

NEWS LETTER

No.31 Mar. 2002

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

癌性化境遇

—競争的環境の中で個性に輝くとは—

樋野 興夫

(癌研・実験病理部・部長)



1. はじめに

—地境を広げて—

『再生医学』、『ゲノム医学』、『ゲノム創薬』がKey wordとなって“歴史の車輪”を大きく回転させている。

この様な時にこそ『癌学』をじっくりと『静思』することは、むしろ『学問』の胆力を養うよい機会ではなからうか。

本稿では、地境が広がりつつある『が

ん予防』を『発癌遺伝病理学』の立場から若干考察してみたい。

2. 遺伝子型、表現型、そして演出型 —不連続の連続性—

癌化細胞の遺伝子型 (genotype) と表現型 (phenotype) の発現には時間的なギャップがある。たとえば癌化の起始遺伝子の変異の時期と初期の病変の出現の時期には時間的なずれがある。ということは、標的細胞の起始遺伝子に変異が起きた時期は実際には同定できないことになる。かつ、初期の病変でも、すでに、多数の遺伝子発現の変化がある。多段階発癌の『段階を超える原理』の解明を目指すことが21世紀の発癌遺伝病理学の務めと考える。

『癌は開いた扇のようである』(図1)。つまり、小さく始まって着実に広がっていく。ゲノム時代の発癌研究は、“始まり(起始遺伝子)を起点(扇の要)として多段階発癌の方向を定め、臨床癌を意味づけ予防・治療を予告する”ことであると考ええる。“遺伝性癌”でも、『単因子病でありながら多因子病』の特徴をもつ。『先天性癌細胞は存在しない。癌化の起始細胞の進展には境遇の感化が大切である』(山極勝三郎)。

筆者は、『発癌の3ヶ条』を提唱している。

①It's not automatic

②It has a process

③It takes time である。

予防・治療の介入が出来る根拠がここにある。発癌はまさに『変えられる、いじれる表現型=演出型 (dramatype)』であると考える。

3. 『吉田富三(1903-1973)』の精神に学ぶ —普遍の伝統の継承—

『癌の本態解明』に道を切り拓いた我が国が誇る、発癌病理学者；吉田富三は、癌の『個性と多様性』を説き、かつ『癌細胞には性格が不変なもの、変わってしまうものがある』、『癌細胞と正常細胞との間には、継続的である』と考える。

①最初に、正常細胞の変化したものとして、正常との比較においてこれを見る。②次には、各種の癌細胞同士を比較する。ここに真の癌の理解の道があると思う』とDNAチップやマイクロアレイを用いた現在の癌研究の先取りとも言える洞察をHE染色、顕微鏡、動物実験から導いているのである。著者は『具眼の士』である『吉田富三』の精神に学び、遺伝性腎癌(Eker)ラットの多段階発癌の系を用いて、新規遺伝子『ERC遺伝子』と『Niban遺伝子』を発見した。ERC遺伝子はヒトMesothelin/MPP遺伝子のrat homologueであることが後に判明し

目次

癌性化境遇—競争的環境の中で個性に輝くとは— (樋野興夫)	1
マトリックス分解酵素・マトリライシンの阻害による消化器癌の浸潤・転移抑制 (今井浩三)	2
特異的PCR法による腸内フローラの構造解析 (松木隆広)	3
8th ICEM (第8回 国際環境変異原学会) を終えて (早津彦哉)	5
アジア太平洋がん予防機構ミニシンポジウムの報告 (田島和雄)	6
医療施設受診喫煙者に対する禁煙誘導方法の確立に関する研究 (浜島信之)	7
熟成ニンニクによる遺伝性非ポリポーシス大腸がん (HNPCC) に対する発がん予防臨床試験の紹介 (石川秀樹)	8

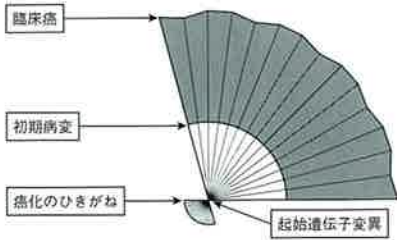


図1 癌は開いた扇のようである。起始遺伝子は扇の要である。癌化の起始細胞の進展には境過が大切である。

た。産物は腫瘍マーカーの可能性があり、現在、我々はELISA法を確立して、興味ある知見を得ている。Niban遺伝子は初期の変異尿管から抗体にて染色される。現在遺伝子機能の解明中である。

筆者は、『吉田富三生誕100年』にあたる2003年に標準を合せ、日本発信である遺伝性腎癌(Nihon)ラットの原因遺伝子の単離・同定を進めている。

4. テーラーメイド医療 —北極星と懐中電灯—

癌は、個人の遺伝的要因と環境因子が複雑にからみ合い、多段階的に時間をかけて発生成長するという特徴がある。遺伝性癌では、同じ原因遺伝子の変異をもつ家族内でも癌の発生状況は、個人によって違う。我々は遺伝性腎癌(Eker)ラットを用いて、遺伝的背景を変えることにより確実に腎癌の発生を抑制出来る事実を見出している。最近、『テーラーメイド医療』が盛んに注目されているが、『病気は可能なかぎり一般化して理解し、把握しなければならぬが、患者は可能なかぎり個々別々に治療しなければならない』(吉田富三の恩師である佐々木隆興の教え)と、すでに『テーラーメイド医療』の原点がここにある。

多因子が複雑に関与するヒト疾患では『病気のリスクが高い』のと『実際に病気である』ことは、違うことを理解することが大切である。『北極星と懐中電灯』の関係のごとく北極星は、我々に方向を指し示すが、別に懐中電灯が足下を照らすには必要なのである。

5. 癌の臓器・細胞特異性 —ポストゲノム時代の発癌研究—

遺伝性癌は、生殖細胞のレベルで変異があり、すべての体細胞に変異が存在するのに、長じてある特定の臓器・細胞のみに癌が発生する。何故であろうか？この臓器・細胞特異性はポストゲノム時代の発癌研究の重要な柱とな

ると考える。また、細胞分化段階特異的な発癌機構の解明は癌化の標的細胞を考えるうえでも重要なテーマである。遺伝子変異がある発生段階の標的細胞に起こっても、実際に、表現型が病理学的に観察されるのは、その細胞がある分化段階になってからである。つまり、遺伝子機能と標的細胞とその分化段階の組み合わせによって表現型の発現時期が左右されるのである。細胞および分化段階特異的な癌化を規定する因子の探索は、結局は分子標的に基づいた治療法の開発にもつながることになる。

6. 癌学者 —創造的少数者—

本来、『癌学者』は『多様性、個性、共存』のコンセプトの先駆者であると考えられる。『歴史の峠』における『過渡期の指導原理』と『新時代の形成力』を求めながら、『競争的環境の中で個性に輝く』ための5ヶ条を提唱してみたい。

- ①複雑な問題点を焦点を絞って単純化する。
- ②みずからの強みを基盤とする。
- ③なくてはならないものは多くない。
- ④なくともよいものにしばられるな。
- ⑤Red herringに気を付けよ。

の5ヶ条である。①③④については、『開いた扇の要』と『癌化の起始遺伝子』というコンセプトに学ぶものである(図1)。②に関しては、『尺取虫運動』に学ぶものである。『尺取虫運動』とは、『自分のオリジナルポイントを固めてから後ろの吸盤を前に動かし、そこで固定して前部の足を前に進める。かくていつも自分のオリジナリティーを失わないですむ』というものである。⑤の『Red herring』とは、『相手をその気にさせて間違った方向に行かせる』ことであり、『気をつけよ』とは、まさに科学精神、真理探求の精神、批判的精神であり、『科学する心』の基本でもある。研究とは本来、多数の人間がよってたかっているものではないこともきちっと理解しておくことがポストゲノム時代にあっても重要ではなからうか。今こそ『静思』から得られた結論を語る『創造的少数者』である『癌学者』の出番である。

7. おわりに —時を友として—

今年、「病理学の父」Virchow(1821-1902)の没後100年である。「前方に向かい生き、後方に向かって理解し」、「時を友として」、激しく移り変わる混沌とした世界の中で、『より広い視野』と

『より確固とした現実認識』と『深遠な歴史意識』を持ち、深みに漕ぎだしたいものである。

参考文献

- 1) 樋野興夫; 病理学における遺伝子診断—根本動因とアルキメデス点を求めて—病理と臨床 19: 177-181, 2001
- 2) 樋野興夫; 起始遺伝子異常からみた小児がんと成人がん. ゲノム医学 1: 265-271, 2001
- 3) 樋野興夫, 沖本一夫; 腎癌モデル—Eker Rat & Nihon Rat. 病理と臨床 19: 1245-1250, 2001
- 4) 樋野興夫; 癌の臓器特異性. Molecular Medicine 39: 92-95, 2002
- 5) 樋野興夫; 吉田富三に癌病理学の風貌を学ぶ—21世紀の羅針盤を求めて—病理と臨床 19: 788-789, 2001

マトリックス分解酵素・
マトリライシンの阻害による
消化器癌の浸潤・転移抑制

今井 浩三
(札幌医科大学・第一内科)



消化器癌をはじめとする癌の制御を目指し、患者の予後と大きな関連をもつ癌の浸潤・転移機構に注目が集められてきている。我々は、癌細胞の浸潤・転移に関連するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)のうち、癌細胞自身が産生するという際立った特徴を持つマトリライシンに注目し検討を進めてきた。本項ではマトリライシンの浸潤・転移における役割の検討、実際の各種消化器癌での発現頻度、各種消化器癌における患者予後との関連、臨床的な診断への応用、また治療に直結するマーカーとしての可能性などについて我々の検討結果を中心に述べる。

ヒトマトリライシンcDNAは1988年、

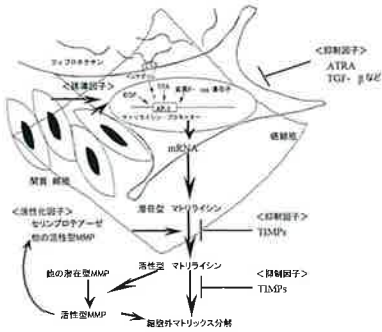


図1

癌浸潤・転移に関するストロムライシン関連遺伝子としてクローニングされた。cDNAは全長1,152塩基対よりなり、そのゲノムは六つのエクソンから構成され9.65kbpに及ぶ。生体組織におけるマトリライシン発現には細胞—細胞外基質間の情報伝達の関与が予想された。そこでわれわれはマトリライシンの基質の一つであるフィブロネクチンを介する細胞基質間接着によるマトリライシンの発現誘導について検討した。フィブロネクチンの細胞との相互作用に必須のRGD配列を含む合成ペプチドやRGD配列を含むフィブロネクチン断片によりマトリライシンmRNAの発現が誘導されることを報告した。(図1)

MMPは通常の五つの基本的なドメイン構造を呈する：①分泌蛋白のシグナル配列であるプロドメイン②潜在型を示すプロドメイン③Zn²⁺結合性酵素ドメイン④ヒンジ領域⑤ヘモペキシン・ビトロネクチン類似ドメインである。マトリライシンはこのうち最小機能単位として①～③の三つのドメインを有する特徴的な構造を持つ。MMP酵素前駆体は4-aminophenylmercuric acetate (APMA)、トリプシンなどによって約9kDのN末端のプロドメインが段階的に切断され活性型となる。一方、MMPは生理的にはメタロプロテアーゼ組織由来インヒビター (tissue inhibitors of metalloproteinase: TIMP) によってその活性が制御される。MMPのC末端ドメインはTIMPとの親和性に重要であるといわれており、それを欠くマトリライシンはほかのMMPにくらべTIMPによる抑制をより受けがたいことが予想されこの点からも注目される。

ヒト消化器癌における発現を大腸癌・胃癌・肝細胞癌・食道癌・膵癌などの消化器癌において検討を行ってきた。その結果、どの消化器癌においても高発現すること、癌の進展に関連する遺伝子であること、独立した患者予

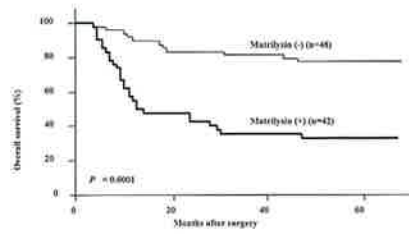


図2

後不良因子であることを報告している(図2) (Cancer Res, 1999, J Clin Oncol, 2000) さらに、マトリライシンの発現には悪性形質と関わりのある発現と関わりのない発現の2パターンがあることを明らかにした。すなわち、マトリライシンの癌細胞基底膜側の発現および腺腔側での発現である。最も悪性形質が高くかつ浸潤・転移に直接関連する浸潤先進部において、マトリライシンは明らかに基底膜側に発現しており、浸潤・転移に強く関連するものと考えられる。

近年、マトリライシンの発現をβカテニン/TCF複合体が誘導することが報告されている。しかし、APC/βカテニンの異常は大腸腺腫からすでに存在し、この場合マトリライシンは浸潤に関連しない腺管側の発現様式をとっている。すなわち、βカテニン/TCF複合体の活性化のみではマトリライシンの基底膜側の発現を説明できないと考えられるが、悪性形質の獲得に関連するマトリライシンの発現機構に関しては今後の解明が期待される。

マトリライシンの実地診療への応用に関連して、smに浸潤している大腸癌60例でマトリライシンの発現を検討したところ、マトリライシン陰性のものにはリンパ節に転移しているものは一例も存在せず、臨床評価が難しいリンパ節転移の陰性を予測しうる貴重な分子マーカーになると思われた。

マトリライシンの発現を抑制し治療に応用する戦略として、我々はすでにアンチセンスcDNAの導入によってマトリライシンの発現を抑制しうることを明らかにしているが、臨床応用には遺伝子治療全般にみられる問題点(ドラッグデリバリー等)がある。また、国内外で数種類のMMP阻害剤が開発されているがマトリライシン特異的なものはこれまでのところない。我々は、薬剤によるマトリライシン発現の制御方法として、レチノイン酸(all-trans型、9-cis型、13-cis型)を投与することによりその発現を転写レベルで抑制が可能であ

ること、さらに、浸潤能を減弱可能なことをin vitroおよびin vivoの系を用いて明らかにしてきた。また、マトリライシンの活性化に重要な働きをしているセリンプロテアーゼが消化器癌組織においてもマトリライシンを活性化することを明らかにしており、セリンプロテアーゼ阻害剤をレチノイン酸と同時に投与することにより、相乗的・相加的効果を得られることが考えられる。

参考文献

- 1) Itoh F, Yamamoto H, Iku S, Adachi Y, Fukushima H, Sasaki S, Mukaiya M, Hirata K, Imai, K. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in human pancreatic adenocarcinomas: clinicopathological and prognostic significance of matrilysin expression. J Clin Oncol, 19: 1118-1127, 2001.
- 2) Yamamoto H, Adachi Y, Itoh F, Iku S, Matsuno K, Kusano M, Arimura Y, Endo T, Hino-da Y, Hosokawa M, Imai K. Association of matrilysin expression with recurrence and poor prognosis in human esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res, 59: 3313-3316, 1999.

特異的PCR法による腸内フローラの構造解析

松木 隆広

(株)ヤクルト本社中央研究所



はじめに

ヒトの腸管内には多種多様な細菌が在住し、お互いにバランスを保ちながら絶えず増殖を続けていて、複雑な微生物生態系が形成されている。これらの微生物群集(腸内フローラ)は、食物の分解、必須ビタミンの生産、免疫力の活性化、病原性菌の増殖抑制などさまざまな生理活性を有している。腸内フローラ研

究の最も重要な目的は、腸内フローラと健康とのかかわりを明らかにすることであり、その為にはまずこの構造を調べる必要がある。これまで培養法による解析から、*Bifidobacterium*や*Lactobacillus*、*Bacteroides*、*Eubacterium*、*Clostridium*、*Ruminococcus*、*Peptostreptococcus*、*Fusobacterium*、*Enterobacteria*等がヒト腸内フローラの主要構成菌であることが明らかになっている¹⁾。これらのうち、*Bifidobacterium*や*Lactobacillus*は人に対して有用な作用を有しているとされ、ヨーグルトのスターターとして産業的にも広く利用されている²⁾。一方、腸内に在住する*Clostridium*属の一部の菌種は胆汁酸を酸化して二次胆汁酸に変換するが³⁾、この二次胆汁酸は発がんを促進することから⁴⁾、これらの菌種と大腸癌の関係が指摘されている。したがって、腸内フローラのバランスを調べることは、個人の健康状態を知るひとつの指標になるものと考えられる。しかし、従来の培養法による解析では煩雑な操作が必要であり、生物・生化学性状を指標とした分類・同定は、現在のDNAレベルでの分類体系と大きく矛盾するケースが多いなどの問題があった。

近年、分子生物学的手法を用いた系統分類・同定法が信頼できる手法として注目を集めており⁵⁾、16S rRNAやその遺伝子(16S rDNA)をターゲットとしたプローブやプライマーによって、微生物群集からの特定細菌の迅速かつ特異的な検出が可能となっている⁶⁾。腸内フローラの研究においても、特異的プローブを用いたFluorescent *In Situ* Hybridization

(FISH)法⁷⁾や、培養困難な菌の解析に有効なクローンライブラリー法⁸⁾、簡便で検出感度の高い特異的プライマーを用いたPCR法⁹⁾による解析などが報告されている。これらの新手法の中で、我々は特異的PCR法が腸内フローラ解析で最も有効な手法だと考え、現在この手法を原理とした腸内フローラ解析システムの構築を進めている。ここでは筆者らが作製した*Bifidobacterium*菌種特異的プライマー¹⁰⁾、¹¹⁾を例にとって、このプライマーによる解析の有用性を紹介したい。

Bifidobacterium 特異的プライマーの作製と応用

*Bifidobacterium*はヒト腸内フローラの最優勢菌の一つであり、現在までに32菌種が知られている。これらの16S rDNA配列情報はDDBJ/GenBank/EMBLのデータベース上に登録されており、インターネットなどを経由して、誰でも手軽にこの情報を入手することができる。我々はこの16S rDNA配列をもとに、ヒト腸内から分離される菌種に特異的なプライマーを作製した¹⁰⁾、¹¹⁾(表1)。このプライマーを用いることにより、*Bifidobacterium*属分離株の迅速かつ正確な菌種同定が可能となった。また調べたい試料から直接抽出したDNAを鋳型とし、特異的プライマーによるPCR増幅を行うことで、培養を行うことなくその試料中の目的とする菌を特異的にPCR検出することも可能である。48名の健康成人と27名の母乳栄養の乳児について調べたところ、表2のように成人と乳児で優勢に

検出される菌種が異なることが確認された¹¹⁾。近年になってSYBR Green Iを蛍光物質とし、サイクルごとにPCRの増幅産物量を測定し、得られる増幅曲線をもとに定量化を行う定量的PCR解析装置が市販されるようになった。この装置を用いることにより、*Bifidobacterium*属細菌については糞便中からの定量的PCR検出が可能となっている。

今後の腸内フローラの研究

我々のグループでは既述の*Bifidobacterium*の他にも*Bacteroides*や*Lactobacillus*をはじめとするヒト腸内フローラを構成する菌種を特異的に検出するプライマーを開発しており、同様の解析を行っている。また一方で、腸内フローラの解析をより迅速・簡便に行うため、DNA抽出装置・自動分注装置・定量的PCR装置を一体化した全自動腸内フローラ分析システムの構築を検討中である¹²⁾。今後腸内フローラを構成するすべての菌属・菌種に特異的なプライマーを揃えていくことが当面の課題である。近い将来、特異的プライマーを用いた定量的PCR法により腸内フローラのより詳細な構造が明らかになり、大腸癌をはじめとする各種腸疾患に特徴的なフローラの構造も、この手法によって明らかにされていくものと期待される。

参考文献

1. 光岡知足(編):「腸内細菌学」, 朝倉書店(1990)
2. Lee, et al. *Handbook of probiotics*. A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc.(1999)
3. Kitahara, et al. *Int J Syst Evol Microbiol*, 51, 39-44 (2001)
4. Debruyne, et al. *Mutat Res*, 480-481, 359-69 (2001)
5. Woese, C. R. Bacterial evolution. *Microbiol Rev* 51:221-271 (1987)
6. Amann, et al. *Microbiol Rev*, 59, 143-169 (1995).
7. Franks, et al. *Appl Environ Microbiol*, 64,

表1 16S rDNAを標的とした*Bifidobacterium* 菌種特異的プライマー

Target human intestinal bifidobacteria	Name of primers	Sequence	Product size
<i>B. adolescentis</i>	BiADO-1	CTCCAGTTGGATGCGATGTC	279
	BiADO-2	CGAAGGCTTGCTCCCAGT	
<i>B. angulatum</i>	BiANG-1	CAGTCCATCGCATGGTGGT	275
	BiANG-2	GAAGGCTTGCTCCCCAAC	
<i>B. bifidum</i>	BiBIF-1	CCACATGATCGCATGTGATTG	278
	BiBIF-2	CCGAAGGCTTGCTCCCCAAA	
<i>B. breve</i>	BiBRE-1	CCGGATGCTCCATCACAC	288
	BiBRE-2	ACAAAGTGCCTTGCTCCCT	
<i>B. catenulatum</i> group ^{a)}	BiCATg-1	CGGATGCTCCGACTCCT	285
	BiCATg-2	CGAAGGCTTGCTCCCAGT	
<i>B. longum</i>	BiLON-1	TTCCAGTTGATCGCATGGTC	831
	BiLON-2	GGGAAGCCGTATCTCTACGA	
<i>B. infantis</i>	BiINF-1	TTCCAGTTGATCGCATGGTC	828
	BiINF-2	GGAAACCCCATCTCTGGGAT	
<i>B. dentium</i>	BiDEN-1	ATCCCGGGGTTTCGCCT	387
	BiDEN-2	GAAGGGCTTGCTCCCCGA	
<i>B. gallicum</i>	BiGAL-1	TAATACCGGATGTTCCGCTC	303
	BiGAL-2	ACATCCCCGAAAGGACGC	

^{a)}*B. catenulatum*と*B. pseudocatenulatum*は近縁種同士であることから*B. catenulatum* groupとして検出する事とした。

表2 成人及び乳児における*Bifidobacterium*の菌種分布

Species:	No. of positive samples (%)	
	Adults (n=48)	Infants (n=27)
<i>B. adolescentis</i>	29 (60%)	2 (7.4%)
<i>B. angulatum</i>	2 (4.2%)	1 (3.7%)
<i>B. bifidum</i>	18 (38%)	6 (22%)
<i>B. breve</i>	6 (13%)	19 (70%)
<i>the B. catenulatum</i> group	44 (92%)	5 (19%)
<i>B. longum</i>	31 (65%)	10 (37%)
<i>B. infantis</i>	0 (0%)	11 (41%)
<i>B. dentium</i>	3 (6.3%)	3 (11%)
<i>B. gallicum</i>	0 (0%)	0 (0%)

- 3336-3345 (1998)
 8. Wilson, K. H. et al.: *Appl. Environ. Microbiol.* 62:2273-2278. (1996)
 9. Wang, et al. *Appl Environ Microbiol.* 62, 1242-1247 (1996)
 10. Matsuki, et al. *FEMS Microbiol Lett.* 167, 113-21 (1998)
 11. Matsuki, et al. *Appl Environ Microbiol.* 65, 4506-12 (1999)
 12. 田中隆一郎, 他 第10回腸内フローラシンポジウム, ヤクルトホール, 2001.10.26

第8回 ICEM 国際環境変異原学会 を終えて

早津 彦哉
(8th ICEM 会長)



世界各地域の環境変異原学会の連合組織である International Association of Environmental Mutagen Societies (IAEMS) が主催団体となって、4年毎に開催される International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) は、その第8回目が昨年10月21日-26日に静岡で行なわれた。第3回 ICEM が20年前に東京、三島で開かれたのに次いで2度目の日本での会議であり、21世紀初頭の記念すべき行事となった。

環境変異原研究は、がん研究、とくに発がんの原因や予防の研究に密接に関連している。今回は変異原とその作用についての科学を広く網羅して数多くの発表がなされ、参加者も800名を越える大きな会議となった。特筆すべきは、参加者の半数は海外からの人達であり、参加国は45で、本当の意味で国際的な学会であったことである。基調講演3題、特別講演5題、シンポジウム25、ワークショップ2、スペシャルセッション2、一般講演160題、ポスター発表360題という

多数の発表の中で「がん予防」という課題に関連したものが沢山あった。本稿では一部を紹介し、私の感想を記したいと思う。(以下講演者の方々への敬称は略させていただきます)

杉村隆(国立がんセンター名誉総長; 基調講演)は、変異原物質に対する職業的な暴露は何とか避ける道があるが、日常生活での変異原摂取や身体の中で生理的に発生するDNA損傷性物質については避けようがないということを土台にして、食べ物に含まれるヘテロサイクリックアミンの諸問題を論じた。ヘリコバクターピロリについても触れ、食べ物の成分がこの細菌の胃壁への悪影響を増強するという最近のデータをもとに、この分野の研究の重要性を強調した。

A. J. Jeffreys (レスター大学教授、UK; 基調講演)はDNAフィンガープリントの創始者として著名であるが、放射線によるヒトgermlineのミニサテライト変異の誘起について多くの事例を上げて議論し、外部照射と内部照射の比較や、長期あるいは短期の暴露の危険度の比較についての課題を投げかけた。

E. C. Friedberg (テキサス大学教授、USA; 基調講演)はDNA修復研究のリーダーの一人であるが、この研究分野の現状をまとめ、修復に関与する新しいDNAポリメラーゼが最近次々と発見され、修復というプロセスが大変こみ入った機構であることを述べた。DNAの傷を直すことががん予防の鍵の一つであるが、その複雑なメカニズムは生命の驚異の一つであることを聴衆に印象づけた。

L. A. Loeb (ワシントン大学教授、USA; 特別講演)は、がん細胞が正常細胞よりもはるかに変異を起こしやすいことを述べ、それは自らが変異しやすくする機構を備えているからであり、がんをやっつけようとする医療に対するがん細胞の抵抗を増している元であると結論した。そして、このメカニズムの解明ががん克服の一つの鍵を握っていることを強調した。またD. G. MacPhee (広島放影研部長; 特別講演)は、21世紀の環境変異原研究の進むべき道として、20世紀の研究がin vitro研究に止まっていたことの反省に立って、人間の健康を守るという大目的に向かってのin vivo研究をするべきだと述べた。新しい環境因子として、石油に代

わるいろいろなエネルギー源が登場することを予想し、それらのリスク研究を進める必要性を指摘した。R. Holliday (CSIRO研究所, Australia; 特別講演)はエビジェネティクスが発がん機構として重要であることがわかってきた現況を説明し、この分野の進展を期待することを述べた。

シンポジウムの中で、がん予防に関連性を持つものとして、以下のものがあつた: 'Dietary mutagens and carcinogens', 'Tea and health', 'Mutagens and carcinogens in water, air and soil', 'Molecular epidemiology with DNA damage as markers', 'Individual difference in human metabolizing capacity', 'Mechanisms of antimutagenesis and anticarcinogenesis', 'Genomic instability', 'Endogenous mutagens and DNA damage', 'Protective mechanisms and the concept of thresholds of genotoxic activity', 'Epidemiology and environmental mutagens', 'Chemical and biological properties of DNA adducts', 'Epigenetic changes related to human health', 'Solar radiation and mutagenesis'. いずれのシンポジウムも5から6名のスピーカーによって構成され、その分野の現況のまとめと最新の成果の紹介が行なわれた。出席者が多くて活気に満ちた質疑応答が行なわれたシンポジウムが沢山あり、全体として充実した内容であった。食物や河川水など一般環境中での変異原について新しい発見があり、我々自身の環境の知らない部分はまだあることを知らされた。抗変異原、抗がん物質についての研究は、日本やアジアの国々を中心として活発に行われており、その中から実際に人間のがん予防の戦略が浮かび出てくるという期待を大きくしている。この分野の科学的方法論に関する根本的再考を促すような議論もあちこちでなされ、科学研究でいつも言われる「根本に立ち戻って問い直せ」ということの重要なことを実感する機会があつた。

変異原およびDNA損傷を検出する技術は益々精密化してきた。そのことはま



NEWS LETTER



た、実験結果の解釈にいつも不安が潜在的にあることにもつながる。われわれ日本の科学者の特技として精密分析技術の開拓があるが、常に全体を眺めることを忘れてはならない。

今回の国際学会は9月11日事件の40日後という、あいにくのタイミングになってしまい、一時は予定どうりの開催が危ぶまれたが、幸い比較的少ないダメージで済み、実りある学会が無事終了できたことを主催者として大変嬉しく思っている。

本学会の要旨をまとめた冊子（Mutation Research Supplement）はまだ残りがあるので、入手御希望の方は、次のアドレスに御連絡下さい：Naohide Kinai <kinai@smail.u-shizuoka-ken.ac.jp>。



アジア太平洋がん予防機構 ミニシンポジウムの報告

田島 和雄

(愛知県がんセンター研究所、疫学・予防部)



昨年の秋、青木国雄会長のもとで第一回アジア太平洋がん予防学会を名古屋市にて開催する予定でしたが、諸事情により今年（平成14年）10月6～8日）まで延期することになりました。その代償として、11月24～25日の二日間にわたり、以下のようなプログラムにそって、アジア太平洋がん予防機構（APOCP: Asian Pacific Organization for Cancer Prevention）ミニシンポジウムをタイ事務局において開催しました。折しも、平成13年11月18～21日にはフィリピンのマニラ市において第16回アジア太平洋がん学会が開催されました。

さて、今回のミニシンポジウムの目的は、第一にアジア地域におけるがんの罹患・死亡の実態とがん対策の実情について明らかにすること、第二にアジア地域においてがん予防を普及するための情報源を収集することでありました。第一日目は、日本、韓国、インドネシア、タイ、ベトナム、トルコ、イラン、パキスタン、中国、インドの参加者が各国のがん統計と食事情について紹介し、それぞれの特徴について理解を深めることができました。特に、胃がん患者の最も多い日本と比較して、インドネシアでは胃がんの罹患頻度が十位にも入らない事実（登録精度の不備を考慮しても日本の罹患率の十分の一以下と推測）は極めて不思議な現象として私たちの目に映りました。われわれ日本人はインドネシアの食生活習慣から胃がんの発生危険度を減らす方法を学ぶべきと思いました。第二日目の午前中は、本シンポジウムに日本から応援参加された疫学研究者、古野純典博士（九州大学）、徳留信寛博士（名古屋市立大学）、中地敬博士（放射線影響研究所）、およびAPOCP事務局のマルコム・ムーア博士らが各栄養素とがんとの関連性について報告し、アジア諸国からの参加者への情報提供に貢献しました。本ミニシンポジウムの開催を記念しまして、“Nutrition, Food Factors and Cancer in Asia”を今秋の第1回アジア太

平洋がん予防学会までにAPOCPから発刊することになりました。その本の内容は、第一章：アジア地域における食生活の特性、第二章：アジア地域における食物栄養、第三章：各国のがん特性、第四章：各栄養素とがんの関連性、第五章：栄養とがん予防、などとなっております。

ほとんどの会員の方々はずすでにご存じと思いますが、5年前に米国が中心となってがん予防のための立派な啓発書、“Food, Nutrition and the Prevention of Cancer; a global perspective”が発刊されました。しかし、その本で引用されている疫学研究の内容はほとんどが欧米の食生活習慣を対象とした研究結果なので、アジア太平洋諸国の文化圏では応用できない内容も多々見受けられます。そこで、将来的にアジア太平洋地域の特異的な生活文化を背景としたがん予防を計っていくためには、同地域の生活文化を反映した疫学研究の成果をまとめ、同地域のがん予防対策の普及に役立つ啓発書が必要と考えます。本企画はそれに先駆けた試みでして、もちろん、最初から目的を達成できるような啓発書ができるとは思っておりません。しかし、このような機会を重ねながら種々の角度から改善を計っていくことにより、最終的にはアジア太平洋地域におけるがん予防対策に役立つ啓発書を作成できるものと信じております。

日本がん予防研究会の会員各位におかれましては、今秋にAPOCPが開催します第一回アジア太平洋がん予防学会や学会の機関誌（APJCP: Asian Pacific Journal for Cancer Prevention）の発刊のみならず、今回のようなユニークなAPOCP活動にも積極的にご参加下さるようお願いいたします。アジア太平洋地域においてがん予防活動を普及していくためには、会員の皆様の幅広い知識と情報が不可欠であります。今後の皆様のご協力を期待しつつ、APOCPミニシンポジウムの報告をさせていただきます。



アジア太平洋がん予防機構（APOCP）、タイ支部のAPOCP Training Center正面



ミニシンポジウムの会議風景

NEWS LETTER

Program of the APOCP Mini-Symposium in 2001 "Food Factors, Nutritional and Cancer in Asia"

November 24th (Saturday)

9:00-9:15	Opening Address	Kazuo Tajima (APOCP Chairman)
9:20-10:50	Country Report	
	Japan	Kazuo Tajima
	Korea	Keun-Young Yoo
11:00-17:00	Country Report	
	Indonesia	Soeript/Fidiati Triningsih
	Thailand	Hutch Srip lung
	Vietnam	Le Tran Ngoam
	Turkey	Gulsum Aydamir
	Iran	Aireza Mozavi-Jarrahi
	Pakistan	Yasmin Bhurgri
	China	Kazuo Tajima
	India	Vendhan Gajalakshmi
	India	Shinkan Tokudome

November 25th (Sunday)

9:30-10:00	Food Factors and Energy	Suminori Kono
10:00-10:30	Protein and Fibre	Malcolm Moore
10:30-11:00	Fats and Fatty Acids	Shinkan Tokudome
11:00-11:30	Components of Beverage-Tea	Kei Nakachi
11:30-12:00	General Discussion "Contents of the APOCP Publication"	

医療施設受診喫煙者に対する 禁煙誘導方法の確立に関する研究

浜島 信之

(愛知県がんセンター研究所疫学・予防部)



平成13年度より厚生労働省がん研究助成金を頂き、上記研究題名の研究を実施している。喫煙者を禁煙させるためにこれまでいくつかの概念がわが国にはあった。禁煙指導では無関心期を含む広い喫煙者に対する押し付け的な介入を基本としていたため、効果を期待することは困難であった。禁煙支援は支援を求める喫煙者に対する手法であり、有効性が認められるのは主に準備期の喫煙者であ

る。また、一般的にはこの手法は相手の状況を見ながらのカウンセリング技術であるため、通常、時間と費用を必要とする。「禁煙誘導」とは強い被指示性を伴わない手法であって、特に簡便に多数の喫煙者に提供できる方法をさす。この逆の「喫煙誘導」がたばこ広告であり、魅力的な広告すればするほど喫煙者は増え、有効な手法であることには間違いがない。

これまでに、中村正和らは、平成12年度までのがん研究助成金にて、喫煙ステージに応じて15～20分の禁煙支援を行う方法と、その指導者用トレーニングプログラムを開発し、その有用性を無作為割付による多施設比較対照研究により検討した。熟練したカウンセラーが実施した場合に比較し、養成されたばかりのカウンセラーではやや効果が低下するものの、その有用性が示唆され、この方法は禁煙支援を望む喫煙者への標準化された手法として現在広くわが国で一般化されている。私の研究班はこれに続くもので、1～10分程度の時間で禁煙誘導を引き起こす手法を見つけ出すことにある。この研究の契機になったのは、厚生科学研究費補助金にて平成10年から12年に実施したわが国はじめての大規模な喫煙者追跡調査(6施設4,486人)の結果(Asian Pacific J Cancer Prev 2001; 2: 185-191)である。2ヵ月後時点禁煙率は検診受診

者で2.7% (95% CI, 2.1-3.5%) だったが、一般病院受診者では11.7% (7.4-16.0)、がんであると自分で回答した愛知県がんセンター初診患者では74.6% (68.5-80.0%) であった。禁煙を勧めなくとも、自分の置かれた状況を認識することによりこれだけの違いが生じるのである。また、愛知県がんセンター初診患者追跡調査参加喫煙者に、「ご協力ありがとうございます」と書いたボールペンと「たばこはがんの原因です」と書いたボールペンを週別に無作為に配布したところ、がんと診断されたと回答した患者では「たばこはがんの原因です」と書かれたボールペンをももらったほうで有意でないものの禁煙率が高く(81.1% vs. 73.3%)、非がん初診喫煙患者では差がなかった(17.3% vs. 16.7%) (Asian Pacific J Cancer Prev 2000; 1: 257-258)。有意でないためこれは偶然の結果である可能性もあるが、もしこのような単純なメッセージががん患者にとっては有効であったとすれば、喫煙者の心境にあわせた種々の禁煙誘導方法が必ず存在することを示唆していることになる。

この研究班で検討している禁煙誘導手法は、1) 世界中で推奨されている5Aの簡易版、2) 喫煙疾病関連遺伝子多型の結果説明、3) コンピュータ用いたインタラクティブな情報提供、4) インターネット接続携帯電話等を用いた方法などである。各手法についてパイロット研究を行い、次にその差を検証する研究を行う。入院喫煙者、外来受診喫煙者、検診受診喫煙者のいずれかを対象として行い、有効であることがわかれば一般医療現場への導入を検討する。

5Aの簡易版として、Ask: たばこを吸いますか、Advise: たばこを止めなさい、Assess: たばこを止める気がありますか、Assist: 禁煙日を決めることができますか、Arrange: 禁煙できているか郵送でお尋ねしてよいですかという内容で自記式5Aと医師面接式5Aを作成した。自記式5Aでは診察前に調査用紙を渡し、受診時に記入漏れと郵送先住所の確認を行なう。医師面接式5Aでは診察医が口頭で5Aを行いながら調査用紙に記入し、郵送先と氏名の署名を得る。共に複写式となっており、裏に調査の概要が記載された控えを本人に手渡し、3ヵ月後に調査用紙を郵送し、禁煙率を調べる。

喫煙疾病関連遺伝子多型の結果説明による禁煙誘導は、喫煙に対する発がん感受性の違いを知らせることにより、喫煙への害についての認識変化を引き起こす