

NEWS LETTER

No.4 Jun.
1995

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

UICC, IARC & EU共催の「がんの化学予防に関するワークショップ」に参加して

富永 祐民
(愛知県がんセンター研究所)

1995年1月18-19日にLyonのIARCでUICC, IARC & EU共催のがんの化学予防に関するワークショップが開催された。小生は1月17日にジュネーブのUICC本部で開催された別の会議に出席したので、その日の内にLyonへ移動し、上記のワークショップに参加した。ワークショップはIARCのPrincess Takamatsu Hallで開催された。参加者はIARCの研究者約10名を含めて約50人であった。

今回のワークショップはUICC, IARC & EU (Europe Against Cancer) の共催で開催された。このワークショップの参加者は世界各地でがんの化学予防試験を行っている研究者が中心となっていたので、開発途上国からの参加者はなく、日本からも小生のみが参加した。小生自身はがんの化学予防試験を行っていないが、このワークショップがUICCの疫学と予防プログラムの一環として開催されているので、上記プログラムの委員長の立場で参加した。このワークショップのスピーカーと演題は別表のとおりである。

このワークショップで最も注目されたのは昨年New Engl. Med.J.に報告されたフィンランドのベータカロチン、ビタミンEと肺がんに関する化学予防試験であった。この化学予防試験では29,000人

の喫煙者をベータカロチン (20mg/day) とビタミンE (50mg/day) の併用投与、単独投与、プラセボ投与の4群に分け、肺がん予防効果を調べようとしたものである。結果はすでに雑誌に報告されているように、この化学予防試験では予期に反してベータカロチン投与群の肺がんの罹患・死亡率が低くなるどころか、逆に非投与群より高くなっていた。なお、ビタミンEについては投与群と非投与群の間で肺がんの罹患・死亡率に差はみられなかった。このワークショップに参加したDr. J.K. Huttunen (National Public Health Institute) は冒頭で“*Our study was most contro-versial study in 1994*”と述べた上で主要結果を紹介し、最後になぜベータカロチン投与群の肺がんの率が非投与群より高くなったかについての彼らなりの解釈を披露した。最も可能性が高い理由としてはこの化学予防試験で使用されたベータカロチンのbioavailabilityが非常に良く、血中濃度が異常に高くなり、毒性が出たこと。第2の理由としては、喫煙者では飲酒者が多く、アルコールとベータカロチンの併用が有害作用をもたらした可能性があること。第3の理由としては、ベータカロチンは肺がん発生の初期には予防効果があっても、後期のプログレッションの段階では無効で副作用がみられる可能性があることなどをあげた。また、この化学予防試験は方法論的には大きな問題はなく(治療群間の比較性は良く、コンプライアンスも高く、ドロップ



アウト率も20%以下と低く、追跡率も高い)、バイアスなどでは説明できないとのことであった。最後に、Dr. Huttunenは「喫煙者は化学予防試験の対象者となるべきではないと思う」と述べて報告を締めくくった。

その他、方法論で関心があったのはハーバード大学のDr. M. Gazianoの“*Desing of a chemoprevention study*”であった。Dr. GazianoはPhysician Health Study (PHS) の研究者であり、PHSは1995年中に追跡を終了し(平均追跡期間: 11.7年)、1996年に結果が公表されることのであった。彼らはPHSに引き続き現在、Women's Health Study (WHS)を開始しつつあり、この研究の方法の概要が紹介された。WHSは約4万人の女性を対象として、アスピリン(100mg/1日置き)、ベータカロチン(50mg/1日置き)、ビタミンE(600IU/1日置き)を二重盲検法でラテン方絡方法で8群に分けて投与するものである。この化学予防試験では3種類の化学物質を使用し、それぞれの群に

プラセボを置き、かつ1日置きに服用するので服薬方法がかなり複雑である。そこで彼らは「カレンダーパック」を用意している。これは1ヵ月分の試験薬をカレンダーの方式でパック詰めし、該当日にそのパックのカプセルや錠剤を服用するものである。これは経口避妊薬パックのアイデアを借用したものである。この方式を使用すると服薬を忘れにくいし、コンプライアンスの把握にも便利であろう。

御日談になるが、小生は阪神大震災の日はジュネーブに居た。1月15日の夜ジュネーブへ到着し、16日にはWHOを訪問し、夜は厚生省からWHOへ出向しておられる久保田英先生の御自宅に招待され、夕食を御馳走になった。ホテルへ帰り、ぼつぼつ寝ようかと思っていると(日本時間では1月17日午前7時頃)、何気なくつけていた英語のラジオ放送で「西日本で大地震があった」というニュースが耳に入った。これは珍しいことだと思いつつも寝てしまった。翌朝のテレビでは神戸大震災が大々的に報道されていた。新聞でも大きな写真入りで一面トップで報道されていた。

IARCでのワークショップに出席した関係で、帰国が1月20日の夜となつてしまい、残念ながら当日に愛知県がんセンターの国際医学交流センターで開催された日本癌学会のシンポジウム「がん

の民族疫学」(世話人:田島和雄、園田俊郎)に出席できなかつた。もっと残念であったのは阪神大震災で大阪府立成人病センターの日山與彦先生が亡くなられたことである。心から御冥福をお祈りする。

「遺伝子調節化学予防」の可能性

酒井 敏行

(京都府立医科大学公衆衛生学教室)

癌の化学予防は公衆衛生的に見て重要な課題であり、先駆者達の努力により幾多の研究がなされてきた。一方、発癌のメカニズムは、癌遺伝子と癌抑制遺伝子の登場により、以前に比べて理解はるかに進んできた。ところが、私の偏見かも知れないが分子生物学者は発癌のメカニズムにこそ興味があるものの、その分子生物学的情報を治療や特に予防に応用しようとする考え方に対しては、突然保守的かつ慎重になる傾向があるように思われる。したがって、そのような分子生物学的情報と癌の化学予防との間にはかなり距離があるように思われる。私達は公衆衛生学教室に籍を置く者として、分子生物学的研究を行いながらも、何とかして、実際の癌の予防や治療に応用できないものかと考えて、表題にあるような遺伝子を標的とした化学予防あるいは化学療法の可能性を考えてみた。この「遺伝子調節化学予防」と私達が名づけた方法は、今のところ以下の二つのケースにおいて適応されうると考えている。一つは、私達が以前報告したように代表的癌抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子(RB)はそのタンパクコード領域だけでなく、プロモーター領域に点突然変異が存在することにより、癌体質(網膜芽細胞腫家系)になりうる。この場合に癌体質になる機序の大きな特徴として、RB遺伝子のタンパクコード領域自体は正常であるが発現を司るプロモーター活性が低下しているために発癌しているわけであるから、産生されるRBタンパクの質的異常はなく、単に量的異常のみが関与していることになる。したがってこのような場合に低下しているRB遺伝子プロ

モーターを再び活性化することにより、癌体質を理論的には改善できるはずである。また多くの臓器の悪性腫瘍において、癌抑制遺伝子であるp53遺伝子が失活することが知られている。またこのp53遺伝子は喫煙などの発癌因子により失活することも知られている。最近、このp53タンパクがWAF1/Cip1遺伝子のプロモーターに結合して活性化させることが見出された。更にこのWAF1タンパクがcdk活性を抑制することによりRBタンパクを活性化型(脱リン酸化型)にすると想定されている。したがって、例えばp53遺伝子が家族的に失活している、リ・フラウメニ症候群のような癌家系(癌体質)になっていても、WAF1やRB遺伝子を再び活性化させることにより、その癌体質を改善できることが可能かも知れない。したがって、この方法を可能にするには、WAF1やRB遺伝子のプロモーター構造を明らかにすること、それをヒントにして、実際に活性化させる物質を検索する必要があり現在それに取り組んでいる最中である。

ところで、癌の化学予防は微小癌の化学療法であるという考え方があるらしいが、その考え方からすると、この方法は従来の遺伝子療法とは異なる。従来の遺伝子療法であれば、例えばp53遺伝子が欠失していて癌細胞になっていればそのp53遺伝子を導入することにより正常化できると考える。ところが通常遺伝子導入の効率率は極めて低いので、現状ではこのような遺伝子療法の見通しはそれ程明るくないように思われる。それに対して、今回の方法では、新しい遺伝子を導入せずに温存されている健全な遺伝子をプロモーターレベルで薬剤的に活性化しようという考え方なので、遺伝子導入の効率の心配をしなくても良い分、合理的であるように思われる。

この仮説を実現化するには、製薬会社の協力と化学予防における転写制御の研究の重要性に対する理解が不可欠であろう。今後、このような新しい方向性に対して多くの研究者及び製薬会社の参入を期待して筆をおきたい。

UICC, IARC & EU WORKSHOP ON CHEMOPREVENTION AND CANCER

Lyon, 18-19 January, 1995

18 January, 1995

Dr. D.M. Parkin (IARC): Welcome and introductory remarks

Dr. M. Hakama (UICC): Why chemoprevention?

Specific cancer sites

Dr. M. Lipkin: Colon cancer: a USA viewpoint

Dr. J. Faivre: Colon cancer: a European viewpoint

Dr. G. Omenn: Lung cancer: a USA viewpoint

Dr. J.K. Huttunen: Lung cancer: a European viewpoint

Dr. A. Green: Skin cancer

Dr. U. Veronesi: Retinoids in the prevention of breast cancer

Dr. J. Cuzick: Tamoxifen in the prevention of breast cancer

Dr. F.L. Meyskens, Jr.: Cervical cancer

Dr. R. Sankaranarayanan: Cancers of the oral cavity, head and neck

(IARC)

Dr. N. Munoz (IARC): Oesophageal cancer

Dr. E. Buiatti (IARC): Stomach cancer

Dr. E. Buiatti (IARC): Liver cancer

19 January, 1995

Methodology

Dr. M. Gaziano: Design of a chemoprevention study

Dr. R. Peto: Multistage aetiology: implications for trial design

Dr. N. Day (absent): Incidence of a cancer and other end points in a chemoprevention study

Dr. D. Habbema: Cost/benefit evaluation: selected primary site

Dr. H. Sancho-Garnier: Ethics of chemoprevention trials

Dr. M. Henderson (absent): Behavioral intervention versus chemoprevention

Dr. Beral, Costa, Kroes & Parkin (Rapporteurs): Recommendations

Meeting Report (Cancer Research 54: 3315-3318, 1994)

国際がんシンポジウム

がん化学予防の現在のストラテジー

Charles W. Boone and Lee W. Wattenberg

(前号より)

モノテルペン：MN Gould 博士 (University of Wisconsin) は、 α -リモノンやペリリルアルコールが、ゲッ菌類モデルの様々な臓器特異的発癌を防止することを示した。重要な事に、これらの化合物は毒性を示すことなくラット乳癌樹立細胞を完全に退縮させる。テルペンにより退縮している乳癌細胞では、細胞静止的な再分化過程が退縮と関連していることを示唆する病理組織学的所見が得られている。モノテルペン処置により、乳癌のDMBA イニシエーションをブロックする酵素活性は上昇し、蛋白質プレニルトランスフェラーゼを含むメバロン酸/脂質代謝経路に関連した酵素活性は阻害される。

ジテルペン：中鶴陽子博士 (東京大) は、軟サンゴ *Sarcophyton glaucum* の脂質抽出物に見出される cembrane (sic) -type ジテルペン的一种サルコフィトール A が、動物の皮膚、肝、小腸発癌モデルに対して化学予防活性を示すことを述べた。BHP (0.005%) を2週間飲料水に入れたラットで誘発される肺腫瘍は、ポスト・イニシエーションの時期にサルコフィトール A を餌に加えて38週間摂取させることにより、抑制された。小森敦正博士 (国立がんセンター) は、サルコフィトール A の合成アナログで、より簡単な構造のカンベントールが、マウス皮膚 DMBA/okadaic acid モデルにおいて okadaic acid による腫瘍のプロモーションをサルコフィトール A よりも強く阻害すること、更に、本物質が NIH-3T3 細胞におけるイソプレニレーションをサルコフィトール A や α -リモノンよりも強く阻害することを報告した。

緑茶および紅茶由来フェノール化合物：緑茶および紅茶由来のフェノール化合物の化学予防活性が多く報告された。山根哲郎博士 (京都府立医大) は、EGCG が N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン誘発マウス十二指腸癌 ($p < 0.001$) や N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン誘発ラット胃腺癌 ($p < 0.05$) を阻害することを見出した。後者の場合、胃粘膜の5-プロモデオキシウリジン標識係数は、本剤により、統計学的に有意に減少した。菅沼雅美博士 (国立がんセンター) は、EGCG が、2段階マウス皮膚モデルにおいて teleocidin または okadaic acid によるプロモーションを阻害することを見出した。本剤は肺癌および乳癌細胞株の増殖を阻害し、okadaic acid により誘導される BALB/3T3 培養細胞からの腫瘍壊死因子- α の放出を有意に阻害した。根岸友恵博士 (岡山大) は、サルモネラ・アッセイや FM3A 細胞培養アッセイ、*Drosophila* スポットテストにおいて、本剤が抗変異原活性を有することを示した。2つのインビトロ・シ



ステムにおける3-アミノヒドロキシ-1,4-5H-ピリド [4,3-6] インドールおよびペンツピレン7,8-ジオール-9,10-エポキシド誘発変異や、*Drosophila* アッセイにおけるニトロサミン誘発変異は、ECGC により、抑制された。大塚毅博士 (九州大) は、6種類のヒト白血病細胞株において、ECGC 処置により、多数の約200塩基対サブユニットのDNAラダー形成で示されるアポトーシスが誘導されることを見出した。ECGC $10 \mu\text{M}$ 添加により、初めて増殖抑制が、 $50 \mu\text{M}$ 添加により50%阻害が認められた。谷口俊一郎博士 (九州大) によると、本剤は同系マウスのB16-F10細胞の肺転移を防止した。西田浩博士 (岐阜大) は、本剤がC3H/HeCCrjマウスの自然発生肝癌を阻害することを見出した。DA Ballentine 博士 (Thomas J. Lipton Co., アメリカ) は近年、緑茶や紅茶からカテキンやフラボノール、フラボノール・グルコシド、テアフラビンの精製画分を取る方法を開発し、緑茶由来カテキンに関する薬理動力学研究の予備的成績について述べた。CW Boone 博士 (CSIB, NCI) は、このセミナーに参加できなかった研究者による緑茶および紅茶フェノール化合物に関するアメリカの研究成績を、以下の如く、レビューした。A Conney, H Mukhtar および共同研究者等は、主としてEGCGを含む緑茶フェノール化合物の抽出物の経口投与により、マウス皮膚 (発癌物質/プロモーター：DMBA/TPA、紫外線/TPA、DMBA/紫外線、DMBA/teleocidin, DMBA/okadaic acid)、マウス肺 [N,N-ジエチルニトロサミン、4-(メチルニトロサミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ベータトンにより誘発]、ラット食道 (N-ニトロソベンジルメチルアミンにより誘発) におけるイニシエーションおよびプロモーションの両発癌段階が阻害されることを見出した (12,13)。緑茶由来のフェノール化合物もまた動物実験モデルで化学予防活性を示す (14)。重要なことは、マウスの飲料水に緑茶由来のフェノール化合物を入れると部分的に退縮がおきることであり、4%のマウスにおいてDMBAや紫外線により誘導されるパピローマ樹立細胞は完全に退縮する (15)。Mukhtar は、緑茶由来のフェノール化

物がインビトロでチトクロームP-450混合オキシゲナーゼを阻害し、グルタチオン-S-トランスフェラーゼやキノン・レダクターゼのようなフェーズII酵素活性、およびグルタチオン・パーオキシダーゼやカタラーゼのような抗酸化酵素活性を高めることを示した (16)。緑茶由来のフェノール化合物のこれらの作用は、化学予防のメカニズムと関連しているようである。

アラキドン酸カスケード阻害剤：山本蕙博士 (慶応大) は、フォスフォリパーゼA2やリポキシゲナーゼの阻害剤を局所投与すると、TPAや非TPA系プロモーターである7-プロモメチルベンツアントラセンによりプロモートされる2段階マウス皮膚発癌が防止されることを見出した。様々な阻害剤によるリポキシゲナーゼの阻害の程度は、腫瘍阻害の程度と一致した。一方、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンの腫瘍プロモーションに及ぼす作用は変動することが知られている。経口投与で有効なりポキシゲナーゼ阻害剤は見出されていない。しかし、最近、新規リポキシゲナーゼ阻害剤 11-[5-(3-メトキシ-4-エトキシカルボニルオキシフェニル)-2,4-ペンタジエノイル]アミノエチル-4-ジフェニルメトキシピリジン は、TPAや非TPAプロモーターによりプロモートされる皮膚腫瘍生成を有効に防止することが示された。本剤の経口投与は、週1回のペンツピレン反復投与により引き起こされる皮膚発癌を完全に防止した。

ラジカル・スカベンジャー蛋白質の誘導剤：武市紀年博士 (北海道大) と細川真澄博博士 (北海道大) は、マウス線維肉腫細胞株 QR-32 の腫瘍形成能および転移能が、活性化マクロファージを含めた宿主炎症細胞と QR-32 とを一緒に培養することにより、増加するという注目すべき現象について述べた。著者らは、この現象のメカニズムが宿主免疫エフェクター細胞により作られる反応性酸素分子種 (スーパーオキシド、パーオキシド、ヒドロキフリーラジカル) が、QR-32 細胞に腫瘍形成能および転移能増加の基礎となる構造的変化を引き起こす

ためであると主張した。蛋白多糖体PSKを動物に投与すると、フリーラジカル・スカベンジャー蛋白質であるマンガン・スーパーオキシド・デイスムターゼやカタラーゼ、グルタチオン・パーオキシダーゼが刺激される。次硝酸ビスマスの経口投与は、スーパーオキシドやパーオキシド、ヒドロキフリーラジカルのスカベンジャー蛋白質であるメタロチオネインを誘導する。PSKや次硝酸ビスマスは、QR-32細胞における腫瘍形成能および転移能の形質変化の誘導をインビトロで有意に阻害した。

PSK：小林博博士（札幌がんセミナー）は、担子菌カワラタケCM-101株の培養菌糸体由来のPSKの化学予防活性について論じた。PSKは多様な生物活性を示すBRMであり、日本では、手術後の癌患者に経口投与されている。PSKは、化学発癌物質投与や放射線照射で誘発した腫瘍モデルや自然発生癌モデルにおいて、腫瘍発生を減少させ、生存期間を延長させる（17）。PSKは薬物代謝酵素と反応せず、またその酵素活性を阻害しない。エームス・テストで変異原性物質の活性に影響を与えない。一方、本剤は、マンガン・スーパーオキシド・デイスムターゼの誘導を介して、活性酸素を捕捉し、制癌剤による姉妹染色体交換の頻度増加を防止し、催奇形成物質の経胎盤投与による胎児奇形を抑制する。これらのことから、発癌のイニシエーションやプロモーション過程における本剤の作用が示唆される。また、PSKはサイトカイン産生を調節し、キラーT細胞やナチュラル・キラー細胞のようなエフェクター細胞の抗腫瘍活性を高める。このように、本剤は発癌の特定の段階に作用するのではなく、マルチステップに関与しているようであり、その主たるメカニズムは、サイトカイン産生やエフェクター細胞機能調節にもとづく免疫系調節作用に加えて、ラジカル捕捉や染色体障害に対する保護作用が考えられる。

デザイナー・フード：H Pierson博士（Preventive Nutrition Consultants, アメリカ）は、動物実験で化学予防活性をもつことが知られている植物性食品中に存在する天然植物化学製品をfood productに入れる処方を開発し、イントドでヒトで研究しようとの概念を述べた。Pierson博士は、吸収された成分の血中レベルは、ステロイドホルモンやプロスタグランジン、生体異物の解毒に関する重要な代謝過程調節の程度と関連しうることを見出した。

Abberant Crypt Bioassay：M Wargovich博士（University of Texas MD Anderson Cancer Center）は、1,2-ジメチルヒドラジン投与後のラットにおけるabberant crypt fociの生成速度測定に係わる、非常に有用な化学予防剤のスクリーニング・アッセイについて述べた。このアッセイは、4～8週間で実施でき、ゲッ菌類を用いた長期化学予防アッセイと密接に関連する。現在までに、60以上の薬剤がスクリーニングされている。特に、このバイオアッセイにより、異なった種類のNSAIDs

の効果が比較できる。このアッセイは、結腸・直腸においてSEBsの開発システムとして評価されている（18）。

将来の研究に対するコメントおよび推薦：このセミナーでの発表は、有望ながんの化学予防剤の数と種類の急速な増加、およびその作用メカニズムに関する最新情報を示した。活性が高く毒性の低い化合物をさらに見つけようとする絶え間ない努力に沿って、薬剤の同定と臨床試験の間のギャップを橋渡しするために、テスト手順を早める必要がある。より効率的に薬剤の開発を進めるため、特に急いで必要なのは、多くのリード化合物とそのアナログの化学予防活性をより短期間で、より性格に評価できる品質保証された動物を使ってのアッセイである。単一薬剤に加えて、天然由来の明確で、且つ再現性のある混合物の、化学予防剤として、利用も望ましい。混合物の例としての緑茶や紅茶由来のフェノール系化合物、セレンを多く含む培地で培養した酵母からの有機セレン化合物が挙げられる。米国食品医薬局がこのような混合物の調製とテストのための明確なガイドラインを作ることが大切である。最後に、短期間第2相臨床試験で用いるための標準化され、正確で、品質がコントロールされたサロゲイト・エンドポイント・バイオマーカーを作る方向の研究も引き続き促進すべきである。

予防はがんの問題点を扱う最善の手段であるというのが皆の一致した意見である。このセミナーで提供された情報は、ゴール到達に向け、更なる刺激を提供するものである。

文 献

1. Wattenberg, L, Lipkin M, Boone CW & Kelloff GJ (eds.) Cancer Chemoprevention. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1992.
2. Wattenberg LW. Prevention-therapy-basic science and the resolution of the cancer problem: Presidential address. Cancer Res., 53: 5890-5896, 1993.
3. Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, Fofonoff F, Byers R, Atkinson EN, Vaughan C, Toth BB, Kramer A, Dimery IW, Skipper P & Strong S. 13-cis-Retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. N. Engl. J. Med., 315: 1501-1505, 1986.
4. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, Schantz SP, Kramer AM, Lotan R, Peters LJ, Dimetry IW, Brown BW & Goepfert H. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. N. Engl. J. Med., 323: 795-801, 1990.
5. Thun MJ, Namboodiri MM & Health CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N. Engl. J. Med., 325: 1593-1596, 1991.
6. Kune GA, Kune S & Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illness, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Cancer Res., 48: 4399-4404, 1988.

7. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD & Shapiro S. A hypothesis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of the large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst, 83: 355-358, 1991.
8. Wattenberg LW, Lam LK, Fladmoer AV. Inhibition of chemical carcinogen-induced neoplasia by coumarins and α -angelicalone. Cancer Res, 39: 1651-1654, 1979.
9. Zanker KS. In: S Salmon (ed.). Adjuvant Therapy of Cancer VII. New York: JB Lippincott Co., 1933.
10. Boone CW, Kelloff GJ & Freedman LS. Intraepithelial and Postinvasive neoplasm as a stochastic continuum of clonal evolution, and its relationship to mechanisms of chemopreventive action. J. Cell Biochem, Suppl 17G: 14-25, 1993.
11. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CPJ & Weiss NSA. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med, 326: 653-657, 1993.
12. Huang M-T, Ho CT, Wang ZY, Ferraro T, Finnegan-Olive T, Lou YR, Mitchell JM, Laskin JD, Newmark H, Yang CS & Conney AH. Inhibitory effect of topical application of a green tea polyphenol fraction on tumor initiation and promotion in mouse skin. Carcinogenesis (Lond.), 13: 947-954, 1992.
13. Yoshizawa S, Horiuchi T, Suganuma M, Nishiwaki S, Yatsunami J, Okabe S, Okuda T, Muto Y, Frenkel K, Troll W & Fujiki H. Penta-O-galloyl- β -D-glucose and (-) epigallocatechin gallate: cancer prevention agent. In: M-T Huang, C-T Ho & CY Lee (eds.), Phenolic Compounds in Foods and Health H: Antioxidants and Cancer Prevention pp. 316-325, Washington, DC: American Chemical Society, 1992.
14. Yang CS, Hong JY & Wang ZY. Inhibition of nitrosamine-induced tumorigenesis by diallylsulfide and tea. In: K Waldron (ed.), Food and Cancer Prevention '92, pp. 247-252, Cambridge, United Kingdom: Royal Society of Chemistry, 1993.
15. Wang Z-Y, Huang MT, Ferraro T, Wong CQ, Lou YR, Reuhl K, Iatropoulos M, Yang CS & Conney AH. Inhibitory effect of green tea in the drinking water on tumorigenesis by ultraviolet light and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in the skin of SKH-1 mice. Cancer Res, 52: 6657-6665, 1992.
16. Khan SG, Katyar SK, Agarwal R & Mukhtar H. Enhancement of anti-oxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water in SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemoprevention. Cancer Res, 52: 4050-4052, 1992.
17. Kobayashi H, Matsunaga K & Fujii M. PSK as a chemopreventive agent. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2: 271-276, 1993.
18. Wargovich MJ, Harris C, Chen DD, Palmer C, Steele VE & Kelloff GJ. Growth kinetics and chemoprevention of abberant crypts in the rat colon. J Cell Biochem, Suppl, 16G: 51-54, 1992.

がん化学予防の実践における “Totality of evidence”

津金昌一郎

(国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部長)

がん予防の具体的方法を臨床や公衆衛生の場でヒトに対して実践するためには、その根拠となる科学的基盤が必須である。しかしながら、現状においては、完璧な根拠をもってがん予防を実践し、確実な効果を挙げられる方法は多くはない。特に、化学予防の分野においては、様々な物質が候補として挙げられているが、ヒトへの実践（クリニカル・トライアルを意味するのではない）に移されている物は殆どない。

辞書によると、“totality”は、“complete”ではなく、“all or everything to date”を意味する。“ある化学物質によるあるがんの予防”という実践をヒトに推奨するためには、大きくわけて次の3つのevidenceが存在することが重要だと考える。

① 実験室での基礎的な研究によって、その物質に発がん予防効果があり、メカニズム的な証明がなされている。

② ヒト集団を対象とした観測型疫学研究において、その物質を多くとっているグループの発がん確率が低いという多数の事実（複数の集団で同じような結果が得られる）が存在すること。

③ ヒト集団を対象としたコントロールされた実験型疫学研究（干渉研究）において、その物質を多く摂取したグループの発がん確率が低いという少数（多ければより良い）の事実が存在すること。

それぞれの弱点を簡単に述べると、①はヒトでの知見でない事、②は複雑な摂取行動などに基づく正確な摂取レベル把握の困難さと、物質摂取に関連する交絡要因を制御しきれない事、③はテストされた集団におけるテストされた投与量での知見にしかすぎない事、などが挙げられる。

通常①と②のevidenceが揃ったところで、高額な費用をかけて③を行い確定しようとする。現状では、殆どの化学予防候補物質が①と②の知見で留まっているが（日本においては、②の知見が絶対

的かつ相対的に少なすぎる現状があり、改善したいと努力している）、β-カロテンによる肺がん予防が③のステップに進んでいる数少ない例であろう。しかしながら、昨年公表されたフィンランドの研究は、期待を裏切り、β-カロテン20mgを毎日摂取していたグループの肺がん罹患率が18%（95%信頼区間：3～36%）増加したという結果であった。

この解釈として、β-カロテンに本当は肺がん予防効果があると仮定した場合は、a) 用量が適切でなかった、b) 投与期間が適切でなかった、c) 対象集団が適切でなかった、d) 観察期間が短すぎた、などの理由が考えられる。即ち、観察型疫学研究で認められるがん予防効果は、日常食品中からの摂取レベルでも認められているし、おそらく、それは長期間の摂取レベルを反映しているのだろうし、また、重度喫煙者で既に肺がんの芽が出来ている可能性のある人に対してはβ-カロテンの予防効果が不十分であったことなどが上記の理由を支持する。その一方で、β-カロテンに本当は肺がん予防効果がなく、観察型疫学研究で認められたがん予防効果は、制御されなかった交絡要因（真の予防物質）によるものであるとの解釈も出来る。例えば、緑黄色野菜に含まれるその他のカロテノイドやビタミンなどの単独の化学物質、あるいは数種の化学物質の複合作用、さらには、緑黄色野菜の摂取行動に関連する単独あるいは複数の要因などが、がん予防効果の本質である可能性が考えられる。当然ではあるが、これらの用量・期間・対象でβ-カロテンに肺がん予防効果があるのが真実であるが、偶然の結果として、このような結果になったという解釈も残る。同様な他集団での大規模実験型疫学研究の成績が揃うまでは、β-カロテンの補給による肺がん予防の実践は公衆衛生施策としてはとれないのが現状であろう。

“緑黄色野菜を沢山摂取しているグループは肺がんになる確率が低い”という多数の疫学研究で観察された事象の本質として突き止められてきたβ-カロテンではあるが、現状の実践としては緑黄色野菜という風呂敷から抜けきれな

いのは歯がゆい思いがする。アスコルビン酸やナイアシンが同定される100年以上も前に壊血病やペラグラの予防方法が発見されている歴史を思い起こしてしまおう。

しかしながら、我々ががん予防を目指した研究者は、がん予防の実践の基盤となるべく科学的知見を様々な分野よりまんべんなく呈示することによって、今日の“totality”に基づくがん予防方法を、臨床や公衆衛生の場に提供できるようにありたいと考える。

これからのがん予防

小林 博

(北大名誉教授)

「がん転移はがん研究の縮図である」と言ったが、転移と対照的な「がん予防」はがん研究の縮図というよりは「がん研究の目標」でなければならぬと思う。それではがん予防の研究目標のなかにどのようなものがあるのだろうか？ 思いつくまいくつかの試案を述べる。

- 1) 一般第大衆へのガイダンスを軽視してはいけない。特に喫煙について、また食生活について、また早期発見について（public educationと国民の英知の向上）。
- 2) 発がん過程の解析、特にバイオマーカーの確立。特に組織細胞学的所見、増殖に関与するマーカー、遺伝子・抑制遺伝子変化、画像解析などを介して。
- 3) 肝炎B、Cに対するvaccination。
- 4) 主ながん研究機関にがん予防のセッションを作る、人材の養成。
- 5) 化学予防の具体的なものを確立する。
- 6) がん予防にかかわる食品の提供を考える。
- 7) より早期のがん発見のための技術の開発に努力する。
- 8) Clinical Oncologyの概念を広げ、このなかに「予防」を含める。

がんのchemopreventionの1例

Risk level	Examples of chemopreventive agents & strategies
1. Low risk in general population	Naturally occurring well-tolerated agents such as calcium, vitamin D, beta-carotene, rutin, curcumin, tea polyphenols, beta sito-steral reduced caloric and fat intake
2. Medium risk	Aspirin, ibuprofen, indole-3-carbinol
3. High risk	Sulindac, piroxicam oltipraz, retinoid



8月に第2回がん予防研究会開催

第2回がん予防研究会は、8月3日(木)、4日(金)の両日、東京、国立がんセンター内、国際研究交流館を主会場とし、国立札幌病院、愛知県がんセンター、国立病院四国がんセンターを結ぶ多地点テレビ会議として開かれます。

(プログラム)

8月3日(木)

代表世話人あいさつ

(9:30~9:40)

肝がん

(9:40~11:52)

- 司会 北川 知行(財団法人癌研究会癌研究所)
垣添 忠生(国立がんセンター中央病院)
- 含硫化合物(イソチオシアネート類並びにタウリン)による動物肝発がん抑制
岐阜大学・医 病理 森 秀樹
 - 小柴胡湯による動物肝発がん抑制
山口大学・医 内科 沖田 極
 - α -カロテンの動物肝発がん抑制
国立がんセンター・研 化学療法部 津田 洋幸
 - 天然カロテノイドによるヒト肝がんの予防
国立病院四国がんセンター 内科 神野 健二
 - 非環式レチノイドによるヒト肝がんの予防
岐阜大学・医 内科 森脇 久隆
武藤 泰敏
 - インターフェロンによるヒト肝がんの予防
東京大学・医 内科 小俣 政男

化学予防

(13:30~15:42)

- 司会 伊東 信行(名古屋市立大学)
広橋 説雄(国立がんセンター研究所)
- ドコサヘキサエン酸、大黃などによる動物発がん抑制
国立がんセンター・研 生化学部 若林 敬二
 - ビタミンD誘導体(22-オキサカルシトール)による動物発がん抑制
大阪市立大学・医 病理 福嶋 昭治
 - ビタミンB₂テトラブチレートによる動物発がん抑制
京都府立医科大学 生化学 徳田 春邦
 - クルクミンによる動物発がん抑制
名古屋大学・農 応用生物科学 大澤 俊彦

- 緑茶ポリフェノール類による動物発がん抑制
京都府立医科大学 外科 山根 哲郎
- 乳酸菌製剤によるヒト膀胱二次がんの予防
筑波大学臨床医学系 泌尿器科 赤座 英之

ミニレクチャー

(16:20~17:20)

- 司会 寺田 雅昭(国立がんセンター研究所)
- がん予防効果判定のバイオマーカー
国立がんセンター・研 がん予防研究部 西野 輔翼
 - がんの存在を疑うべき病態
国立がんセンター 阿部 薫

8月4日(金)

内視鏡下にみられる消化管がんの予防の面からみたバイオマーカー (9:40~11:52)

- 司会 田原 栄一(広島大学・医)
吉田 茂昭(国立がんセンター東病院)
- 食道不染帯
東海大学・医 外科 幕内 博康
 - 慢性萎縮性胃炎
国立がんセンター中央病院 内科 斉藤 大三
 - 腸上皮化生胃粘膜
大阪府立成人病センター 内科 竜田 正晴
 - 大腸ポリープと aberrant crypt foci
国立がんセンター中央病院 内科 横田 敏弘
 - 表面型大腸病変——日英の大腸内視鏡スクリーニング成績から——
国立がんセンター東病院 内科 藤井 隆広
 - 遺伝子解析からみた消化管の前がん病変
広島大学・医 病理 横崎 宏
(終了後世話人会を予定しております)

賛助会員への参加お礼

日本がん予防研究会の賛助会員参加を心からお礼申し上げます。これまでに参加、あるいは参加を申し込まれた企業は下記の通りですが、頂戴しました賛助会費は、効率の高い運営費に使わせていただきます。

アミノアップ化学	日本シャクリ	一
エーザイ	日本水産	産
協和発酵工業	日本たばこ	産
昌三化学工業	日萬本有	製
天鵬薬品工業	堀井薬品	工
ツムラ	明治生命	厚
日本ケロッグ	持田製薬	事
	森下	業
	ヤクルト	団
		体

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

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

