、14セッションのシンポジウム(計85題)と共に、ポスターによる204題の一般発表が行われた。また、昼食時を利用して、各種企業の企画によるランチョンセミナー(8課題)も実施された。

上記のように、今回は広くフードファクターを対象としたものの、結果として、前回に続いて発がん抑制・がん予防に関する発表が主要な課題となった。この事実は、“食(成分)によるがん予防”への期待がますます高まっていることを示している。

特別講演では、P. Talalay博士(Johns Hopkins School of Medicine)が「Chemo-protection against cancer by modulation of phase 2 enzymes」と題して、氏の長年の研究である発がん抑制におけるPhase II

解毒酵素の重要性について触れ、次いで野菜の成熟度によってPhase 2酵素誘導物質の消長が大きく異なることをブロッコリー中のsulforaphaneで例示されるなど示唆に富んだ講演をされた。基調講演ではJohn Weisburger(American Health Foundation)、津田洋幸(国立がん研)および中地敬博士らによる、それぞれ「Prevention of cancer and other chronic diseases worldwide based on sound mechanisms」、 「Prevention of carcinogenesis and metastasis by bovine lactoferrin」および「Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease」と題した発表があった。Weisburger博士は、発がん抑制における野菜や果物中の抗酸化性物質の重要性を強調する、啓蒙的な講演をなされた。牛乳中のタンパク性物質ラクトフェリン(bLF)の幅広い発がん抑制効果とその作用機序(白血球におけるAsialoGM1<sup>-</sup>とCD8<sup>+</sup>の増加による殺がん細胞活性の向上)について論じた津田博士の、また緑茶のがん予防効果について、疫学的立場からその妥当性を示した中地博士の研究は、わが国発の食事ががん予防成分(素材)を対象としたものであり、実際面からも今後の一層の発展が期待される。発がん抑制機序としてAP-1やNF- $\kappa$ Bの転写活性の制御に着目したZigang Dong(Univ. of Minnesota)博士の講演「Signal transduction of food factors」は、活性発現機序の解明も着実に進展していることを伺わせるものであった。フラボノイドやその関連物質の代謝・吸収、体内寿命、さらには生物学的有効性について論じたPeter Hollman(RIKILT・DLO)やAugustin Scalbert(INRA)の講演はがん予防の立場からも参考にすべき内容であった。

シンポジウムは、フードファクターとして重要な種々の食成分を12セッション分け発表・討論される一方、注目度の高い「Recent topics in cancer prevention」および「Recent topics in antioxidative factors」の2セッションが設定された。「Recent topics in cancer prevention」では、血漿中のenterolactone濃度と乳がんとの関連性(フィンランドでの調査)や、わが国の発がん様式の変化と食スタイルの関連性を論じた、それぞれH. Adlercreuzおよび松村康弘両博士の疫学的研究成果の報告があった。期待できるがん予防性食成分(素材)として、森秀樹博士によるコーヒー豆中のクロロゲン酸や米中のフェルラ酸(いずれも大腸発がんの抑制)、D. Shankel博士によるglabrene誘導體(抗変異原活性)をあげることができる。また、菊川

清見博士はヘテロサイクリックアミン類の変異原(発がん)性に対するフェノール性抗酸化成分やビタミンCなどの種々の食品成分の抑制効果について論じた。がん予防におけるiNOSやCOX-2の誘導抑制の重要性について紹介したY.-J. Surhおよび若林敬二両博士の講演は、先のDong博士の研究とも相まって、がん予防の今後の展開に大きなヒントを与えたものと考えられる。「Carotenoid」のセッションでは、見直し中である多様なカロテノイド類の発がん抑制効果に関する最新の結果や、遺伝子レベルにまで踏み込んだ作用機序など、オーガナオザーである西野輔翼博士の熱意を感じさせる講演(演者: Y. Tomita、西野輔翼、D.-J. Kim、J.S. Bertram)が相次いで行われた。「Dietary fibers, oligosaccharides, polysaccharides」では、酒井敏行博士が、食物繊維由来の短鎖脂肪酸の発がん遺伝子に与える影響を解析した結果から、“遺伝子調節化学予防 - gene-regulating chemoprevention”を提案された。また、石川秀樹博士による“小麦ふすま摂取による大腸発がん発生抑制効果”の臨床試験の進捗状況が報告され、同様に、食物繊維の大腸発がん抑制の臨床試験を大々的に実施しつつある米国・NCIのArthur Scatzkin博士からは、両者の相関性の研究にあたっての今後の方向性が示された。「Catechins」および「Polyphenols」では、菅沼雅美およびC.S. Yang博士により緑茶カテキン類の発がん抑制作用機序が発表された。また、今回、直接的な発がん抑制効果の報告はなかったが、赤ワインに含まれる抗酸化性物質、アントシアニン類が注目を浴びた。その他期待できるがん予防食素材あるいは活性物質として、ネギ属やアブラナ科植物(含硫化合物)やカンキツ類(ポリメトキシフラボノイド、テルペン類)の研究が紹介されている(木苗直秀、村上 明、田中卓二、M.N. Gould、M.-T. Huangら)。以上、いずれも堅固な基礎データを持つ濃密な内容の発表であった。

さらに触れるべき他の演題もあろうが、より以上の内容は既発行の“Program & Abstracts”を参照していただきたい。なお、口頭発表のProceedingsは今秋にも国際雑誌、BioFactors、のSpecial Issueとして発刊予定である。

社会の高齢化に伴い生活習慣病への予防対策が急務の課題であり、食(成分)に期待される場所は大きい。なかでも、がん予防は最も重要な課題である。この点で、本国際会議は真に時機を得た開催であったと考えられる。本会議の特

徴は、従来の医学・薬学・農学の壁を越えた研究者達の集う学会であったことである。がん予防を初めとするフードファクターの研究が、今後さらに多彩な専門領域からアプローチされなければならない時代に至ったことを強く印象付けた学会であった。この会を契機に、関連する研究分野の国際的統合や、ICoFFの定期的国際学会化への要望など発展的な声の上昇した学会でもあった。これに答え、次回を4年後に、三たび日本で計画することを約束して終了した次第である。また、次回にはがん予防の国際会議をリンクさせ、開催してはどうかとの意見もあったことを付記しておく。



ICoFFでのスナップ写真

## カンキツによる がん予防研究の現状

村上 明  
(近畿大学生物理工学部)



### 1. はじめに

カンキツ類は古くから薬用利用が盛んな植物素材の1種であり、温州みかんの乾燥果皮が「陳皮」と呼ばれる健胃薬であることはその典型である。また、疫学研究17例のうち、12例はカンキツの摂取ががん予防に有効であると結論づけている<sup>1)</sup>。

以下に述べたように、カンキツには実に様々な活性成分が含まれているが、これほどまでに予防成分が多様な食品素材は希であろう。

本稿では、最近我々が注目している成分を中心に紹介する。なお、ここに記した内容の一部は、既に本研究会ニュースレター (vol. 13, 17) でも紹介されているので併せてご覧頂ければ幸甚である。

### 2. 既知のカンキツ由来発がん抑制成分

カンキツ類に含まれる既知の発がん抑制物質としては、*d*-limonene (モノテルペンの1種で、乳がんや大腸がんの効果あり、以下同)<sup>2)</sup>、limonene (リモノイド、前胃、肺、皮膚)<sup>3)</sup>、hesperidin (フラボノイド、大腸)<sup>4)</sup>などが知られている。また、以前に我々は、コブミカン (*Citrus hystrix*) の葉部からグリセロ糖脂質の1種であるDLGGを皮膚がん抑制成分として報告した<sup>5)</sup>。

### 3. 生研機構プロジェクト

上述したように、カンキツ類の発がん予防成分についてはある程度の報告が蓄積されていたものの、本格的なスクリーニング、多角的ながん予防作用の検討、詳細なメカニズム研究、代謝・吸収、などの重要課題に対して、系統的に研究を行う試みはこれまでに例が無かったものと思われる。

矢野昌充博士(農水省果樹試験場)はこの点に着目し、生物系特定産業技術研究推進機構(略称、生研機構)における研究課題「カンキツによるがん予防に関する基礎的研究」(平成8年~12年度終了予定)を発案された。研究班の構成は以下の通りである。

- 矢野昌充博士ら(主に発がん予防物質含量に富んだカンキツ類の作出)
- 西野輔翼博士ら(京都府立医科大学、主に発がん抑制動物試験)
- 大東肇博士ら(京都大学農学研究科応用生命科学専攻、主に活性物質の究明や代謝研究)
- 小清水弘一博士ら(近畿大学生物理工学部、主に発がん抑制メカニズムの研究)

このプロジェクトの特色は、研究班が植物育種学、医学、天然物化学、生化学など異分野の研究者から構成されている点である。

例えば、研究の具体的な流れを紹介すると、(1)多様な素材をスクリーニングし、(2)天然物化学的手法で活性物質を明らかにする、次いで(3)動物試験で予防効果を評価しながら、(4)抑制メカニズムも考察し、さらに(5)代謝経路を解析する一方で、(6)活性成分含量の高いカンキツを作出する、というものである。

もちろん(1)~(6)の課題だけで充分とはいえないが、総合的な知見の蓄積がある程度望める効率的な研究システムである。

以下に本プロジェクトの具体的な研究成果の概略を記す。

### 4. 新規成分の発見

紙面の都合上、活性物質の単離精製の過程は割愛するが、本プロジェクトを通して、 $\beta$ -cryptoxanthin (CRY、カロテノイド)、auraptene (AUR、クマリン)、nobiletin (NOB、ポリメトキシフラボノイド)などの物質が新しいタイプの発がん予防候補物質として得られた(図1)。これらは全て既知化合物であるが、以下に記したそれらの発がん抑制活性や作用特性は初めて見出されたものである。

#### a) 動物試験での成績

CRYは、西野博士らによって、マウス皮膚発がんプロモーションやラット大腸aberrant crypt fociの生成を抑制することが確認されている。またNOBとAUR<sup>6)</sup>もマウス皮膚発がんを顕著に抑制する。さらに、田中卓二博士(金沢医科大学)らの精力的な研究によって、AURがラット口腔<sup>7)</sup>、食道、大腸<sup>8,9)</sup>などの発がん

やその関連マーカーを抑制することが示された。

ところが最近、中江大、小西陽一両博士（奈良医科大学）らは、コリン欠乏食、およびDENによるラット肝臓GST-P陽性細胞巢の誘発に対してAURがいずれも増強作用を示し、その機序としてアポトーシスの抑制が関与していることを見出した。

この結果は、短絡的に考えればnegativeなものかも知れない。しかしながら、 $\beta$ -caroteneの例を引用するまでもなく、ある発がん予防「候補」物質について、臓器別での作用特性をできるだけ詳細に検討し、最終的に、risk/benefit比を考慮した上でヒトへの適用を検討する、という慎重で科学的な態度が必要であることも事実である。

今回の結果をよりpositiveなものにするために、AURに関する今後の研究をさらに進展させる必要があると捉えている。

## b) 作用特性

AURは、経口投与によって、GST活性を誘導する<sup>9, 10</sup>。反面、P450活性には影響を与えない<sup>10</sup>。化学構造と活性との相関を解析した結果、クマリン関連物質では、7位（図1のAUR参照）にアルキルエーテル側鎖を有するものには、このような選択的誘導特性が認められるものと推察した<sup>10</sup>。

一方、NOBの特徴は、COX-2の発現を抑制し、プロスタグランジン類の産生を制御することである。

また、3種の化合物に共通して観察された作用は、マクロファージなどの白血球からのO<sub>2</sub><sup>-</sup>やNOの産生を抑制することであり、AURとNOBに関しては、マウス皮膚において本作用の一部を証明した。

また最近、田中博士らによって、AURには免疫賦活活性があることが示された<sup>11</sup>。

## c) 代謝・吸収

in vitroでのAURの代謝実験では、ethoxycoumarinと比較して、Caco-2細胞中（小腸上皮細胞モデル）に蓄積しやすいこと、ラット肝臓S-9 mixture中では、側鎖が切断されにくいこと、などの代謝特性が示された<sup>10</sup>。

一方、ラット代謝実験では、200 mg/kg (22 mg/ラット)での胃内強制投与では、4時間後の血中濃度は1.1  $\mu$ M (抱合体：4  $\mu$ M)であり、24時間後では0.075  $\mu$ M (抱合体：0.68  $\mu$ M)に減少した。尿中の抱合体濃度は、24時間後で顕著に上昇した(4時間：74  $\mu$ M→24時間：420  $\mu$ M)。

また、肝臓や腎臓でも痕跡量(24時間後で、それぞれ190および77  $\mu$ gであり、抱合体は検出限界以下)存在した。

また、NOBの例では、通常フラボノイド(ここではluteolinを用いた)よりも、胃、小腸、大腸などの粘膜への蓄積性が有意に高いことが判明し、NOBのような高度にメトキシ化されたタイプのフラボノイドは特異的な局在性、代謝特性を示すことが示唆された。

いずれの例においても、詳細な検討は今後の課題である。

## 5. おわりに

以上、駆け足で恐縮だが、カンキツの新しい発がん予防成分について紹介させて頂いた。

さる12月18日、生研機構の主催で、第2回国際食物因子学会のサテライトシンポジウム「Novel Food Factors -Search and Creation-」(於琵琶湖ホテル)が開催され、本稿に記した内容も含めてカンキツ類の発がん予防成分について以下の3題の講演があり、活発な論議が行われたことを追記しておく。(1)カンキツ類のモノテルペノイドによる癌の化学予防について(M. Gould博士、ウイスコンシン大)、(2)ラットにおける内因性および

外因性肝発がんに対するオーラプテンの促進作用(中江博士)、(3)柑橘資源における発癌抑制成分の評価(矢野博士)。

生研機構研究プロジェクトを通して筆者にとって最も有意義だった点は、他分野との共同研究がスムーズに遂行されたことである。「がん予防法の確立」という厚い壁を乗り越えるには、個々の研究の進展に加え、物質や情報の交流を盛んに行い、個別の知見を効率的に集積するシステムを整備する必要がある。幸いにして、本研究会は多分野の研究者から構成されているので、今後益々相互交流を深め、がん予防研究に少しでも貢献できればと願っている。

## 6. 謝辞

本稿で述べた研究結果は次の先生方(敬称略)との共同研究によるものです。紙面を借りて感謝致します。田中卓二(金沢医科大学)、小西陽一・中江大(奈良医科大学)、和田啓爾(北海道医療大学)、高橋保男(和歌山県農産物加工研究所)、細谷圭助(和歌山大学)、西野輔翼・徳田春邦(京都府立医科大学)、矢野昌充(農水省果樹試験場)、中村宜督(京都大学)。最後に、研究全般でご指導・ご助言頂いた小清水弘一先生(近畿大学)、大東肇先生(京都大学)、執筆の機会を与えて下さった大澤俊彦先生(名古屋大学)に深く感謝致します。

## 文献

- 1) Steinmetz KA, and Potter JD., Cancer Cases and Control 1991; 2: 325-57.
- 2) Kawamori T, et al. Carcinogenesis 1996; 17: 369-72.
- 3) Lam LKT, et al. Inhibition of chemically induced carcinogenesis by citrus limonoids. In: Food Phytochemicals for Cancer Prevention I., American Chemical Society, Washington, DC, ACS symposium series 546, 1994. p. 209-19.
- 4) Tanaka T, et al. Cancer Res. 1994; 54: 4653-9.
- 5) Murakami A et al. J. Agric. Food Chem. 1995; 43: 2779-83.
- 6) Murakami A, et al. Jpn. J. Cancer Res. 1997; 88: 443-52.
- 7) Tanaka T, et al. Carcinogenesis 1998; 19: 425-31.
- 8) Tanaka T, et al. Carcinogenesis 1997; 18: 2155-61.
- 9) Tanaka T, et al. Cancer Res. 1998; 58: 2550-6.
- 10) Murakami A, et al. Nutr. Cancer, in press.
- 11) Tanaka T, et al. Carcinogenesis 1999; 20: 1471-6.

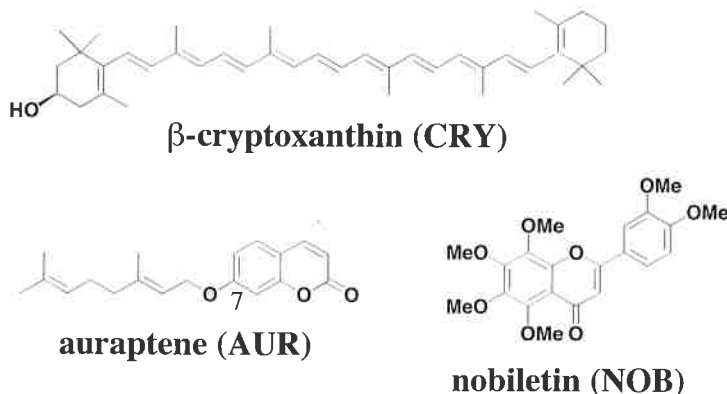


図1 CRY、AUR、NOBの化学構造

## 酸化ストレスによる 発がん機構

豊國 伸哉

(京都大学大学院医学研究科  
基礎病態学講座病態生物医学専攻)



### 1. はじめに

細胞内環境において、「フリーラジカル・活性酸素による負荷から、抗酸化酵素・抗酸化分子などによる防御・消去・修復作用をさしひいたもの」は酸化ストレスとして定義される。酸化ストレスが増加する病態には、紫外線・放射線照射、遷移金属による傷害、ウイルス感染、炎症、抗癌剤の薬理作用、移植や心筋梗塞などに伴う再灌流傷害、神経変性疾患などがある。ここで興味深いことに、上記病態の多くにおいて発がんとのリスクが示唆されている。たとえば、紫外線による皮膚癌、放射線による白血病、鉄の過剰蓄積による肝細胞癌（原発性ヘモクロマトーシス）や中皮腫（石綿肺）、重症火傷後の皮膚癌、結核性胸膜炎や膿胸に伴う悪性リンパ腫、化学療法後の2次発がんをあげることができる。これら全例において酸化ストレスが発がんの主要因であるかどうかの判断は困難であるが、これらヒトのデータは発がん と酸化ストレスを結びつける重要な証拠と考えられる。

### 2. 内因性の酸化ストレス

活性酸素と発がんの関係を考える上で、未解決でかつ最も重要な命題は、私たちが生きている限り存在し、主にミトコンドリアの活動に起因するとされる内因性の酸化ストレスが、果して発がんに関係しているかどうかであろう。ちなみにミトコンドリアで消費される酸素の約5%は活性酸素として周囲に漏出していると考えられている。80年代にカリフ

オルニア大学のAmes博士らは、ラットとヒトの発がんリスクの年齢分布を調べ、共に年齢の5乗に比例して増加するという興味あるデータを発表した<sup>1)</sup>。事実、観察していると無処置ラットも高齢になると白血病や肉腫などの悪性腫瘍が高頻度に出現することがわかる。この際、動物の寿命が体重あたりの酸素消費量や尿中に排泄されるDNAの活性酸素反応産物量と密接に関連していることは注目に値する<sup>2)</sup>。すなわち、内因性の活性酸素が発がんの最大の要因になっている可能性があるのである。

### 3. 酸化ストレスと発がんのリンク

90年代になり「軽度の酸化ストレスは細胞の増殖を促進する」という新しい生物学的概念が確立された。たとえば、培養細胞に薬剤により酸化ストレスをかけていくと、その程度が強くなるにしたがい、増殖促進→アポトーシス→壊死となる<sup>3)</sup>。このコンセプト（図）をもとに、私たちは酸化ストレスの発がん過程における役割に関して次のような仮説をたてた<sup>4)</sup>。発がん過程のコンセプトとして、実験皮膚がんモデルで確立された「2段階説」がある。その2段階とは、DNAに何らかの不可逆的な傷の入った細胞ができる「イニシエーション」の段階、それにひきつづいて起こる傷の入った細胞がクローナルに増殖する「プロモーション」の段階である。これを酸化ストレスが発がんにあてはめると、高度の酸化ストレスによるDNA構造の不可逆的な変化に基づく遺伝子DNAの点突然変異や欠損の形成がイニシエーション、その後の持続的酸化ストレス状況下で耐性細胞が

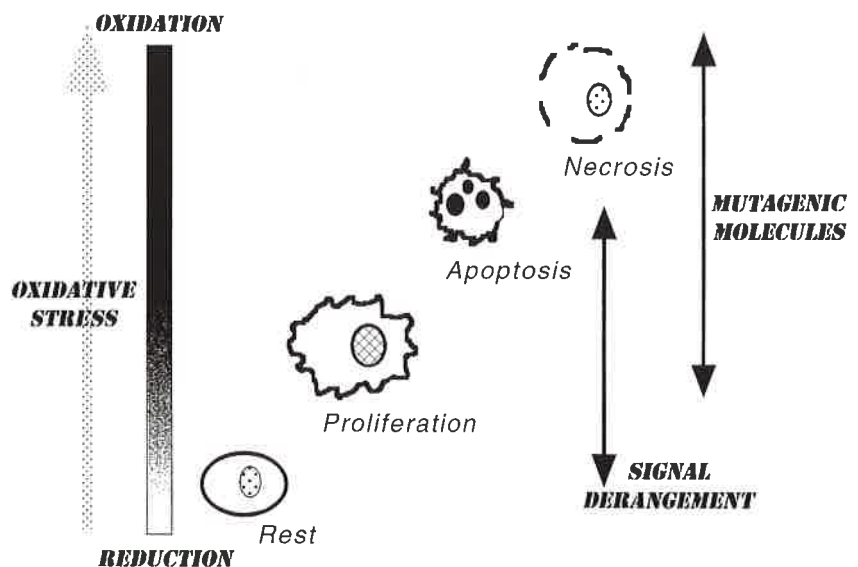
遺伝子の発現を変えながら選択的に増殖する過程がプロモーションであると考えることができよう。

### 4. 酸化ストレスによるDNA傷害と分子疫学

発生した癌組織における特定遺伝子の変異を調べることによって、どのような変異原物質が発癌過程で作用したのかを推測するのが分子疫学である。この種の研究はヒトの肝癌、皮膚癌、肺癌のp53癌抑制遺伝子の点突然変異について最も詳細に解析されている。例えば、ピーナッツ豆で繁殖するカビに含まれるアフラトキシンによる肝発癌では、コドン249の3番目の塩基においてGからTへの変異が量依存性に起こることが知られている。また、紫外線誘発と考えられる皮膚癌ではCCからTTへの変異がおり、喫煙に起因する肺癌においても決まったコドンでGからTへの変異がおこることが明らかにされた。これらの塩基置換はそれぞれアフラトキシン、シクロブタンピリミジンダイマー、ベンツピレンとDNAとの反応産物に起因していることを裏付けるデータが集積している<sup>5)</sup>。これまで、GからTあるいはCCからTTへの点突然変異は活性酸素によるDNA傷害に起因するというin vitroのデータが多く提出されてきたが、in vivoにおける変異のスペクトラムについてはデータを更に積み重ねる必要がある。ざっと10万個は存在するといわれる遺伝子の中からどの遺伝子を選択するかが重要なのである。

### 5. 鉄による発がんモデルとその標的遺伝子

私たちは15年以上に渡って、鉄ニト



図：酸化ストレスの細胞生物学的意義（文献4より）

## 解毒酵素誘導物質による 癌予防へのアプローチ

内田 浩二

(名古屋大学大学院生命農学研究科)



リロ三酢酸によるラット腎発がんを酸化ストレスによる発がんモデルとして位置づけ研究を重ねてきた。このモデルの特色は、腫瘍が上皮性、転移・浸潤が高率におこる、鉄を介した酸化ストレスが種々の方法で実証されているという3点である。その詳細なデータについては総説に譲る<sup>6)</sup>。このモデルにおいて標的遺伝子は存在するのか、あるとすれば何かについて、私たちは最近遺伝学的なアプローチによりひとつの結論を得たのでそのことを御紹介したい。

一般的に哺乳類ではゲノムDNAの非遺伝子部分に単純な繰り返し配列を持つことが知られており、これはマイクロサテライトと呼ばれる。各マイクロサテライトと染色体位置との対応関係も公開されており、ラットにおいても既にその数は3,000を優に越える。ここで利用するのはその繰り返し配列の反復数がラットの系統によって異なるという事実である。ある二種類の近交系のラットをかけあわせる (F1ハイブリッド動物) と、すべての体細胞のゲノムDNAは一対のうち、1本ずつが異なる近交系由来ということになる。F1ハイブリッド動物の細胞を使用して、2系統間で繰り返し配列の反復数が異なるマイクロサテライトをPCRで増幅して調べると、通常は2本のバンドが見られる。

さて、このF1動物で鉄ニトリロ三酢酸により腎癌を作製し、ほぼすべての染色体領域について適当なマイクロサテライトを選択しゲノムスキャンすると、ラット染色体5番と8番に限って数個の連続したマイクロサテライト領域にまたがってバンドが1本になる腫瘍が高頻度に存在することが判明した。これはすなわち、その染色体部位の一方のアレルが失われていることを意味し、loss of heterozygosityと呼ばれる状態である。癌抑制遺伝子では両方のアレルが失われて初めて形質の変化が出現するが、一般的にLOHがおこると残った遺伝子のアレルに更に点突然変異や欠損がおこりやすいとされており、これは癌抑制遺伝子を探索する方法の一つとなっている。この戦略により、私たちは鉄ニトリロ三酢酸の主な標的遺伝子のひとつがp15/p16癌抑制遺伝子であることを見いだした。更に、この標的遺伝子に起こる変異のほとんどは点突然変異ではなく欠損であり、5'プロモーター領域のメチル化も高率に起こっていた<sup>7)</sup>。p15/p16遺伝子の欠損はヒトでは何種類かの癌で認められるものの、培養細胞ではない動物の腫瘍における報告例としてはこれが初めてのもので

ある。

活性酸素の反応は免疫反応と性質を異にし、特異性がなく相手を選ばず近傍のどんな分子とも反応するのが特徴である。したがって、活性酸素による発がんの際には種々の遺伝子が均等に傷害を受けるだろうとの予測がなされていたが、私たちのデータは思いがけずこの仮説に反するものとなった。この現象がp15/p16遺伝子の染色体位置や核内構造に依存したものなのか、あるいは細胞の選択が発がん過程で生じたのかは現時点ではまだ明らかではなく、今後追求していきたいと考えている。

### 6. 謝辞

本研究の一部は文部省科学研究費および生研機構基礎研究推進機構の補助金によった。

### 文 献

- 1) Ames, B. N., Saul, R. L., Schwiers, E. et al. in *Molecular Biology of Aging: Gene Stability and Gene Expression*(eds. Sohal, R. S., Birnbaum, L. S. & Cutler, R. G.) 137-144 (Raven Press, New York, 1985) .
- 2) Shigenaga, M. K., Gimeno, C. J. & Ames, B. N. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 86, 9697-9701 (1989) .
- 3) Dypbukt, J. M. et al. *J.Biol.Chem.* 269, 30553-30560 (1994) .
- 4) Toyokuni, S. *Free Radic. Biol.Med.* 20, 553-566 (1996) .
- 5) Hussain, S. P. & Harris, C. C. *Cancer Res.* 58, 4023-4037 (1998) .
- 6) Toyokuni, S. *Pathol.Int.* 49, 91-102 (1999) .
- 7) Tanaka, T., Iwasa, Y., Kondo, S., Hiai, H. & Toyokuni, S. *Oncogene* 18, 3793-3797 (1999) .

発癌に関わる外的因子のうち、約70%を食餌と喫煙を占めているとされる。つまり発癌には食餌が最も重要なリスクファクターのひとつであるということである。その癌を予防するにはリスクファクターを遠ざけることである程度可能かもしれないが、食餌となるとそれもそれほど易しいことではない。また、酸素を利用し、紫外線を浴び、環境汚染物質に囲まれている現状では、癌との関わりを断つことは現段階では不可能であろう。一方、長年の疫学的解析を基盤にした研究成果により、食品素材に含まれる微量非栄養素の中には、発癌剤などへの抵抗性を賦与しうるような化合物が含まれている。異物に抵抗できるような能力を身につけること、あるいはその能力を減退させないことによる癌予防は、理解しやすく、また魅力あるアプローチとい

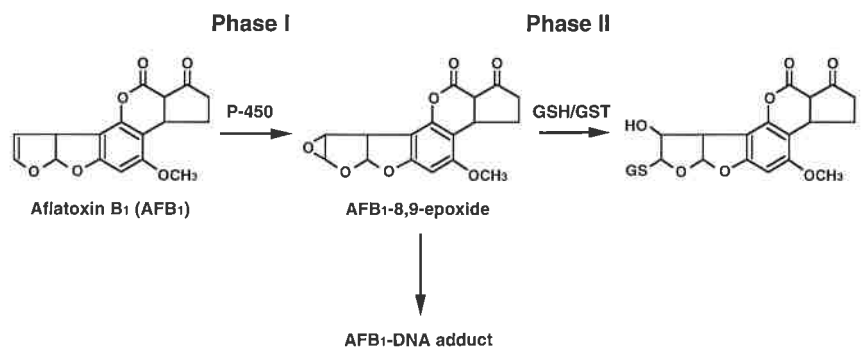


図1：AflatoxinB1の解毒機構

える。その抵抗性を担う生体分子のひとつが解毒酵素である。特に、解毒酵素のなかでも一群のPhase II酵素は、活性化された究極発癌物質を不活性化する有力な発癌予防酵素であることが知られる。その一例が、図1に示すグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) によるアフラトキシンB1の解毒反応である。アフラトキシンB1はphase Iにおいて、チトクロームP450による酸化 (エポキシ化) を受け活性化されるが、この活性化体はGSTによるグルタチオン抱合反応により無毒化されることが明らかとなっている。従って、解毒酵素誘導におけるphase Iおよびphase II酵素誘導のバランスが発癌のリスクファクターとして重要であることは容易に理解でき、phase IIのポテンシャルを高めておくことで、発癌性物質への防御が可能になると考えるのは当然のことであろう。こうした一連の生体防御反応は異物の侵入に伴う代謝酵素群の誘導と密接に関連している。最近では、食品素材などにこうした解毒酵素の誘導を促進する化合物が見いだされてきており、実際に発癌剤投与による動物発癌実験系において有効であることが実証された化合物もある。また、Phase II解毒酵素の遺伝子発現誘導の分子メカニズムも次第に明らかになってきており、理論的裏付けが可能になりつつある。

phase IIに属する異物代謝酵素には、GSTなどの抱合酵素のほか、キノンレダクターゼやアルデヒドデヒドロゲナーゼなどの酵素が知られる<sup>3)</sup>。これまでの培

養肝細胞における広範なスクリーニングの結果、phase II酵素誘導物質のほとんどがGSTの基質となりうることが判明している。代表的なPhase II酵素誘導物質として、*t*-butylhydroquinone (*t*-BHQ) などのフェノール性抗酸化剤やブロッコリーから単離されたsulforaphaneやbenzylisothiocyanateなどのイソチオシアネート化合物が知られている (図2)。フェノール性抗酸化剤を用いた研究では、*t*-BHQおよびその類縁化合物における構造活性相関に関する研究が行われ、レドックスポテンシャルと誘導活性の間に良好な相関性が明らかになっている。また、BHAなどのフェノール性抗酸化剤をはじめ、抗癌活性の報告されている化合物の多くは動物の組織特異的にphase II解毒酵素の誘導を促進することが明らかにされている<sup>4)</sup>。一方、イソチオシアネート化合物の誘導には、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和チオケトンとの互変異性の関与が示唆されており、グルタチオン抱合との関連性が推測される。イソチオシアネート化合物であるsulforaphaneおよびその類縁化合物についても動物実験が行われており、肝臓、小腸など組織特異的にGST、QRなどのphase II酵素の誘導が確認されている<sup>5)</sup>。また、抗癌活性についてもジメチルベンツアントラセン誘発肝発癌に対する、sulforaphaneの著しい抑制効果が明らかにされている。

発癌物質の解毒に直接関与しているphase II解毒酵素群の誘導モデルは図3のように提唱されており、誘導物質は

monofunctional type と bifunctional type に大別されている<sup>6)</sup>。monofunctional 誘導物質は、phase I に非依存的なシグナル伝達機構を介し ARE を活性化するのに対し、bifunctional 誘導物質は、Ah receptor との結合により P450 遺伝子を活性化するほか、phase II 酵素の遺伝子発現をも同時に促進する。また、bifunctional 誘導物質の場合、mitomycin C でみられるように、phase I での代謝産物がさらに ARE に作用するものもある。monofunctional 誘導物質には、フェノール性抗酸化剤 (BHA や BHT など)、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンなどの Michael reaction acceptors、イソチオシアネートなどが、また bifunctional inducer には benzo [a] pyrene などの多環芳香族炭化水素、 $\beta$ -naphthoflavone、あるいは dioxin などが含まれる。

## 文 献

- 1) C.R. Jefcoate "Biological Basis of Detoxification" (J. Caldwell et al., Ed) , p. 32, Academic Press Inc. (1983)
- 2) M. De Long et al. Cancer Res. 45, 546 (1985).
- 3) Y. Zhang et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 3147 (1994).
- 4) P. Talalay: Adv. Enzyme Regl., 28, 149-159 (1989)

## 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。

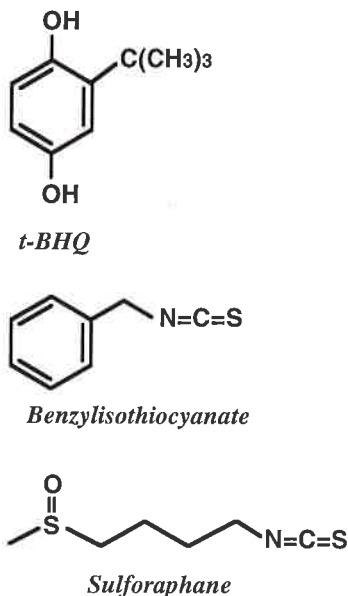


図2：代表的な phase II 解毒酵素誘導物質

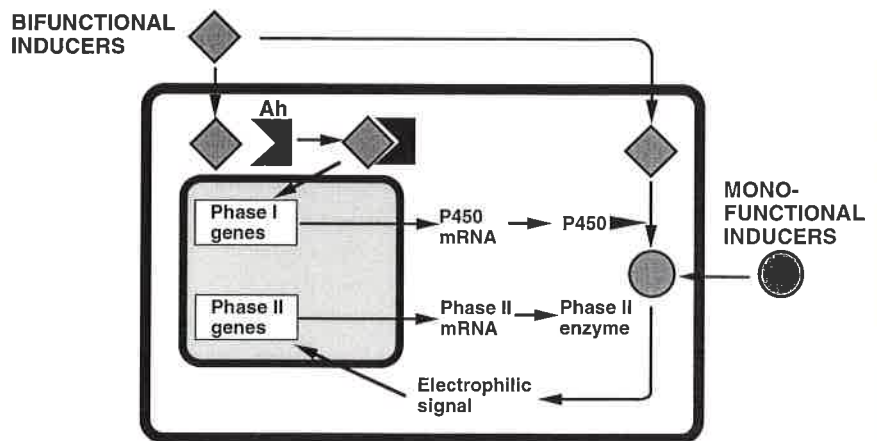


図3：phase I および phase II 酵素誘導の分子機構。monofunctional inducers では未知の情報伝達系を経て、Phase II 遺伝子発現を活性化する。一方、bifunctional inducers では、Ah レセプターに結合後核内に移行し、さらに Arnt との結合を経て、phase I 遺伝子プロモーターに作用するほか、一旦 Phase I (P-450) により、monofunctional inducers に変換され、Phase II 遺伝子発現をも活性化する。



## Free Radical Week-2000

吉川 敏一

(京都府立医科大学第1内科)



フリーラジカルに関する研究が盛んになってきました。以前から、酸素に由来するフリーラジカル種（スーパーオキシド、ヒドロキシルラジカルなどと呼ばれる）が、生体のいろいろな構成成分と反応し、タンパク、脂質、DNAなどの障害を引き起こすことが知られていました。最近になり、この活性種は生体内のさまざまな反応に関与することが明らかとなり、いわばシグナル伝達の役を担っていると言えます。生体は、遺伝的要因に加え、多くの環境因子の影響を受け、健康な状態から疾病状態に至ると考えられ、老化、生活習慣病といった慢性の病態にもフリーラジカルの役割が解明されて来ています。今後は、各個人毎の遺伝子診断、酸化伤的傷害の評価などに基づく、オーダーメイドの対策が開始されてゆくものと考えます。

さて、西暦2000年秋には本邦で大きなフリーラジカルに関する学会が集中的に開催されます。現在、準備段階にありますが、ここにその学会の概要、日程などをご紹介申し上げます。

### 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会 第24回大会

会長：八木國夫  
(応用生化学研究所)  
会頭：吉川敏一  
(京都府立医科大学第1内科)  
会期：平成12年10月15日(日) - 16日(月)  
会場：京都国際会館  
参加費：5,000円 (SFRR2000に参加の方

は無料)

会議の詳細は決定していませんが、15日早朝より16日午前にかけて、特別講演1題、シンポジウム、一般口演、ポスター発表を予定しています。詳細は決定次第、ホームページにも掲載しますのでご覧下さい。なお、参加費は続いて開催されるSFRR2000に参加登録されたかたは無料ですのでご注意ください。

### 10th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research (SFRR2000)

#### 第10回国際フリーラジカル学会

会長：吉川敏一  
(京都府立医科大学第1内科)  
副会長：井上正康  
(大阪市立大学生化学)  
副会長：中澤博江  
(東海大学医学部生理科学)  
事務局長：内藤裕二  
(京都府立医科大学第1内科)

加賀員員：山本順寛  
(東京大学先端科学技術研究センター)  
豊國伸哉  
(京都大学大学院医学研究科基礎病態学)

会期：平成12年10月16日(月) - 20日(金)  
会場：京都国際会館  
参加費：45,000円 (5月31日までの早期登録が必要)

開催の経緯：国際フリーラジカル学会 (International Society for Free Radical Research) は会員数約8,000人の、フリーラジカル研究に関する最も大きな国際学会組織です。2年毎に国際学会が開催され、ヨーロッパ支部、アメリカ支部、オーストラリア支部、アジア支部をそれぞれ順に開催地を決定してきました。過去においても、第4回本国際学会が京都で開催されています。第9回本学会は、平成10年ブラジル国サンパウロで開催され約2,000人の参加者により活発な研究交流が行われました。その席で、わが国の研究のあり方や学会組織の体制の充実振りが評価され、本国際学会を日本で開催するように求められました。フリーラジカルに関する研究会はわが国においてもいくつか存在しますが、国際フリー

ラジカル学会日本支部の組織も充実しており、日本支部長ならびにアジア支部長を併任する京都府立医科大学第一内科吉川敏一を会長として、日本支部評議員を中心として、SFRR2000の組織委員会を結成し、会議の受け入れを決定しました。

会議の内容：Special Lecture 1: Supplemental vitamin E and  $\beta$ -carotene: from basic science to clinical trials (William A. Pryor)  
Special Lecture 2: Free radical injury and its protection (Kunio Yagi)  
Plenary Lecture 1: Modulation of gene expression and signal transduction by environmental stress (Michael Karin)  
Plenary Lecture 2: Lipid peroxidation-dependent mutagenesis: chemistry and biology (Lawrence J. Marnett)  
Plenary Lecture 3: Protein tyrosine nitration by peroxynitrite: role of selenium in protection (Helmut Sies)  
Plenary Lecture 4: Lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis (Roland Stocker)  
Symposium 1: Apoptosis, Symposium 2: Diabetes Mellitus, Symposium 3: Mitochondria-related Diseases, Symposium 4: Oxidative Stress Marker

以上が主な内容ですが、他に一般演題は25に細分化され、それぞれ口頭発表とポスター発表が行われます。

### Okinawa Satellite Symposium of 10th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research "Aging and Natural Antioxidants" 第10回国際フリーラジカル学会 沖縄サテライトシンポジウム 「老化と天然抗酸化物」

会長：吉川敏一  
(京都府立医科大学第1内科)  
事務局長：内藤裕二  
(京都府立医科大学第1内科)  
沖縄員員：安仁屋洋子  
(琉球大学医学部保健学科生体機能学)  
長嶺 勝  
(琉球大学遺伝子実験施設)  
会期：平成12年10月21日(土) - 23日(月)  
会場：万国津梁館、沖縄県名護市

参加費：15,000円（SFRR2000参加者は10,000円）

2000年サミットの会場で上記のシンポジウムを開催します。特に、老化に焦点をあてた演題を中心にプログラムが練られています。また、沖縄の長寿社会、食文化にも注目し、沖縄食の抗酸化作用を有する機能性食品としての位置づけについても議論したいと考えております。

以上、この秋に開催されるフリーラジカルに関する学会（Free Radical Week-2000）についての簡単な内容について紹介させていただきました。会議の詳細は、ポスターやホームページでご覧いただければ幸いです。

### International Symposium on the Biology of Cancer Prevention and Treatmentに参加して

垣添 忠生  
（国立がんセンター中央病院）



1999年11月1日～3日、北京の華潤ホテルで上記の国際シンポジウムが開催された。見聞した内容を私の独断と偏見でとりまとめて御報告したい。

UICCはこれまで数度、世界の各所でがんの疫学と予防に関するシンポジウムを開催してきた。今回は北京市で、Dr. You Hui Zhang、富永祐民先生、Dr. Kurt Zankerがorganizing committeeで、Dr. Enrico Mihichが代表で開催された。UICCは資金難にあえいでいるため、今回はミュンヘンのFritz Bender財団から援助を受けて開催にこぎつけることができた。加えてChinese Society of Oncology, Chinese Medical Association, China Cancer Research Foun-

ation, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciencesが共催の形をとっている。

参加者は中国全土より約300名、中堅から若手の研究者が中心である。それに海外から招聘された、あるいは自主的に参加した研究者が約40名の規模であった。日本からは富永祐民、小林博（北大）、嶽崎俊郎（愛知県がんセンター）、青木一雄、小野重造（大分医大）、垣添忠生の6名の参加があった。

プログラムは別紙の通りで、個々の内容には触れずに、全体としての印象記とさせていただく。大きく分けると3つのパートとなる。この分類はDr. Mihichが最後にまとめをした際に提示したものによっている。

- I Epidemiology-etiology
- II New therapies
  - a. New sites of intervention
  - b. Rational drug therapy design
  - c. Immunotherapy
- III Preventions

IのEpidemiology-etiologyの部分ではdescriptive epidemiologyの重要性は変わらないが、それだけでは不十分で、epidemiologyとgeneticsの融合が求められている、というのが共通の認識であった。

IIのNew therapiesの中で今回、もっとも興味ぶかく聞いた演題はEdible vaccine for hepatitis Bと題するRoswell Park Cancer InstituteのDr. Yasmin Thanavalaによる講演である。これはHBVのepitopeをトマトやバナナの樹に遺伝子導入して、得られたトマトやバナナを食べさせることによってHBVの抗体価を上昇させる試みで、epitogeneered potatoと呼ばれていた。中国を含め発展途上国ではワクチン接種のための注射器や針の手配もままならないような事情にあり、このような方法でワクチン接種を進めることが真に可能ならその意義ははかりしれない。少なくともマウスを使った動物実験では抗体価は確実に上昇しており、ヒトを対象とした臨床試験に近々入る予定であるとのこと。epitopeがどうして消化されないのか、など様々な疑問は残るが、ユニークな方法論に参加者一同から強い関心を集めていた。

IIIのPreventionsの領域では、Dr. Shuya Yu（Cancer Inst. Chinese Academy of Medical Sciences）はセレンウムによる、HBV由来の肝がん予防に関する長い研究成果を発表した。presentationが不慣れでもったいない感じがしたが、HBVのウイルス・タイターがセレンウム投与で低下すること、セレンウムの用量に応じた肝が

ん予防効果が臨床試験のデータと共に示され、注目を集めた。

この他にも上海医科大学のDr. Zhen-Yi Wangによる、急性前骨髄球性白血病（APL）に対するレチノイド（ATRA）の使用による分化誘導療法は、この現象の発見者によるreviewで迫力があつた。日本との共同研究も進めている、とのことであった。

私はH. pyloriの除菌による胃がん予防に関する比較試験の現況を述べた。研究の困難さと重要性はともによく理解されたようである。今回のシンポジウム中に中国の研究者とこのスタディに関して議論し、中国からも参加してもよい、との感触を得た。今後、厳密な詰め作業が必要であるが、一つの可能性として大変興味ぶかい提案である、と考えている。北京は東京から3時間、時差が1時間しかないので、うまく協同研究に持ち込めるとよいと感じた。

シンポジウム全体の印象としては中国の聴衆はきわめて熱心で、最終日の夕刻6時近くまで沢山の聴衆が残り、熱心に議論に参加していた。特に若い人達が、外国人研究者の講演が終わってcoffee breakに入ったり、散会した後も、5～6人で研究者を取り囲んで熱心に質問している様子が印象的であった。

中国そして北京は私は初めての訪問であるが、街は建設ラッシュで、自動車と自転車と歩行者が入り混じった交通事情に、一瞬たじろぐような光景が随所に見られた。しかしカオスの中に独特のリズムがあり、活気に満ちた都市だと思う。空気は悪く、基盤整備の不十分なところは多いが、人々はダイナミックに人生を楽しんでいる感じで、管理が日本のように末端までいきわたっていない、未来を感じさせる国と感じた。

2日目の午前中、シンポジウムを抜け出してCancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciencesを訪問し、外来、病室、化療内科、放射線治療部などを案内してもらった。清潔な環境で日本と同様に真摯にがん治療に取り組んでいる様子がよく読み取れた。800ベッドで内科病棟は2年前に新設、今度は外科病棟を新設するという。入院患者は年間8,000人、医師数は300人、病院収支のことは国営だからまったく考えていないという。リニアック6台を使って、300人/日の放射線治療、ブラキセラピーにも積極的であること、漢方薬の臨床試験も行っていること、中国全土からの患者が全体の70%で文字通りの国立がん中心であることなどが目についた。遠方からの家族

# NEWS LETTER

が宿泊できる設備も備えており、この点では国立がんセンターはむしろ遅れをとっている。さらに、cell processing centerを新設しつつあり、完成直前ということでここで遺伝子治療や細胞療法に関係した治療を進めるとのこと。正しく、日本の国立がんセンター中央病院新棟に設備したと同様のGMP基準にのっとった設備を世界中で、中国でも、フランスでも、米国でもいま一斉に整備し、遺伝子治療や細胞療法に本格的に取り組むべく、今スタートラインについた感があった。

まったくの印象記になってしまったが、あえてもっとも心に残った部分を記載することによって本シンポジウムと北京について報告する形としたことをお許しいただきたい。



## Scientific Program

### November 1, AM (Monday)

- 8:30 Long-de Wang Welcome and Introductory Remarks  
 8:45 Shu-jun Cheng Keynote Address: Molecular and cytogenetic alterations in early stage of human lung carcinogenesis  
 9:15 Discussion
- Session I Epidemiology and Tumor Progression  
 Co-Chairs: H. Kobayashi and You-hui Zhang
- 9:30 Suketami Tominaga Epidemiology of cancer prevalent in the Asia-Pacific region  
 10:00 Discussion  
 10:15 Ping Yang Genetic and molecular epidemiology of lung cancer  
 10:45 Discussion  
 11:00 Coffee break  
 11:15 Michael Barrett Clonal expansion and evolution of cell lineages in Barrett's esophagus  
 11:45 Discussion  
 12:00 C. Richard Boland Genetic factors in colon cancer  
 12:30 Discussion  
 12:45 Lunch

### November 1, PM (Monday)

- Session II Tumor Biology and Markers  
 Co-Chairs: E. Mihich and Xi-shan Hao
- 2:00 Webster Cavenee Aberrant receptor signalling in human brain tumors: Mechanisms and therapeutic implications  
 2:30 Discussion  
 2:45 Carlo Croce Human cancer genetics to prevent neoplasia  
 3:15 Discussion  
 3:30 Coffee break  
 3:45 Takis Papas Molecular approaches to cancer therapy: control of genes involved in tumor progression  
 4:15 Discussion  
 4:30 Jing Ma IGF physiology and cancer risk  
 5:00 Discussion  
 5:15 Adjourn

### November 2, AM (Tuesday)

- Session III Cancer Etiology and Cancer Prevention  
 Co-Chairs: S. Tominaga and R. Han
- 8:30 Shi-xin Lu Etiologic factors and gene alterations in esophageal cancer  
 9:00 Discussion  
 9:15 Yi Zeng Prospective and etiological studies on nasopharyngeal carcinoma  
 9:45 Discussion  
 10:00 Coffee break  
 10:15 Frank Rauscher Transcriptional regulation of the malignant phenotype: Targets for therapy and prevention  
 10:45 Discussion  
 11:00 Yasmin Thanavala Edible vaccine for hepatitis B  
 11:30 Discussion

### 11:45 Lunch

### November 2, PM (Tuesday)

- Session IV Pharmacological Intervention  
 Co-Chairs: K. Zaenker and Guang-wei Xu
- 1:30 Heinz-Herbert Fiebig Human tumor models  
 2:00 Discussion  
 2:15 Zhen-yi Wang Use of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for the treatment of acute promyelocytic leukemia  
 2:45 Discussion  
 3:00 Coffee break  
 3:15 Yung-Chi Cheng Potential use of antiviral L(-)nucleoside analogues for the prevention or treatment of viral associated cancers  
 3:45 Discussion  
 4:00 Youcef Rustum New drugs in the therapy of head and neck cancer: pre-clinical and clinical update  
 4:30 Discussion  
 4:45 Adjourn

### November 3, AM (Wednesday)

- Session V Immunomodulation and immunotherapy  
 Co-Chairs: F. Rauscher and Zhi-wei Dong
- 8:30 Federica Sallusto The relationship between T lymphocyte activation, differentiation, and migration  
 9:00 Discussion  
 9:15 Enrico Mihich Immunomodulation in cancer therapeutics  
 9:45 Discussion  
 10:00 Coffee break  
 10:15 Xue-tao Cao Dendritic cell-based immunotherapy of cancer  
 10:45 Discussion  
 11:00 Young Kim Altered mucin glycoproteins as novel targets for immunotherapy of epithelial cancers  
 11:30 Discussion  
 11:45 Lunch

### November 3, PM (Wednesday)

- Session V Experimental Therapeutics and chemoprevention  
 Co-Chairs: Yung-Chi Cheng and Shu-jun Cheng
- 1:30 Alex Matter Tyrosine kinases as therapeutic targets  
 2:00 Discussion  
 2:15 Kurt Zaenker Signal transduction and cell motility inhibitors  
 2:45 Discussion  
 3:00 Coffee break  
 3:15 Shu-yu Yu Biologic and chemo-preventive effects of selenium on hepatocellular carcinoma  
 3:45 Discussion  
 4:00 Tadao Kakizoe Chemoprevention of gastric cancer: Is it necessary to eradicate *H. pylori* for prevention of gastric cancer?  
 4:30 Discussion  
 4:45 Closing

## スリランカの口腔がん —がん予防の実践モデルに

小林 博

((財)札幌がんセミナー)



がんの予防成果を具体的に確かめたい。私はがん予防効果をみるための実践モデルとして口腔がんを、しかもスリランカにおける口腔がんの予防で考えてみた。

### なぜスリランカの口腔がんなのか？

口腔がんならどこでもよいというのではない。日本の口腔がんは全がんのおよそ2%にすぎないが、スリランカはがんのなかの30～40%が口腔がんである。他の南アジア諸国はいずれも同じ傾向である。

ところがスリランカは独立国で北海道と九州の中間ぐらいの程よい大きさの島で、教育も割と行き届いている。人口1,800万人の80%が熱心な仏教徒であり、また親日的である。

がんの原因の不明なものが多いなかで、スリランカの口腔がんはびんろう樹の葉のなかにタバコの葉、アルカナット、消石灰などを入れて噛みつづける噛みタバコの習慣による。口の中を真っ赤にして噛む習慣が2000年来続き、彼等の文化の一部にもなっている。ほかに適当な娯楽のない時代から、炎天下に働く低所得者が仕事を終え木陰に噛みタバコを噛んで疲れを取りリラックスするのである。冠婚葬祭のときにも噛みタバコを噛む習慣がある。日常の食事のあとに噛む人もいる。噛みタバコの材料は路上にも売られ、ホテルやレストランでも簡単に手に入る。

噛みタバコの習慣を止めればがんの予防は出来るはずである。ところがこの習

慣がなかなか止められない。だからこの習慣をいかに止めさせるかが、即口腔がんの予防になる。

むずかしいからこそ、やりがいがあるとも言える。口腔がんは他のがん比べて余計に悲惨なように思う。噛むだけを

楽しみとする低所得の人達がやがては口の中が動かなくなって食べ物もとれなくなってしまふ。原因がはっきりしているからこそ何とか出来ないかという思いがつのる。

## මුඛ පිළිකාව වලක්වා ගනිමු

සෞඛ්‍ය සම්පන්න මුඛයක්



බුලත් කැම  
නැවැත්වීමෙන්  
බඩව ඉහත  
තත්වයට  
පත් විය හැක.

බුලත් වඩ හැපීම



සුරුව පිළිකා ලක්ෂණ



බඩගේ තත්වය  
මෙයයි.

+ දුම් සහ මත් පැන්

දිගටම බුලත් වඩ හැපීම



පිළිකාව



+ දුම් සහ මත් පැන්

දිගටම බුලත් වඩ හැපීම



පැහැරන පිළිකාව (පසු අවධිය)



+ දුම් සහ මත් පැන්

シンハリ語とタミール語で書かれた口腔がん予防のためのポスター  
(北大歯・千葉逸郎博士の提供)

### お報せ

日本がん予防研究会事務局ではニュースレターをNo.1から最新号までを保管致しております。バックナンバーをご希望の方はFAXにて事務局までご連絡下さいようお願い致します。なおバックナンバーは、数に限りがありますので、その節はご容赦下さい。また、総目次をご希望の方はFAXにてお願い致します。

### なぜ予防なのか？

私は何度かスリランカ各地の病院を訪ねてみた。口腔内の病気の半分以上は口腔がん、顎のリンパ節の腫れてから来院する人もいる。

口腔がんの治療も進み、日本からの医療派遣も活発に行なわれている。治療で治る患者もいないではないが、大部分の患者が死の転帰をとる。

このような現場、つまり毎日怒濤のように押し寄せる患者を見ていると、いくら治療をしても間に合わないことが実感としてわかる。ということは口腔がんにならないような水際作戦を考えなければ、これからどうにも仕様ないということである。

恐らく口腔がんの克服には「急がば回れ」、予防への道は時間はかかっても一番効率よく、またもっとも安上がりの対策ではないのだろうか？

予防といってもいろいろの進め方がある。

まず噛みタバコの習慣の人に「危ないから止めなさい」とPRすることが大切だが、これがなかなか聞いてもらえない。現地語（シンハリ、タミール語）で書いた解説の絵もポスター・チラシで配布するが効果は余りない。これは日本の喫煙者にタバコは体に悪いからといくら言っても止められないのと似ている（左頁）。

医師に対する再教育、看護婦に対する講習会、一般住民に対する講演会などもスリランカ政府としてもやってきたが、期待した効果が上がっているようには思えない。

口腔がんによる死亡を病院統計で見ても減少の傾向はない。噛みタバコの習慣が少し減少の傾向にあるらしいが、代わってタバコの習慣が加わっているからであろう。だから噛みタバコと喫煙の二つの習慣をいかに減らすかについて考えなければならない。

### 具体的に何をやるか？

—なぜ教師と学童を対照にするのか？

いま子どもは次のようなことを考えている。学校の教師に対する個別の教育を行なうのである。そのためのテキストなど教材も揃えなければならない。

前提として、スリランカの教育水準が優れていることにまず注目してほしい。途上国として抜群の識字率（約90%）を持ち、全国民に無料の教育を実践してきたこの国であるからこそ、その優れた教育システムに「がん予防」を組み込もうとするのである。

なぜ教師を考えるかということ、教師の積極的な理解と協力があればこそ、その効果は学童たちの実践によって報いられるであろうと考えるからである。

私自身の昔を思い出す。世のなか御国のために生き天皇陛下のために殉ずるという気持ちに一点の気おくれもなかった。中学から高学年になっていくらかの疑念もちを始めたものの、少なくとも小学生のころはかなり純粋だったように思う。

いささか横道にそれるが、外国の長旅をしたり、きつい異国の生活のなかにいたあとには、ふだん何とも思わなかった日本の歌とか食べ物をえらく懐かしく感じてしまう。日本の漬物一つでも幼い頃の郷愁である、要は幼い頃に教わった環境の全てが自分の生れになることが多い。

子供に教えるためにまず教師に教わってもらい納得してもらおうのである。アメリカの健康教育の最初の難関は教師にどのようにわかってもらうかということであった。時間がかかってもまず先生方に問題意識をしっかりと持って実行してもらうことである。

子供たちが噛みタバコの習慣を止めようと熱心になってくれれば、その効果はやがて親たちにも波及するであろう。親の言うことは子は聞かなくとも、子の言うことは親は聞いてくれるのである。

甘い見通しかも知れないが、かつてアメリカの健康教育も学校教育から始めたことで生活習慣病が減ってきた歴史を思い出し、この事実を十分スリランカに適用したい。といっても先進国にはない思い掛けないことがでてくるかも知れない。果して大丈夫かと問い詰められればやってみなければわからないと言わざるを得ない。

噛みタバコの習慣を完璧に止めるに越したことはないが、それができなければ噛みタバコは日中だけにして、夜寝る前は全部吐き出し口の中をきれいにして寝るだけでもよい。柔らかい歯ブラシを使って口の中をきれいにする習慣をつけるだけで事態はかなり変わってくると考えている。

すでに実施中のクルクミン入りのチューイングガムによる化学予防も期待されるし、口腔がん感染と慢性炎症の絡むことを考え、抗生物質入り溶液で口腔内をきれいにするのもよいと思う。

いま、2、3ヶ所の口腔がん予防の候補地（ヌワラエリア、ラトナプル、アヌラドハプラ）についての準備を進めているところである。

噛みタバコの習慣を続けても口腔がんになりやすい人となりにくい人とがいるようである。その根拠を調べて遺伝子多型の研究からいくつかのことも解明されつつある。

遺伝的なことだけでなく栄養の背景もあるらしい。噛みタバコの習慣の人達の栄養は必ずしも良好とは言えない。だから素因の立場と並行して栄養学的な側面、とくにミネラルの不足による口腔粘膜の影響も十分考えておかなければならないだろう。

### 口腔がん予防の意味するもの

南アジアに口腔がんが多いからといって、口腔がんの予防だけを考えているわけではない。口腔がん予防はいろいろのがん予防のモデルとして考えているものである。

さらに口腔がん予防を介して各種の口腔疾患の予防を考え、また生活習慣病といわれるいろいろな疾病の予防をも念頭に入れるものである。

アメリカの疾病予防にかかわる健康教育はがんをはじめとする生活習慣病に限らず、寝たきり老人の激減をもたらした実績がある。もしこのような実績にあやかれば、スリランカの口腔がん予防はいろいろな疾病予防のentry pointとして考えられ、ひろく国民の健康増進に寄与することが大きいと考える。

がんといえば不治の病であり、これを治すには高度医療が必要と考えられがちである。だが、この考えは正しくはない。国民の基本的な健康意識の昂揚をもってできる予防はまさしく治療に勝るものである。

### 最終の狙いは？

スリランカの口腔がんが減ってきたことを5年、10年、20年先に確認することである。現在の確ながん統計がないからそのアカデミックな比較は容易ではない。評価は口腔がんの受診者が少なくなる、また受診者の口腔がんのステージがダウンすること、口腔がん死亡数の年齢が高齢化することなどで推定できるが、とにかく口腔がん発生の減少が見られれば良いのである。

もし口腔がん予防の成果があれば、口腔がんに限らず噛みタバコに多少なりとも関係する食道がん、咽頭・喉頭がん、さらに肺がんの減少にもつながるかも知れないし、さきにも述べた、国民の一般的な健康増進に寄与できるであろう。

わが国にはまだがん予防の実践ができる環境にはまだない。そのような試みを

# NEWS LETTER

受け入れる心理的状況にないからである。これは治験にランダム化という治験群と対照群のグループ分けさえ出来ない国民性にも関係しよう。

だが、もし口腔がんの減少がスリランカに見られれば「がん予防はやれば出来るんだ」という見本を示すことになる。そうすればがん予防の波及効果はやがて日本にも戻って、わが国のがんの予防運動のはずみにもなってくれると思

うし、さらにわが国民の健康増進に寄与することを願うものである。

追記：この計画はスリランカのJICAベラデニア大学歯学教育プロジェクトに赴任中の半田祐二郎博士、萩原明子博士をはじめ北海道大学歯学部、北海道医療大学の関係者、ならびに一部NGOのボランティアの支援によって実施中のものである。

## 賛助会員のお礼

平成11年の日本がん予防研究会賛助会員として下記の14社（12月28日現在、50音順、敬称略）が加入されました。厚くお礼を申しあげます。

- ・アミノアップ化学(株)
- ・エーザイ
- ・江崎グリコ中央研究所
- ・協和醗酵工業(株)
- ・呉羽化学工業(株)
- ・大鵬薬品工業(株)
- ・日本化薬(株)
- ・日本シャクリー(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
- ・湧永製薬広島事業所

## 賛助会員継続のお願い

既にご下記9社から継続加入申し込みをいただきました（2月9日現在）。誠に有り難うございました。

- ・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)
- ・日本シャクリー(株)
- ・萬有製薬(株)つくば研究所
- ・堀井薬品工業(株)
- ・(株)ヤクルト本社中央研究所
- ・山之内製薬(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。会員のみならず積極的なご紹介を期待しております。

## 【第7回日本がん予防研究会開催案内】

1. 会期：平成12年7月14日（金）～15日（土）
2. 会場：淡路夢舞台国際会議場  
兵庫県津名郡東浦町大磯1番地  
TEL：0799-74-1020
3. 宿泊：ウェスティンホテル淡路（淡路夢舞台国際会議場内）  
TEL：0799-74-1111
4. プログラム：  
第1日 7月14日（金）  
12:15～13:15 ランチョンセミナー（日本がん疫学研究会との共催）  
13:30～17:00 シンポジウム：疫学・動物実験・介入試験から考察するがん予防  
17:00～18:00 一般演題（示説発表）  
19:00～19:45 イブニングセミナー：  
『Progress in Chemoprevention for Colon and Other Cancers』  
20:00～ 会員懇親会  
第2日 7月15日（土）  
9:00～11:30 一般演題（口演発表）  
11:30～12:30 世話人会  
12:30～12:50 総会  
13:00～15:00 ワークショップ：『これからのがん化学予防とその機序』

## ＜編集後記＞

アメリカでデザイナーフーズ計画がスタートして今年で10年目となります。「食品機能」の研究分野でも、「食品と疾病予防」、特に「がん予防」に関する国際シンポジウムもたびたび開催されましたが、この分野での研究の中心を担っているのが日本です。

1995年に第1回の「食品因子とがん予防」国際会議が浜松で開催され、800名以上の参加者で大盛況であり、また、昨年12月には「国際フードファクター学会」が京都で開催され、続いて琵琶湖ホテルでサテライトシンポジウム「Novel Food Factors-Search and Creation」が生研機構主催で開催され、また、宮古島では「Oxidative Stress and Disease Prevention」とのタイトルで沖縄に新設された「健康長寿研究センター」との共催でサテライトシンポジウムが開催されました。

これら一連の会議で、「フードファクターとがん予防」に関する最新の情報が集められ、白熱した討議が行われました。

今回、初めて編集を担当させていただくことになったので、特に、これら「フードファクター」への「がん予防」の研究の現状と今後の研究への期待に焦点をあて、また、「がん予防」の「バイオマーカー」として注目されている「酸化ストレス」に関連した話題にも焦点をあて、若手の研究者を中心に原稿をお願い致しました。

また、今年は、フリーラジカル関連の国際会議が日本で企画されているので、これらの紹介も含めて、2000年における「フードファクター」研究への情報の一部にでもなれば幸いです。

（名古屋大学 大澤俊彦）

発行 Japanese Society For Cancer Prevention  
日本がん予防研究会  
会長 福島昭治  
（大阪市立大学医学部第一病理教授）  
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