

NEWS LETTER

No.36 Jun. 2003

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

遺伝子発現からみた
がん化学予防物質

朝元 誠人
(名古屋市立大学大学院医学研究科
実験病態病理学)



いられるようになってきている。我々は、オリンパス社との共同研究で、再現性がよく、迅速、簡便にマイクロアレイ解析が可能なシステムを開発した。このシステムは基板に多孔質の3次元構造を持つPAMチップと呼ばれるアレイを用いているのが特徴で、その多孔質基板にオリゴヌクレオチドがスポットされており、ハイブリダイゼーション溶液がポンプにより上下に駆動され、ハイブリダイゼーション効率が劇的に上昇する。(図1)

そのため、従来オーバーナイトに及ぶハイブリダイゼーション時間が1-2時間に短縮された。また、ハイブリダイゼーションの温度、洗浄時間はコンピューターにより管理され、検出、解析と一体化したシステムであるので、再現性にも優れている。そこで我々は、この3次元マイクロアレイシステムを用いて、がん予防物質として注目されている7種類の物質をラットに投与したときの肝臓における遺伝子発現変化を検索し、典型的な

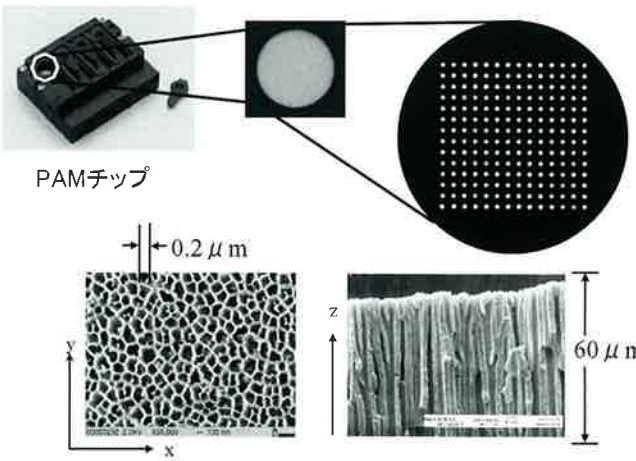


図1 PAMチップの3次元構造。PAMチップ1つには4つのテストサイトがあり、それぞれに200個までのオリゴヌクレオチドをスポットできる。

1. はじめに
現在までに、いくつかの有望ながん予防物質の候補が同定されている。それらの作用機序には解毒酵素の誘導、細胞増殖の阻害などが知られているが、依然、理解は充分ではない。近年、マイクロアレイ技術が開発され、一度に多くの遺伝子発現を解析する事が可能になり、がんの化学予防物質のメカニズム解析に用

目次	
遺伝子発現からみたがん化学予防物質 (朝元誠人)	1
細菌感染による慢性炎症と肺発がん (堤 雅弘)	3
シガレット煙の実験発がん修飾作用と代謝活性化 (森 幸雄)	4
ペリー類アントシアニンのがん細胞増殖抑制効果 (小堀真珠子)	6
アジアの口腔がん (柴田敏之)	8
肝がん予防の総合戦略 (森脇久隆)	9
胆道系腫瘍モデルとしてのerbB-2遺伝子トランスジェニックマウスの紹介 (吉見直己)	10

肝発がん物質との比較を行った。

2. 材料と方法

がん抑制物質の候補として1% Caffeic acid, 1% Catechol, 0.05% Nobiletin, 0.05% Garcinol, 0.05% Auraptene, 0.05% Zerumbone, 0.05% ACAをラットに2週間投与した。Caffeic acidは食品中に含まれる、天然フェノール系抗酸化物質の一つであり、肝、食道、皮膚、肺、舌での発がん抑制効果が知られている¹⁾。Catecholも同様に食品中に含まれる抗酸化物質であり、肝、肺、膵臓などの発がんを予防する事が知られているが²⁾、ラットの腺胃には逆に発がん性があることも報告されている³⁾。Nobiletinは温州みかんから抽出されるフラボノイドであり、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用等があり、大腸発がんの抑制作用が報告されている⁴⁾。GarcinolはGarcinia indicaという果実の皮から抽出されたもので、抗菌作用、抗酸化作用のほか大腸発がん抑制作用が報告されている⁵⁾。Aurapteneは柑橘類の果皮から抽出される抗酸化物質であり、大腸、肝、舌、食道などの発がんを抑制することが知られている⁶⁾。ZerumboneはZingiber zerumbetという東南アジア野菜から抽出され、大腸発がんを抑制することが報告されている⁶⁾。1'-acetoxychavicol acetate (ACA)はLanguas galangaというタイ野菜から抽出され同じく大腸発がんを抑制する⁷⁾。これらの抑制物質と対照的な物質として発がん物質も投与した。発がん物質は変異原性を有するものとして、Diethylnitrosamine (DEN) と2-amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-f] quinoxaline (MeIQx)、非変異原物質としてphenobarbital (PB) と clofibrateを用いた。これらの物質を基礎食(オリエンタルMF粉末飼料)に混じり6週令のF344ラットに2週間自由に摂取させた。その後、体重測定の後、剖検屠殺し、肝の一部を凍結保存すると共に、ホルマリン固定をし、病理組織学的に検索した。凍結した肝臓からは、Total RNAを抽出し、DNase処理後、30マイクログラムのTotal RNAを用い、逆転写酵素でcDNAを合成し、FITCでラベルした。このプローブを用いて、我々とオリンパス社が共同開発した3次元マイクロレイシステムを使用し遺伝子発現解析を行った。

我々は2種類のPAMチップを作製した。PAMチップAにはチトクロームP450 (CYP) とグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) の分子種を中心に30種類の遺伝子を2つずつスポットしてある。PAMチップBには正常の肝組織と

比較して肝癌細胞株で変動している遺伝子と発がんプロモーターであるフェノバルビタールとクロフィブレート投与で変動する遺伝子を別のアレイを用いて同定し、計131遺伝子に対応するオリゴヌクレオチド(60mer)が搭載してある。得られたシグナルは無処置群との発現比に置き換え、Silicon Genetics社のGeneSpringにて階層的クラスタリング解析を行った。1群3匹からのRNAを解析した。また、このマイクロレイシステムの再現性、定量性を検討するために発がん物質投与群においては、CYPとGSTのいくつかのものに対する定量的RT-PCRを行い遺伝子発現の変化を確認した。

3. 結果及び考察

ラットへの2週間の被検物質の投与による体重増加の抑制がcatechol群のみに認められた。体重に対する肝重量の相対的増加はphenobarbital, clofibrate, catechol群でみられた。PAMチップAによる解析では、Phenobarbitalの投与によりCYP2B1, CYP3A1, CYP3A2, GST-Yaの2倍以上の発現上昇がみられ、特にCYP2B1は45倍の上昇が検出可能であった。これらのデータは定量的RT-PCRのデータと良く一致し、従来のガラスアレイで問題となっている定量性にも優れていることが確認された。上記のがん化学予防物質7種類と発がん物質4種類で処置されたラットの肝RNAをPAM

チップBを用いてクラスタリング解析すると、その遺伝子発現パターンから、化学予防物質と発がん物質が分類可能であり、さらに、発がん物質は変異原性と非変異原性に分類された。また、化学予防物質はACA, Zerumboneとその他のものに分類され、その作用機序の違いを反映している可能性がある。(図2) また、がん予防物質の多くで共通して上昇する遺伝子として19種類の遺伝子を同定した。以上のことから、2週間という短期間の化合物の投与で、遺伝子変化からその発がん修飾作用の予測が可能であることが示唆された。現在toxicogenomicsと称して各国で毒性を遺伝子発現より予測する試みがなされている。バイオアッセイ系としての遺伝子発現検索の確立には、さらに膨大な実験とデータの積み重ねが必要であるが、我々のデータはその可能性に希望を持たせるものである。

文献

- 1) Ito N et al. *Carcinogenesis* 1988;**9**:387-394.
- 2) Hirose M et al. *Carcinogenesis* 1998;**19**:207-212.
- 3) Kohno H et al. *Life Sci* 2001;**69**:901-913.
- 4) Tanaka T et al. *Carcinogenesis* 2000;**21**:1183-1189.
- 5) Tanaka T et al. *Cancer Res* 1998;**58**:2550-6.
- 6) Tanaka T et al. *Life Sci* 2001;**69**:1935-45.
- 7) Tanaka T, et al. *Jpn J Cancer Res* 1997;**88**:821-30.

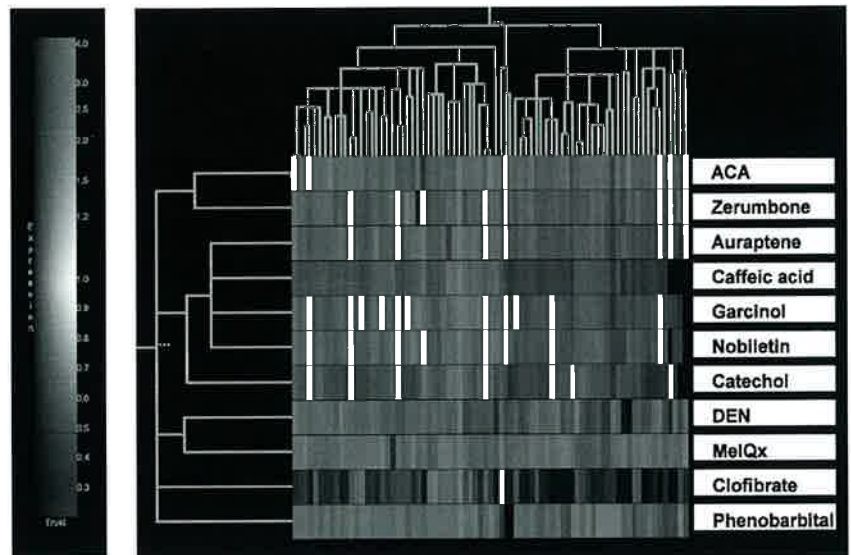


図2 階層的クラスタリング解析。

細菌感染による慢性炎症と肺発がん

堤 雅弘

(奈良県立医科大学附属がんセンター・腫瘍病理学教室・助教授)



1. はじめに

最近、感染症と発がんの関連性について注目され、分子生物学的研究の進展により感染の場での活性酸素、酸化窒素などによるDNA障害や種々のサイトカインによる遺伝子発現の変調などが発がん促進に作用することが示されている。一方、細菌感染を受けやすい呼吸器における炎症と発がんに関しては、肺結核と肺癌や結核性膿胸とB細胞リンパ腫の関連が報告されている他に疫学的な知見は乏しい。ヒト肺腺癌の良好な実験系とされるN-nitrosobis(2-hydroxypropyl) amine (BHP) によるラット肺癌発生系において、肺の増殖性病変には炎症細胞浸潤がしばしばみられることから、我々は細菌感染による炎症と肺発がんについて注目して検索を行った。

2. 抗生物質と抗炎症剤による肺発がんの抑制

Wistar系雄ラットに2000ppmの濃度でBHPを飲料水に混じり12週間投与した後、抗生物質としてアンピシリン (ABPC) あるいはエリスロマイシン (EM) を、抗炎症剤として小柴胡湯あるいはピロキシカムを、単独または抗生物質と抗炎症剤の組み合わせで8週間投与した。これらの薬剤の投与量は臨床用量と大差の無い用量に設定した。実験開始20週目に動物を屠殺剖検し、肺病変の発生について病理学的検索を行った。その結果、抗生物質と抗炎症剤の複合投与群において肺腺癌の発生が有意に減少した。また、BHPを投与された動物の気管肺胞洗浄液より大腸菌などが検出された。組

織学的に抗生物質と抗炎症剤の複合投与群にて、肺前癌病変である肺胞上皮過形成における炎症反応は減弱しており、PCNA標識率の減少もみとめられた。これらの結果より、ラット肺癌発生系においては、感染防御能の低下した肺病変部に感染が生じ、持続性の炎症が肺癌の発生に促進的に作用すること、抗生物質と抗炎症剤による炎症の制御により肺発がんを抑制しうる可能性が示唆された。

3. Streptococcus属細菌による肺発がんの促進

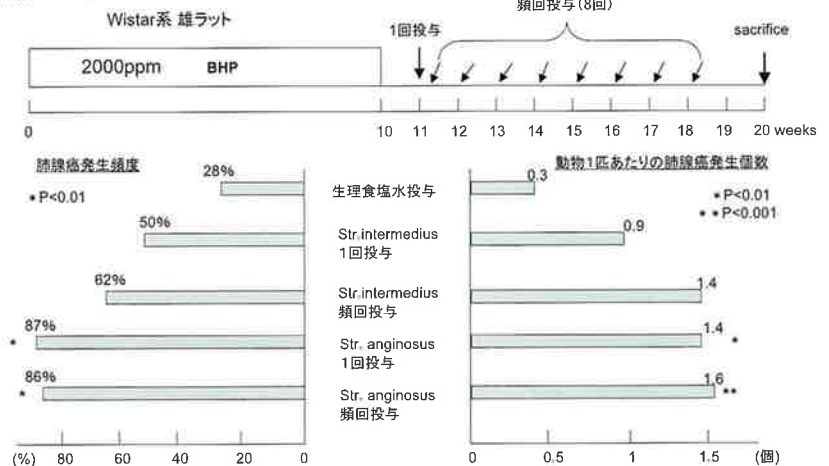
ラットはフィルターを通した清浄な空気の部屋にて、wood chipを敷いたプラスチックケージ中で飼育していることから、前記の実験においては肺感染の起炎菌として大腸菌などが分離されたが、ヒトにおいては大腸菌が呼吸器感染を惹起し、肺発がん促進の一般的な要因となることは考え難い。そこで、ヒトの肺発がんを促進する候補となる細菌として、肺癌患者の呼吸器感染症で分離されること多い α -Streptococcus spp.およびミレリグループの連鎖球菌であるStreptococcus anginosusおよびStreptococcus intermediusに注目した。ミレリグループはヒトの咽頭や口腔などの粘膜に常在するviridans streptococciであり、呼吸器感染症や髄膜炎などの起炎菌となるものである。図に示すような実験デザインにて、同様の実験を2回行った。実験1においては、肺癌患者より分離した α -Streptococcus spp. (ミレリグループではない菌種) を 3×10^9 個、11週目より週1回

の割合で8回気管内投与した。実験2においては、Str. anginosusおよびStr. intermediusを 3×10^9 個、11週目に1回あるいは11週目より週1回の割合で8回気管内に投与した。実験1の結果、 α -Streptococcus spp.の投与による肺病変の有意な発生増加はみられなかった。実験2の結果、図に示すようにBHP投与後Str. intermediusを気管内投与した動物において、肺癌の発生頻度および発生個数の増加傾向がみられ、Str. anginosusを気管内投与した動物において、肺腺腫および肺癌の発生頻度および発生個数の有意な増加がみられた。このStr. anginosusによる肺癌の発生促進作用は、Str. anginosusを1回投与した群と8回投与した群に差はみられず、ほぼ同程度であった。一方、BHPを投与せず、Streptococcus属の細菌のみを投与した群の動物には、肺の腫瘍性病変の発生はみられなかった。以上の結果より、Str. anginosusはプロモーターとして肺発癌を促進することが示唆された。

4. おわりに

ヒト肺腺癌の実験系とされるBHPによるラット肺癌発生系において、Str. anginosusの気管内投与は肺癌の発生を促進することが示された。この菌の投与のみでは、肺に増殖性病変を誘発しないことから、炎症を惹起しプロモーターとして肺発癌を促進すると考えられる。ラット肺腺癌は肺胞上皮過形成、腺腫を経て癌に進展することが示されており、肺胞上皮過形成ではK-ras遺伝子変異が高頻

実験デザイン



Streptococcus属細菌の気管内投与によるラット肺発がん促進効果

度で検出される³⁾。また、腺腫から腺癌への進展にはβ-catenin/wnt系遺伝子の異常が重要であることが示唆されている³⁾。K-ras 遺伝子異常がコドン 12 の GGT から GAT への変異に限られ、この変異パターンは BHP などニトロソ化合物に特徴的なものであるのに対し、β-catenin/wnt 系遺伝子の変異には、K-ras 遺伝子で見られるような変異の hot spot はみられない。このような遺伝子変異の点からも、炎症の場で発生する活性酸素や酸化窒素などがβ-catenin/wnt 系遺伝子変異を引き起こして、前癌病変から癌への進展を促進していることが推察される。Str. anginosus はヒトの口腔内常在菌の1つであり、また、ヒトにおいて呼吸器感染症の起炎菌として分離されることが少なくない細菌であることから、ヒト肺腺癌の発生にも関与している可能性が示唆される。細菌感染による炎症を制御することで、肺がんの発生を予防しうるか否かについて、今後、さらに検索を進める予定である。

参考文献

- 1) Tsutsumi M. et al. Carcinogenesis 21, 251-256, 2000
- 2) Kitada H. et al. Mol. Carcinog. 15, 276-283, 1996
- 3) Tsujiuchi T. et al. Cancer Res. 60, 6611-6616, 2000

シガレット煙の実験発がん修飾作用と代謝活性化

森 幸雄

(岐阜薬科大学・放射化学研究室・教授)



1. はじめに

喫煙が多種臓器の発がんリスク因子として重要であることは良く知られて

いる。シガレット煙 (CS) 中には4000種以上の化学物質が含まれ、その成分と濃縮物の発がん性、プロモータ作用、また発がん抑制作用などが実験的に証明されている。CS そのものの強力な発がん性 (特に肺がん) は証明はされていないことから、CS の影響としては内因性、外因性発癌物質の作用に対する修飾作用が重要であると思われる。しかし、上部呼吸器系発がん、A/J マウス自然発症肺がんなどの例を除くと、それ以外の臓器の実験発がんに対する影響については十分に検討されているとは言えない。CS の発がん性とその修飾作用の研究を困難にしている理由の1つは、喫煙装置の入手の難しさ、一度に処理できる動物数などに寄因しているように思われる。著者らは、CS そのものについての研究も必要と考え、CS による肺以外の実験発がん修飾作用における代謝 (不) 活性化の役割について検討している。

2. 実験発がん修飾作用

MeIQx 誘発のラット肝がん¹⁾とN-nitrosobis (2-oxopropyl) amine (BOP) 誘発のハムスター肺がん²⁾の2段階発がんモデルにおけるCSの影響を、Hamburg II 型喫煙装置を用いてそれぞれ16および30週間観察した。10匹あたり30本のフィルターなしのシガレット主流煙を、ラットは1日に1回 (6分間/回)、ハムスターは1日に2回 (9分間/回) を空気で7倍に希釈して暴露した。300ppm のMeIQxを含む飼料で飼育した動物に同時にCS暴露を行うと、肝でのGST-P⁺ fociの誘発は1cm²当たりの数および面積は91±16と12.2±4.8mm²であり、ともにMeIQx単独処置群 (それぞれ52±26と

6.8±4.5) に比較して顕著に増加する。一方、4週間に3回BOPを皮下に処置すると、30匹中に17匹 (56.6%) にcarcinomas (その数は0.80±1.03/匹) が発生する。このイニシエーションと同時にCSを4週間暴露すると、その頻度および1匹あたりの数は5/29 (17.2%) と0.24±0.64にそれぞれ減少するが、プロモーション期のCS暴露 (26週間) の場合には有意な差は認められない。

3. 肝における代謝 (不) 活性化能

代謝活性化の指標として各種シトクロムP450 (CYP) 分子種と各種環境発癌物質のAmes活性を、代謝不活性化の指標としてはUDP-glucuronyltransferase (UDPGT) 活性を選び、肝におけるこれらのレベルに対するCSの影響を同様に検討した。図1にはCSを2週間暴露したときの、環境発癌物質の代謝活性化に関する代表的CYP分子種のblotting結果を示した³⁾。CSによりハムスターとラットCYP1A2の誘導が顕著であり、sham smoke群の3~4倍に誘導される。CYP1A1はラットでは誘導されるが、CS暴露量が3倍であるにも拘わらずハムスターにおいては全く検出されない。一方、CYP2B、CYP3A及びCYP2E1は両動物ともに変化しない。これらのCYP分子種に対するCSの影響は1、12または16週間の暴露でもほぼ同様である⁴⁾。Fig. 2にはCSとMeIQx処置を16週まで行ったときの、ラット肝S9存在下での各種癌原物質のAmes活性をsham smoke群の結果に対する相対値で示した⁴⁾。代謝活性化においてCYP1A2依存性の高いGlu-P-1を代表とするheterocyclic amine (MeIQxを含む) の活性促進作用が顕著

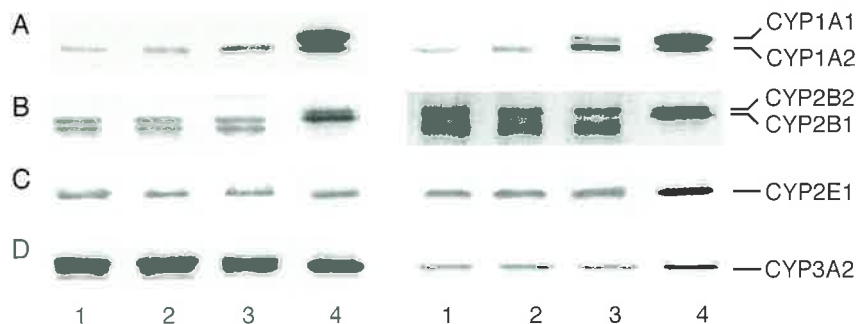


図1 ハムスター(左)とラット(右)肝CYP分子種に及ぼすシガレット煙の影響
1, 未処置群; 2, sham smoke群; 3, CS群; 4, ラット標準サンプル (A, 3-methylcholanthrene処置; BとD, phenobarbital処置; C, acetone処置)

であり、逆にCYP1A1依存性のMeA α C、benzo[a]pyreneまたその他のCYP分子種が関与するaflatoxin B₁、たばこ特異的ニトロサミンNNK、その他の膀胱発癌物質を含むN-nitrosamineの変異原活性に変化は認められない。ハムスターの肝S9についてもNNKとaflatoxin B (subscript:1)を除き、同様の結果が得られている^{3,5)}。Table 1にはラット肝の主要UDPGT分子種である3種活性に対するCSとMeIQxの影響を示した⁴⁾。CSはmethylcholanthrene誘導性のUDPGT1A6の活性を選択的に誘導し、MeIQxとの併用処置によりその効果は相加的となる。

4. おわりに

以上の結果を表2に要約したが、CSの作用は発がん修飾において両面性を示し、代謝酵素誘導に対してはbifunctionalであることが観察されたことになる。CSはMeIQxによるラット発がん性に対しては促進的に作用し、N-OH-MeIQxがラット肝UDPGTの基質とならないことを考慮すると、その作用機構としてはイニシエーション期における肝CYP1A2によるMeIQxの代謝活性化の促進に帰することができる。一方、CSはBOP誘発ハムスター膀胱発がんに対しては化学予防的に作用する。BOPは、ハムスターに比較していくつかの膀胱発癌物質に対する肝のグルクロン酸抱合能が極めて高い、ラットには膀胱がんを発生しないことが知られている。したがって、BOPの代謝活性化にはハムスター肝CYP2Bが関与することを考え合わせると、CSによるblocking作用は第1相の代謝活性化の抑制ではなく、第2相のグルクロン酸抱合能の促進に寄因することが推察される。しかし、この膀胱がんには硫酸抱合が活性化に関与し、ハムスター肝でこの活性が高いことから、CSの硫酸抱合酵素に対する抑制効果も期待される⁶⁾。Weisburgerは、野菜、緑茶、紅茶などの化学予防的食品の日常摂取がCYP1A2を誘導するけれども、UDPGTによるheterocyclic amineの解毒を促進し、肉食における低リスク化に寄与していることを指摘している。CYP1A2により代謝活性化され、ヒトとラット肝によりグルクロン酸抱合を高く受けることが既知のPhIP, Glu-P-1などの発がん性に対しては、CSは化学予防的に働くことが示唆される。また、CSのアセチル抱合を含む第2相酵素に対する影響も興味深い今後の課題である。

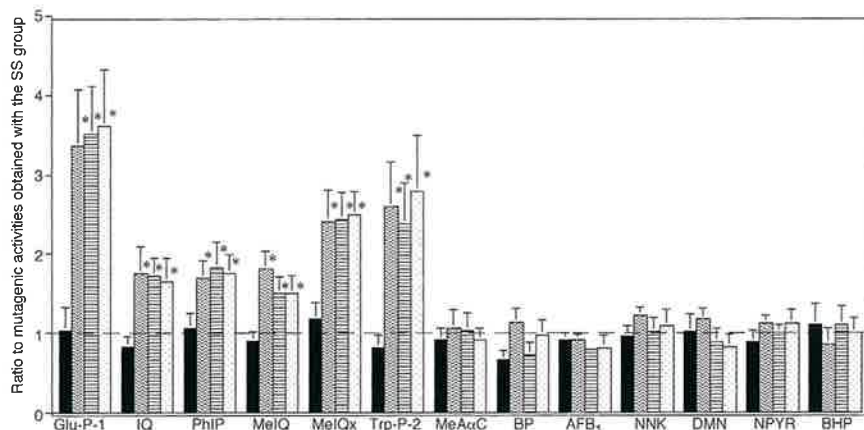


Fig. 2. Mutagenic activities of various carcinogens in the TA98 strains (HCAs, BP and AFB₁) and TA100 strain (N-nitrosamines) in the presence of liver S9 from rats treated with sham smoke (SS), CS, MeIQx or both for 4, 12 or 16 weeks. Liver S9 was pooled from five each rats treated with MeIQx 16w+SS 16w (■), CS 16w (▨), MeIQx 16w+CS 16w (▩) and MeIQx 4w+SS 4w → CS 12w (▤). Each test was carried out in duplicate (4-8 plates), and the activities represent the means \pm SD of ratio to the mutagenic activity obtained with SS group for 16 weeks. *P<0.01, compared with SS group (Student's t-test).

Table 1. UDPGT1A1, 1A6 and 2B1 activities in liver microsomes from rats treated with CS, MeIQx or both for 4, 12 or 16 weeks.

Group	Treatment	UDPGT activity (nmol/min/mg protein)		
		bilirubin	4-nitrophenol	testosterone
1	SS 16w	0.90 \pm 0.05	27.0 \pm 2.0	0.13 \pm 0.02
2	MeIQx 16w+SS 16w	0.93 \pm 0.08 (1.0)	78.1 \pm 6.3* (2.9)	0.20 \pm 0.02* (1.5)
3	CS 16w	1.07 \pm 0.09 (1.2)	43.4 \pm 3.3* (1.6)	0.13 \pm 0.03 (1.0)
4	MeIQx 16w+CS16w	0.96 \pm 0.10 (1.1)	93.3 \pm 6.5*# (3.5)	0.20 \pm 0.02* (1.5)
5	MeIQx 4w+SS 4w →CS 12w	1.10 \pm 0.08 (1.2)	43.2 \pm 4.0* (1.6)	0.15 \pm 0.02 (1.2)

Each test was carried out with liver microsomes pooled from five rats. The results are expressed as means \pm SD of 3-6 experiments. Values in parentheses show the ratio to the activity obtained with Group 1.

*P<0.01, compared with Group 1 (Student's t-test). #P<0.05, compared with Group 2 (Student's t-test).

表2 シガレット煙の発癌性と肝におけるシクロムP450、変異原活性及びグルクロン酸抱合活性に及ぼす影響

動物種	発癌性		CYP		Ames 活性		UDPGT	
	肝	膵	1A1	1A2	HCA	膀胱発癌物質	1A6	2B1
ラット	◎	-	○	◎	◎	△	○	△
ハムスター	△	×	△	◎	◎	△	-	-

◎, 強い促進作用; ○, 弱い促進作用; ×, 抑制作用; △, 未変化; -, 未検討

CYP, cytochrome P-450; HCA, heterocyclic amines; UDPGT, UDP-glucuronyltransferase

謝辞

本稿は、国立医薬品食品衛生研究所病理部の西川秋佳氏および古川文夫氏（現、日本たばこ産業渉外企画部）との共同研究の一端を紹介したものである。また、これら一連の研究は喫煙科学研究財団からの助成を受けて行われたものである。

参考文献

- 1) A. Nishikawa, F. Furukawa, M. Miyuchi, H.-Y. Son, K. Okazaki, A. Koide, Y. Mori and M. Hirose. Enhancement by cigarette smoke exposure of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline-induced rat hepatocarcinogenesis in close association with elevation of hepatic CYP1A2. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93, 24-31, 2002.
- 2) A. Nishikawa, F. Furukawa, T. Imazawa, H. Yoshimura, S. Ikezaki, Y. Hayashi and M. Takahashi. Effects of cigarette smoke on *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic and respiratory tumorigenesis in hamsters. *Jpn. J. Cancer Res.*, 85, 1000-1004, 1994.
- 3) A. Koide, K. Fuwa, F. Furukawa, M. Hirose, A. Nishikawa and Y. Mori, Effect of cigarette smoke on the mutagenic activation of environmental carcinogens by rodent liver, *Mutat. Res.*, 428, 165-176, 1999.
- 4) Y. Mori, A. Koide, Y. Kobayashi, F. Furukawa, M. Hirose and A. Nishikawa, Effect of cigarette smoke and a heterocyclic amine, MeIQx on cytochrome P-450, mutagenic activation of various carcinogens and glucuronidation in rat liver, *Mutagenesis*, 18, 87-93, 2003.
- 5) Y. Mori, K. Iimura, F. Furukawa, A. Nishikawa, M. Takahashi and Y. Konishi. Effect of cigarette smoke on the mutagenic activation of various carcinogens in hamster, *Mutat. Res.*, 346, 1-8, 1995.
- 6) M. Tsutsumi, O. Noguchi, S. Okita, K. Horiguchi, E. Kobayashi, K. Tamura, T. Tsujiuchi, A. Denda, Y. Konishi, K. Iimura and Y. Mori, Inhibitory effects of sulfation inhibitors on initiation of pancreatic ductal carcinogenesis by *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters, *Carcinogenesis*, 16, 457-459, 1995

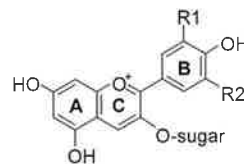
ベリー類アントシアニンのがん細胞増殖抑制効果

小堀真珠子

(独立行政法人食品総合研究所
機能成分研究室)



ベリー類はアントシアニンやビタミンCを豊富に含み、高い抗酸化能を示すこと等からがん予防効果が期待されている食品である。米国の「5 A Day for Better Health Program」においては、赤色、青または紫色の果物として、ベリー類の摂取が推奨されている。ベリー類のアントシアニンの多くは、C環3位の水酸基に糖が結合した配糖体であり（図1）、ベリー類及びベリー類アントシアニンの抗酸化性について、これまでに多数の報告がなされている。すなわち、ベリー類の抽出物あるいはベリー類に含まれるアントシアニンはin vitroにおいてラジカル消去能や低密度リポタンパク質（LDL）の酸化防止作用を示す¹⁾。また、ベリー類の抗酸化性はポリフェノール含量との相関が非常に高いが、アントシアニン含量との相関も高いことが明らかになっている²⁾。ベリー類のアントシアニンは摂取後に吸収され、低濃度ではある



Anthocyanidin	R1	R2
Pelargonidin	H	H
Cyanidin	OH	H
Peonidin	OCH ₃	H
Delphinidin	OH	OH
Petunidin	OCH ₃	OH
Malvidin	OCH ₃	OCH ₃

図1 ベリー類に含まれる主なアントシアニンの構造

が、30分～1時間以内に配糖体の構造を保ったまま血漿中に検出される³⁾。その際、血清中のアントシアニン量と血清の抗酸化能に高い正の相関が認められることが報告されている⁴⁾。

一方、ベリー類のがん抑制効果については、食餌中のブラックラズベリーがF344ラットにおいてazoxymethaneで誘発される大腸がんを抑制すること⁵⁾、またシリアンゴールドンハムスターにおいて7,12-dimethylbenz(a)anthraceneで誘発される口腔の腫瘍形成を抑制すること⁶⁾等が報告されているが、その数は多くない。そこで私達は、ベリー類のアントシアニンががん細胞に及ぼす影響を明らかにするため、ベリー類エタノール抽出物のHL60ヒト白血病細胞及びHCT116ヒト大腸がん細胞増殖抑制効果を検討した⁷⁾。ブルーベリー、ラズベリー、クランベリー、イチゴ等のベリー類抽出物のうち、最も強くこれらの細胞の増殖を抑制したのは、ブルーベリーの北欧産野生種のビルベリーである。ビルベリーは10種のベリー類の中で、ポリフェノール含量及びアントシアニン含量が最も高く、がん細胞の増殖抑制効果はアントシアニンを含む画分に認められた。そこで、ビルベリーに含まれている全てのアントシアニンを画分して、それらの画分のHL60細胞及びHCT116細胞の増殖抑制効果を検討した結果、デルフィニジン (delphinidin) の配糖体を含む画分及びマルビジン (malvidin) の配糖体を含む画分がHL60細胞の増殖を強く抑制すること、またデルフィニジン配糖体を含む画分がHCT116細胞の増殖を強く抑制することが明らかになった（図2）。このとき、デルフィニジン及びマルビジンの配糖体はHL60細胞のアポトーシスを誘導したが、デルフィニジン配糖体はHCT116細胞のアポトーシスを殆ど誘導しなかった。HCT116細胞ではp21の作用により抗がん剤等によるアポトーシスが抑制されることが知られており、デルフィニジン配糖体によるアポトーシスの誘導機構も抑制されることが示唆された。

ビルベリーに含まれるデルフィニジン配糖体のうち、デルフィニジン3-グルコシド (delphinidin 3-glucoside) 及びデルフィニジン3-ガラクトシド (delphinidin 3-galactoside) を精製して、そのHL60細胞及びHCT116細胞増殖抑制効果をアグリコンであるデルフィニジンと比較した結果、これらのアントシアニンの効果はほぼ等しく、デルフィニジンに比べてやや低いことが明らかになった（図3）。

デルフィニジンは 1×10^5 cells/mlのHL60細胞に対して、 $50 \mu\text{M}$ の濃度で、生細胞数をコントロールの約25%まで減少させた(図3)。ベリー類に含まれるフラボノイドのミリセチン(myricetin)、ケルセチン(quercetin)及びケンフェロール(kaempferol)はHL60細胞のアポトーシスを誘導することが明らかになっているが、デルフィニジンはこれらのフラボノイドより強い増殖抑制効果を示す。一方、デルフィニジンのHCT116細胞の増殖抑制効果はこれらのフラボノイドに比べてやや低く、デルフィニジンは $100 \mu\text{M}$ の濃度で、生細胞数をコントロールの約50%に減少させた(図3)。

また、デルフィニジンはHeLa細胞及びB16マウスメラノーマ細胞の増殖を抑制したが、正常細胞であるヒト前駆脂肪細胞の増殖は抑制せず、増殖能の高いがん細胞において抑制作用を示すことが示唆された。その作用機構については現在検討中であるが、抗酸化剤のN-acetyl L-cysteine及びカタラーゼがデルフィニジンで誘導されるHL60細胞のアポトーシスを部分的に抑制することから、酸化ストレスの関与が示唆されている。このようなアントシアニンの増殖抑制効果が生体内でのがんの抑制にどの程度の効果を示すかは未だ不明であるが、その作用機構を解明することにより、アントシアニンの主要な生理機能ががん予防に果たす役割が明らかになることと期待される。

- 1) Zheng, W. & Wang, S., Y. *J Agric. Food Chem.*, 51, 502-509, 2003.
- 2) Moyer, R., A. *et al. J Agric. Food Chem.*, 50, 519-525, 2002.
- 3) Prior, R., L. *et al. J Agric. Food Chem.*, 46, 2686-2693, 1998.
- 4) Heinonen, I., M. *et al. J Agric. Food Chem.*, 46, 4107-4112, 1998.
- 5) Wang, H. *et al. J Agric. Food Chem.*, 45, 304-309, 1997.
- 6) Amorini, A., M. *et al. Free Radic. Res.*, 35, 953-966, 2001.
- 7) Miyazawa, T. *et al. J Agric. Food Chem.*, 47, 1083-1091, 1999.
- 8) Mazz, G. *et al. J Agric. Food Chem.*, 50, 7731-7737, 2002.
- 9) Harris, G. K. *et al. Nutr. Cancer*, 40, 125-133, 2001.
- 10) Casto, B. C. *et al. Anticancer Res.*, 22, 4005-4015, 2002.
- 11) Katsube, N. *et al. J Agric. Food Chem.*, 51, 68-75, 2003.

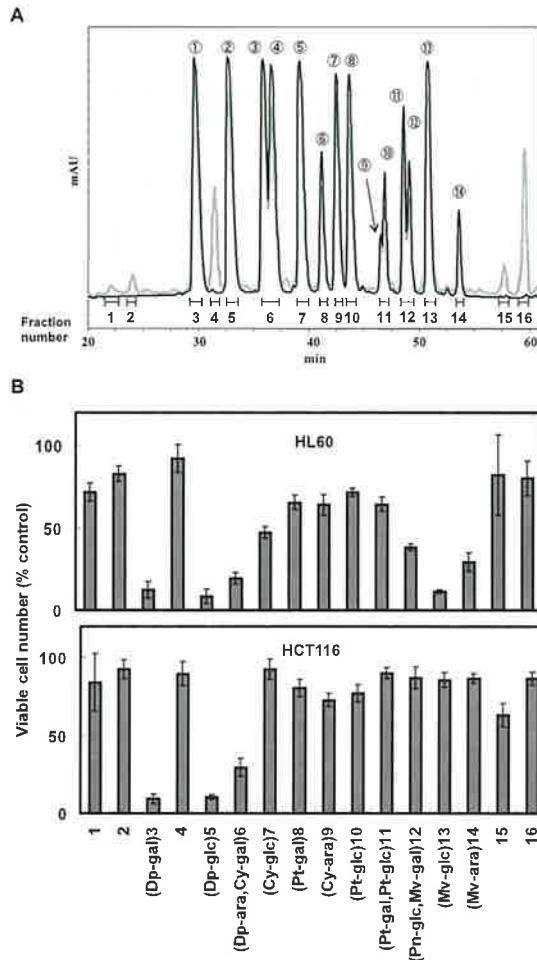


図2 ビルベリーのアントシアニン画分がHL60細胞及びHCT116細胞の増殖に及ぼす影響¹¹⁾

- A HPLC (Inertsil ODS-3 column, 20 x 250mm) によるアントシアニン(530nm, —)及びポリフェノール(280nm, - - -)の溶出パターン
 ①, Dp-gal; ②, Dp-glc; ③, Cy-gal; ④, Dp-ara; ⑤, Cy-glc; ⑥, Pt-gal; ⑦, Cy-ara; ⑧, Pt-glc; ⑨, Pn-gal; ⑩, Pt-ara; ⑪, Pn-glc; ⑫, Mv-gal; ⑬, Mv-glc; ⑭, Mv-ara; Dp, Delphinidin; Cy, Cyanidin; Pt, Petunidin; Pn, Peonidin; Mv, Malvidin; glc, glucoside; gal, galactoside, ara, arabinoside.
- B ビルベリーのHPLC分画画分がHL60及びHCT116細胞の増殖に及ぼす影響
 各画分を添加して培養し、HL60細胞は24時間後、HCT116細胞は48時間後の生細胞数を測定した。

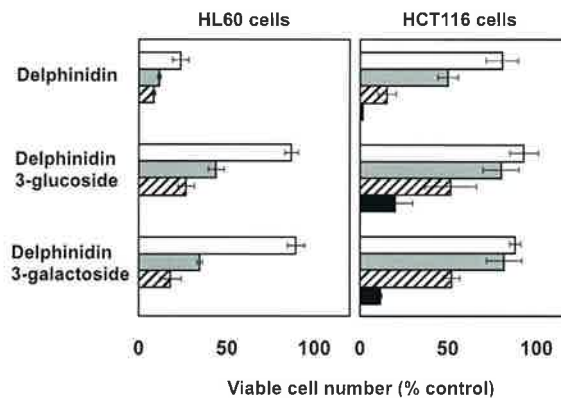


図3 デルフィニジン及びデルフィニジン配糖体がHL60細胞及びHCT116細胞の増殖に及ぼす影響¹¹⁾

□; $50 \mu\text{M}$, ▨; $100 \mu\text{M}$, ▩; $200 \mu\text{M}$, ■; $400 \mu\text{M}$.

アジアの口腔がん

柴田敏之

(岐阜大学医学部口腔病態学)



1. 意外に多い口腔がん

日本を含めた西欧諸国における口腔がんの頻度は、がん全体の数パーセント程度と少なく、あまり注目を集めることはないが、インドを中心とする南アジア、東南アジア地域では全がんの約30%と高頻度に発症し、これらの地域の人口(約15億人)を勘案すると、地球上に発生するがんの相当な割合を占めている可能性が推察される。この原因として、これらの地域に特異的な生活習慣である噛みタバコの習慣が重要な役割をなしていることが疫学的調査により明らかとされている。この噛みタバコの習慣に起因する口腔がんについては、病理組織学的解析、疫学的調査さらに分子生物学的解析などが報告されているが、予防対策はほとんど行われておらず、発生率は依然として高いのが現状である。ここでは、噛みタバコの習慣により生じる口腔病変について概説するとともに、我々のグループが行っている口腔がん予防についての取り組みを略述する。

2. 噛みタバコ (Betel quid) の習慣

噛みタバコの習慣は少なくとも二千年前に遡ることができ、当時の噛みタバコは betel leaf (黒コショウ科植物の葉)、areca nut (ヤシ科植物の実)、slaked lime (消石灰) で構成され、これらをガムの様に咀嚼し行なわれていたが、大航海時代の16世紀頃にポルトガル人らにより tobacco がもたらされ、これを混ぜて噛む習慣が一般化している(図1)。この習慣は全世界で約6億人、すなわち全人類の約10%が何らかの形で常習している

と推計されている。現在、我々が口腔がんの予防を行っているスリ・ランカでも同様の習慣となっており、噛みタバコにより多幸感や空腹を紛らわしたり、歯の痛みを抑えたりする効果のあることが指摘されている。

3. 噛みタバコによる口腔病変

噛みタバコ中の areca nut には arecoline などのアルカロイドが含まれ、これが口腔内 tobacco と咀嚼することによりニトロソ化を受け N-nitrosamines が出来、発がん物質として DNA やタンパク質と相互作用をするとされている。Slaked lime は強アルカリで粘膜下組織に炎症を引き起こすとともに、slaked lime の水酸化

カルシウムが areca nut の存在下で活性酸素を産生し、噛みタバコ常習者の口腔粘膜の DNA に損傷を与えることが報告されている。一方、Betel leaf の発がん性についての報告は無く、むしろ抗酸化作用を果たしているとの報告もみられる。噛みタバコの習慣により生じる口腔内の変化として、白板症が第一に挙げられる。粘膜上皮の増生を主体とするこの病変は、WHO の分類では homogeneous 型と non-homogeneous 型に別けられ、non-homogeneous 型の内 nodular タイプと呼ばれる白板症はがん化する可能性が高いことが指摘されている。次いで、噛みタバコ常習者に特徴的な病変として、粘膜下線維症があり、口腔粘膜全体が侵さ

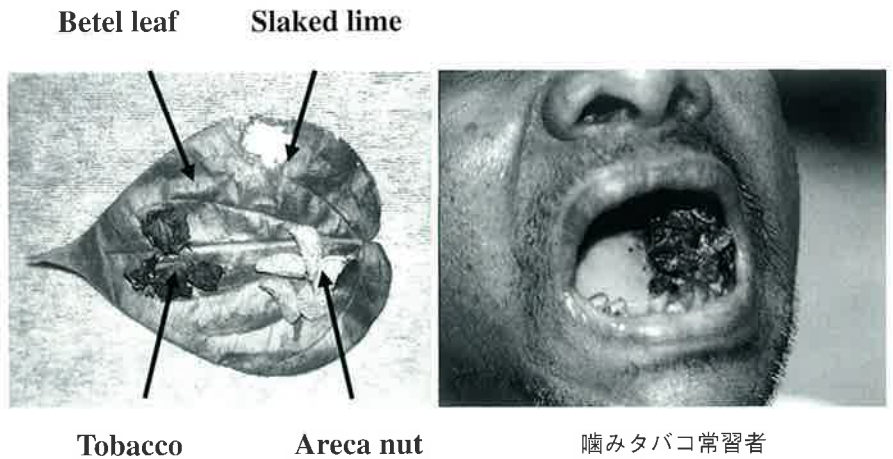


図1. Betel quid chewing (噛みタバコ)

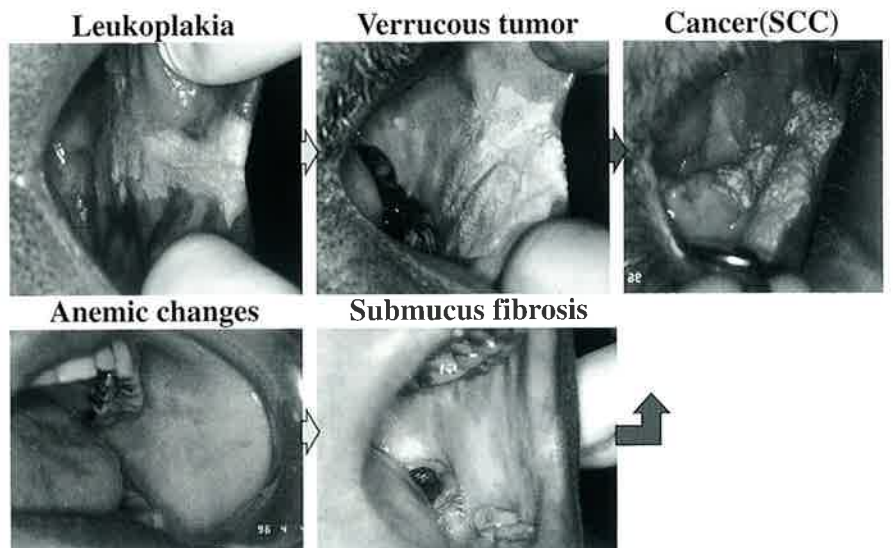


図2. Carcinogenesis in the oral region

れ、粘膜が硬く白色を呈し、灼熱感、開口障害などの症状が特徴的で病理組織学的には初期では粘膜下にリンパ球の浸潤が見られ、進行すると粘膜下の線維の増生とともに粘膜上皮の過角化が認められるようになる。この粘膜下線維症の約7.6%が発がんすると報告されている。主として、これらの病変を経て口腔がんが発症すると考えられている（図2）。

4. 遺伝子変異

嗜みタバコの習慣による口腔前がん病変・がん病変についての遺伝子変異はほとんどわかっていないのが現状であるが、いくつかの報告はなされている。多くのがん病変で変異の認められるp53遺伝子は、我々が行ったスリ・ランカの嗜みタバコ常習者の口腔がんでは43%に変異が認められ、その約半数はエクソン5に集中し、通常の点変異(point mutation)に加え、塩基の欠失、挿入なども同定された。この現象は西欧諸国や日本の例では観察されず、嗜みタバコの特定の成分がDNAのある特定の部分をターゲットとして作用している可能性が示唆されている。一方、前がん病変ではエクソン5に集中することはなく、広く点変異が同定されている。これらの現象より、がん化の過程においてエクソン5に変異のあるものが選択的に増殖するのではないかと考えている。また、西欧諸国や日本の口腔がんではras遺伝子の変異はあまり認められないが、嗜みタバコ常習者の口腔がんではH-ras、K-ras遺伝子の変異が高頻度に認められる報告もなされている。

一方、嗜みタバコを常習していても口腔がんにならない人がいる。これは発がん物質に対する感受性の違いによるためと考えられ、これを規定する因子の一つであるチトクロームp-450の遺伝子多型を検索すると、areca nut中のarecolineをニトロソ化するp-450 2A6の欠損型の人に発がんリスクの低ことが見い出されている。また、解毒酵素の一つであるグルタチオン-S-トランスフェラーゼの遺伝子多型でも、口腔がん患者や、前がん病変を有する患者にこの酵素の欠損が多く認められることが示されている。

5. 予防対策

インドでは、医療関係者に対して口腔病変の教育を行い、地域住民を数万人規模でスクリーニングを行い、non-homogeneousの白板症があれば積極的に切除

し、嗜みタバコの習慣を止めるように教育する一次予防活動を行い一定の効果を上げている。また、化学予防として、インドでビタミンAを用いた検討が行われ、短期的には効果があったが、副作用や投与を止めると再発するため、その後は行われていない。現在、我々の研究グループでは、抗酸化剤を混合したチューインガムを開発し、スリ・ランカにて嗜みタバコ常習者で前がん病変を有する患者に与える無作為抽出介入試験を行ない、途中経過ではあるが良い成果を収めつつある。

6. おわりに

嗜みタバコで誘発される口腔がんという因果関係の比較的はっきりとした、単純な系での予防対策であるが、アジアの社会・文化・経済的背景を考慮し、低コストで継続的に行うことができる体制を整備する必要を痛感する。また、生活習慣に根ざすことより、単発的な政策、あるいは病院をベースにした対策では効果は期待できず、コミュニティレベルからの教育体制を含めた口腔保健対策など、様々な観点から対策を考慮する必要があると考えている。我々のグループでは、これらのことを包括的に考えるために2004年11月にスリ・ランカで国際口腔がん予防ワークショップの開催を企画・準備している。

肝がん予防の総合戦略

森脇久隆

(岐阜大学医学部・臓器病態学講座・
消化器病態学分野 教授)



はじめに一肝発がんの臨床的特徴と発がん予防の意義

日本人肝がんには臨床的に幾つかの特徴がある。まず、背景病変としてウイ

ルス慢性肝疾患を有する比率が約90%と極めて高い（原因となる肝炎ウイルスの内訳はC型：B型がおおよそ2：1とされる）。ウイルス慢性肝疾患のなかでも、肝硬変からの発がん率は年間7-8%であり、ウイルス性肝硬変は肝がんの高危険群high risk groupと言える。さらに初発肝がん治療後の残存肝からの再発率は年間20-25%と一層高く、超高危険群とみなされる。近年、画像診断技術の進歩により小肝がんの検出能が飛躍的に向上し、直径1cm以下の肝がん診断も困難ではない。しかし肝がんの5年生存率は最新の集計でもおおよそ50%に留まる。これは早期治療後も上記のような再発が避けられない点が原因であり、早期診断・早期治療に加え、再発抑止法の開発が、肝がん全体の診療成績を向上させる上で不可欠である。

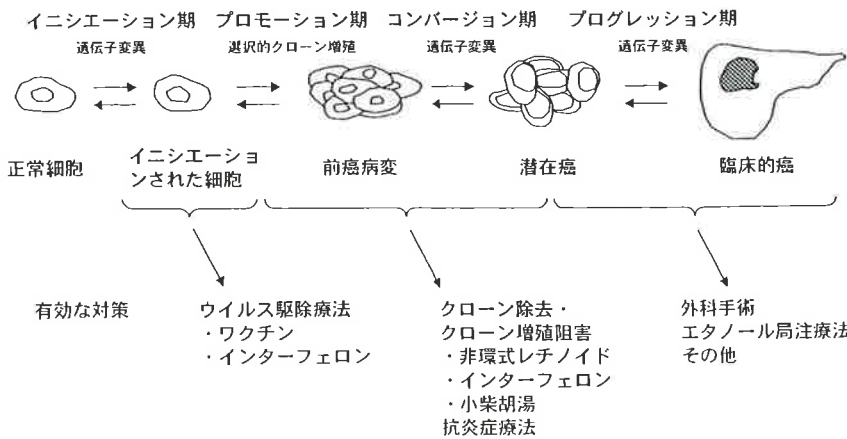
このような肝がんの臨床的特徴は、肝発がん病理上の二つの特性から理解できる。一つは他の癌腫と同じ多段階発がん（図）、肝がんの場合イニシエーションから画像診断で検出出来る大きさのがん腫が完成するまで5-20年を要するとされる。現在、肝がんの平均診断年齢は65歳なので、例えば50歳代後半の肝硬変患者の肝臓には、画像診断で捉えられないが既に変異が完了した細胞クローン（潜在性がん細胞クローン）や、変異の途上にある細胞クローン（前がん細胞クローン）が既に存在していると考えられる。肝硬変患者からほぼ一率の割合で肝がんが出現して来るのは、このようなクローンが一定のスピードで増大し検出可能となって来ることの反映であろう。

もう一つの特性は多中心性発がんである。これは肝臓全体が一つのフィールドとしてウイルス感染にさらされ、一つの肝臓の中に複数のしかも互いに独立したがんの芽が発生して来るという概念で、フィールド発がんとも呼ばれる。図に示すような発がんのラインが、同一の肝臓内で何本も平行して進む様子を思い浮かべればよい。従って、最初の肝がんを除去できたとしても、残存肝には次の発がんラインが複数進行しており、初発肝がん治療後の高い再発率はこの考え方によって理解できる。

以上の通り肝硬変、残存肝が発がんの高危険群であることは間違いない。しかし、このような高危険群の存在は、逆に肝がんの予防を図るべき対象が明確であることも意味する。すなわち肝がんは発がん予防の格好の標的がん腫と考えることができる。

胆道系腫瘍モデルとしての
erbB-2遺伝子トランス
ジェニックマウスの紹介

吉見直己
(琉球大学医学部
病態解析医科学講座腫瘍病理学)



(MORIWAKI H, et al)

図の説明。肝がん予防の総合戦略一肝の多段階発がん各段階に対する予防・治療について臨床的に証明された介入法を示す。

肝臓がん初発・再発予防の臨床成績

肝がん予防について、臨床的有効性が証明された介入法は既に幾つか存在する。これらを多段階発がんの各ステップに対応させた形で図に示す。最も基本的な戦略は一つの地域全体において肝炎ウイルス感染そのものを予防する方策である。例えば、HBVワクチンのuniversal vaccination (母親がHBVキャリアか否かに関わらず、新生児全体にHBVワクチンを接種すること)により、小児肝がんを激減させた台湾での有名な成功例が典型である。また、血液製剤中のHCVチェック体制を整備し、輸血を介したHCVキャリアの発生を予防する努力もこの範疇に属する。つぎに肝炎ウイルス

感染が既に成立したキャリアについては、早期にウイルスを排除し、以後の肝がん発生リスクを低下させる方策が該当する。インターフェロンによる慢性肝炎治療で持続的にウイルスを排除できた症例の肝がん発生率が有意に低下することはよく知られている。

さらに変異の度合いが大きい前がん細胞クローンや、変異が完成したが画像上捉えられない潜在性がん細胞クローンの存在が想定される肝硬変や初発肝がん治療後の残存肝のうち、肝硬変についてはインターフェロン、小柴胡湯、グリチルリチン製剤の効果が報告されている。また後者に付いてもグリチルリチン、インターフェロンに加え、レチノイドの効果が有名である。さらにレチノイド、インターフェロンについては発がん予防効果が、後の生存率改善につながることも証明されている。

まとめ

肝がん予防の総合戦略が図に示すように明らかとなりつつある。保険適応などの問題を解決しなければならないが、理論的には肝がんが本邦で予防可能な最初のがん腫の一つとなることも十分期待できよう。

参考文献

英文総説 Moriwaki H. Prevention of liver cancer-Basic and clinical aspects -. Exp Mol Med 34:319-325,2002
邦文総説 森脇久隆. 肝癌の予防. 日内会誌 91 (増刊) : 63-66,2002

1. はじめに

ヒトでのがんの発生とその死亡率の変化は、近年の社会環境変化とがん研究により、様変わりして来ている。消化器系腫瘍においては胆嚢癌を含む胆道系腫瘍が近年、増加傾向にあり、愛知がんセンター富永らの予測では、2015年時での腫瘍発生・死亡数の増加は1995年時に比べ最も高い臓器の一つと推定されている¹⁾。また、世界のなかでも日本はチリ・ハンガリーとともに胆道系腫瘍の有数の好発国であり、世界の先進諸国の中では圧倒的に胆道系腫瘍特に胆嚢癌が多い²⁾。胆道系腫瘍は癌発生時には比較的進行した状態でしか発見されないため、死亡率も高い。このため、早期発見と診断のためにも動物モデルによる発癌機序の解明が必要である。しかしながら、動物モデルとしては、胆道系に特異的に作用する化学物質は見つけられておらず、利用される発癌物質は肝臓が主ターゲット臓器であり、副次的に胆嚢癌の発生を認める程度であり、加えて最も動物発癌実験に利用されるラットに胆嚢がないため、ハムスターないしマウスに直接胆嚢内へ発癌物質を挿入した後に誘発するモデル報告が散見するが、手技的に煩雑である。一方、分子生物学的手法による動物系実験の開発として特定遺伝子を導入したトランスジェニックマウス・ラットや特定遺伝子ノックアウトマウス・ラットが昨今大いに利用されているが、ここでは高率に胆道系腫瘍を発生するトランスジェニックマウスを紹介するとともに、この動

お知らせ

第10回日本がん予防研究会が、第26回日本がん疫学研究会と合同で、6月23日～25日の3日間、札幌で開催されます。今回、柳川 堯先生(九州大学)、鎌滝 哲也先生(北海道大学)、前田 浩先生(熊本大学)に特別講演をお願いしております。また、シンポジウム「遺伝子多型と発がん感受性」、「食とがん予防」およびワークショップ「職業・環境癌の疫学」、「実験的がん予防」などを企画しました。風薫る札幌での研究会に会員皆様のご参加をお待ちしております。

日本がん予防研究会
会長 細川真澄男

物モデルを利用して遂行中のがん化学予防実験の一部を提示する。

2. erbB-2遺伝子トランスジェニックマウス

紹介するマウスは米国テキサス大学MDアンダーソンがんセンター、サンエンズパーク研究所のJohn DiGiovanni博士の研究室で作成されたものであり、筆者が同研究所に文科省短期在外研究員として留学した直前に作成された後、その組織学的検索を行ったことから、彼の研究グループと共同研究を開始し、当マウスの供給を得て日本においても繁殖維持を行っている。現在、SPF化を行っている。当マウスはラットc-erbB2遺伝子を基底細胞のケラチン蛋白であるBK5遺伝子と共に組み込ませたプラスミドDNAをICRマウス受精卵に移入したもので、当初は乳癌と皮膚癌発生を目的として計画されたものである²⁾。図1はそのマウスの表現型を示したもので、ホモ型やヘテロ型で、同じ週齢に比べ、小型である。ホモ型でのみ胆道系腫瘍発生を認め、ヘテロ型では確認されていない。生後8週令程度で胆嚢内に乳頭状病変を呈している。20週齢はほぼ全例に胆嚢ないし胆管に病変を認めている(表1)³⁾。胆道系以外に皮膚腫瘍、白血病が比較的高率に自然発症するが、当初の予定した皮膚腫瘍は、70~80%程度発生するが、乳腺腫瘍はほとんど認めておらず、他の報告されているerbB2導入トランスジェニックマウスでの乳腺腫瘍の高発生に比べて異なった結果をもたらした。この理由に関しては未だ明確な説明ができていないが、一緒に導入しているBK5蛋白の発現に関与するかも知れない。しかしこのBK5蛋白は当マウスの乳腺部にも発現が確認されており、これのみで説明しえない。なお、導入されたerbB2の発現は確認されているものの、導入遺伝子コピー数やどの染色体に組み込まれているかなど不明な部分も未だ多く、解明を急いでいる。

3. がん化学予防への利用

我々は同マウスの発生機序の解明を行うとともに、現在、胆道系腫瘍のがん化学予防実験を遂行している。筆者らは従前より大腸発癌モデルでの選択的誘導型シクロオキシゲナーゼ(COX-2)阻害剤での抑制効果を検討してきており⁴⁾、一方同マウスに発生した腫瘍でCOX-2の発現上昇が見つけられていることから⁵⁾、妊娠時からのCOX-2阻害剤の投与での胆嚢発生の影響を検討した。方法：

雌erbB2導入マウスを二つの群に分け、一方に500ppmニメスリド(nimesulide)をペアリング時から離乳時まで混餌投与した。残りは対照として基礎食CE-2を投与した。投与群2匹から11児マウス(雄5匹、雌6匹)が誕生し、これらにも離乳以降、500ppmニメスリドを投与した。また対照群3匹からの11児マウス(雄2匹、雌9匹)には基礎食を投与した。両群、生後20週で屠殺し、腫瘍形成を肉眼的、組織学的に観察した。結果：両群でともに胆道系腫瘍を観察した(表2)。肉眼的には発生率において有意な差は認めなかった。今回の実験系で

は、胆嚢腫瘍よりも胆管腫瘍が比較的多く認められた。その胆管部における組織学的検討では、ニメスリド投与群で乳頭状過形成27%(3/11)、乳頭状腺腫55%(6/11)、腺癌0%に対し、対照群で乳頭状過形成36%(4/11)、乳頭状腺腫27%(3/11)、腺癌36%(4/11)を呈しており、ニメスリド投与群で、胆管、胆嚢部での腫瘍形成・発育の抑制傾向を認めた(表3)。しかしながら、有意な差は見られなかった。経時的な観察が必要であると思われる、今後、機序解明のための分子レベルの解析を含め、計画している。

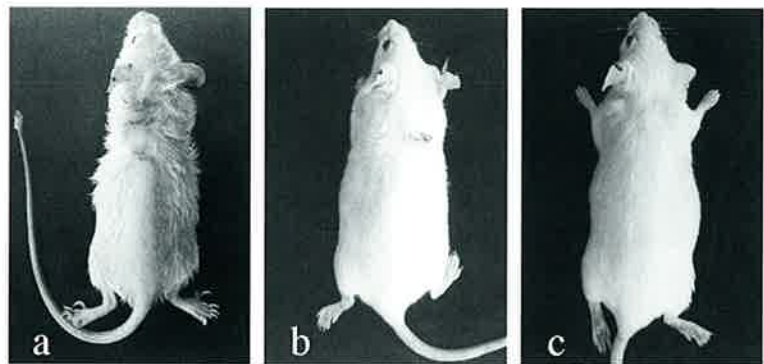


図1 erbB-2遺伝子Tgマウスの外観
a: erbB2(+/-), b: erbB2(+/-), c: erbB2(-/-) 全て雌。

表1 胆嚢・胆管腫瘍発生率

	雄	雌	計
胆嚢	11/25 (44%)	6/7 (86%)	17/32 (53%)
肝外胆管	24/25 (96%)	7/7 (100%)	31/32 (97%)
肝内胆管	2/25 (8%)	4/7 (57%)	6/32 (19%)
計	24/25 (96%)	7/7 (100%)	31/32 (97%)

表2 胆道系腫瘍の肉眼的発生頻度

群	処理	匹数	胆管	胆嚢	計
1	Nimesulide→nimesulide	11	7/11 (64)	0/11 (0)	7/11 (64)
2	CE-2→CE-2	11	6/11 (55)	3/9* (33)	6/11 (55)
3	CE-2→nimesulide	2	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)

*2匹は肉眼的に胆嚢の同定がはっきり出来なかった。
()内はパーセント。

表3 胆管上皮の組織学的変化

群	処理	匹数	正常粘膜	乳頭状過形成	乳頭状腺腫	腺癌	計
1	Nimesulide→nimesulide	11	2	3	6	0	11
2	CE-2→CE-2	11	0	4	3	4	11
3	CE-2→nimesulide	2	1	1	0	0	2

1群と2群間、有意差は認めない(χ^2 test; P=0.0874)

4. おわりに

今回、胆道系腫瘍を高率に自然発生させるトランスジェニックマウスを紹介した。作成したサンエンスパーク研究所ではその発生機序の分子レベルでの研究を遂行中である。筆者らは特に同マウスを利用した化学予防実験での探索を担当している。前述のように胆道系腫瘍モデルは乏しく、胆道系腫瘍が予後の最も悪い腫瘍として死亡率の高いものであることから、こうした動物発生モデルでの詳細な研究が必要と思われる、利用価値のあるモデルと考えている。

文献

- 1) 富永祐民他編、がん・統計白書一罹患/死亡/予後-1999。篠原出版社、東京、1999。
- 2) Kiguchi, K. et al., *Cancer Res*, 61: 6971, 2001.
- 3) 片山雅貴他、*日本病理学会誌*、91、224 2002.
- 4) Yoshimi, N. et al., *Jpn J Cancer Res*, 90: 406, 1999.

<編集後記>

前回初めて編集を担当した折りは、米国同時多発テロが発生し、今回はコロナウイルス科の新ウイルスによるSARS (Severe Acute Respiratory Syndrome、<http://content.nejm.org>およびwww.thelancet.com) 勃発による影響でカナダ・トロントで開催予定(4月5-9日)のAACRが直前になって中止となってしまいました(後にWashington, D. C.で7月11-14日に開催となる)。トランクに荷物を詰め、さあ出発というところへ中止の連絡が入り、大あわてで学会出張を中止しました。前日にSARSの影響は心配なく開催するというメールが届いていたのですが……。いずれにしてもこのような場合(危機管理)の迅速な決断には驚かされました。さらに、WHOと組織化された10カ国13研究機関の緊密な国際協力により驚異的なスピードで原因ウイルスの特定ができたことは、今後のがん予防研究にも大いに参考になるものと考えます。

さて、今回のNEWS LETTERにおいても多くの先生方から多様な視点からのがん予防に関する玉稿をいただきました。朝元先生からは、新規開発マイクロアレイ解析システムを利用した遺伝子発現を指標とする発がん修飾物質(がん予防候補物質を含む)の短期スクリーニングと発がん修飾作用の予測

について、最新の興味深い成果が紹介された。今後、がん予防研究に重要な有用な情報を提供するものと考えられます。堤先生からはVirchowの時代からの炎症と発がん(Lancet 357: 539, 2001)に関する旧くて新しい研究領域を肺を標的臓器として詳細な実験データが紹介された。炎症制御による発がん阻止の具体的な事例が肺においても見い出される可能性があります。森先生は、数多くの化合物を含有するシガレット煙の発がん修飾作用を肺以外の臓器(肝、膵)で、代謝(不)活性化の役割を中心に、その詳細な研究成果を紹介された。シガレット煙の発がん修飾にはCYP1A2とグルクロン酸抱合が重要な役割を演じており、今後さらなる成果を期待したい。小堀先生は、ベリー類の天然色素アントシアニンの生理活性とそれががん細胞(骨髄性白血病細胞、大腸がん細胞)増殖抑制作用に注目した詳細な研究成果を紹介された。特に、デルフィニジンの増殖抑制作用やアポトーシス誘導に興味深い結果が得られ、今後の機構解析やin vivoでの発がん抑制効果、疫学的な解析が期待される所です。柴田先生には、嘔みタバコの習慣により東南アジアに頻度の高い口腔がんについて、遺伝子変異を含めたその自然史を解りやすく解説していただいた。これに関連して、スリ・ランカにおける抗酸化剤(クルクミン)混合チューインガムによる嘔みタバコ常習者を対象とした無作為抽出介入試験の最終結果が待たれます。森脇先生からは、日本人肝がんの特徴、臨床的特徴から、肝硬変、残存肝を発がん高危険群ととらえ、肝の多段階発がんを考慮した肝がん予防の総合戦略が紹介された。肝がんによる死亡は年36,000人に上り、10年後には50,000人を超えるとされ、今秋にも開始される非環式レチノイドによる肝がん再発予防のための大規模な後期臨床試験の成果が期待される所です。最後に、吉見先生から我が国で増加中の胆道系腫瘍で最も多い胆嚢がんの動物モデルとそれを利用したCOX-2阻害剤による発がん制御の実験結果が紹介された。胆嚢がんを含む胆道系がんの有用な動物モデルは乏しく、このラットerbB-2遺伝子トランスジェニックマウスは今後、胆道系がんの機構解明やその阻止のための研究に大いに利用できるものと期待されます。

以上、各先生方にはお忙しいなかを、がん予防のための基礎研究、臨床

研究について原稿をお願いしました。このような地道な研究が、がん予防の将来を明るくするものと新たに確信しているところです。SARSの影響でAACR年次集会が延期になったところですが、我々も炎症と炎症を背景とした大腸がんの制御を意図して新たな動物モデルを作出している所であり、近い将来それを紹介できる機会があるものと思っています。最後に、非会員の先生には無理を申して当研究会の会員になって頂きました。御礼申し上げます。

(田中卓二)



写真1:桜と金沢城石川門



写真2:5月の兼六園



写真3:金沢医大から展望する白山山麓

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

会長 細川真澄男
(北海道医療大学看護福祉学部 教授)

編集委員 (本号担当者※)

大澤 俊彦 小林 博
※ 田中 卓二 津金昌一郎
徳留 信寛 若林 敬二

(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