

NEWS LETTER

Japanese Society For Cancer Prevention

No.44

2005 JUNE.

日本がん予防研究会

CONTENTS

- 01 機能性食品因子 (Functional Food Factors) によるがん予防への期待 (大澤 俊彦)
- 03 疫学からみたがん予防—食品成分・食習慣改善によるがん予防の可能性— (津金昌一郎)
- 03 Evidence based のがん予防を求めて—その1 (小林 博)
- 05 食品成分によるがん予防研究が目指すもの (金沢 和樹)
- 06 COX-2、COX-1、その他 COX 経路関連遺伝子の発がんへの関与機構—*in vivo* 発がん研究を中心とした最近の知見— (傳田阿由美)
- 08 「がん予防食品開発の新展開」がん抑制におけるアポトーシスの意義と新しい機能食品としてのパパイアについて (中村 宣督)
- 09 酸化ストレス発がん研究の新たな視点 (豊國 伸哉)
- 10 ISCaP Symposium in Kyoto を終えて (西野 輔翼)
- 11 国際がん予防学会 ISCaP in Kyoto (小林 博)
- 12 第12回日本がん予防研究会開催案内

機能性食品因子 (Functional Food Factors) によるがん予防への期待



大澤 俊彦

名古屋大学大学院生命農学研究科

われわれが摂取した「フードファクター」がどのような機構で「がん予防」に効果を示しているのか、本特集では、最近のさまざまな基盤的な研究アプローチが紹介されている。特に、疫学的な背景が重要視されており、また、がん予防メカニズムに関する研究も、遺伝子レベルの研究アプローチを中心に大きな進展を見せている。「がんの発症メカニズム」にいくつかの過程があることは知られており、「フードファクター」の持つ「がん抑制」の作用もいくつかのタイプがある。

ヒトの一生の間で、がんをはじめ、動脈硬化、糖尿病の合併症など「生活習慣病」と呼ばれている疾病になる高い可能性を誰もが持っているといっても過言ではない。わたしたちを、まだ健康人という範囲、いわゆる「未病」段階に以下に長くとどめることができるか、が重要な課題であろう。そのためには、できるだけ初期の段階で酸化ストレスに特異的な「バイオマーカー」(生体指標)を用いて、将来疾病に至るリスクを低減するための簡便に診断できないものかと、考えるようになった。

最近の目覚ましいバイオテクノロジー研究の発展を背景に、特に注目を集めているのは、「DNA マイクロアレイ」に関する研究であり、今では、一挙に数万の遺伝子発現や多型を解析できるようになっている。「がん」をはじめ「生活習慣病」とよばれる「疾病」は典型的な多因子疾患であるので、いずれは、個人ごとに病気になりやすさが予測でき、各個人に応じた予防食のメニューができるのではないかと大きく期待されている。実際に、最近の厚生労働省の発表では、30万人についてゲノム解析を行い、テイラーメイドの医療に役立てようとする国家的なプロジェクトがスタートしている。しかし、世界的な研究の方向は急展開しており、「ポストゲノム」研究に大きな注目が集められ、今では、「ゲノム解析」から「プロテオーム解析」、すなわち、遺伝子発現後のタンパク質マイクロアレイの開発、特に、抗体マイクロアレイの開発研究に大きな注目が集められている。一般的に「プロテオーム解析」は、mRNA を介したタンパク合成の段階で生じた莫大な数にのぼるタンパク質の網羅的な解析を目的としたもので、世界的に見てもよ

うやくスタートについたばかりであるというのが実情である。一方、われわれが注目したのは、「ポストトランスレーション」の段階でライフスタイルや食生活により生じた酸化傷害の程度を、血液や尿、唾液などを対象に「酸化ストレスバイオマーカー」をもちいて非侵襲的に測定しようというものである。

われわれは、「非栄養素」を中心とする「機能性食品成分」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、「フードファクター」が、多種多様な機能性、特に、がんをはじめとして、糖尿病、動脈硬化など「生活習慣病」とよばれる疾病の予防効果を示し

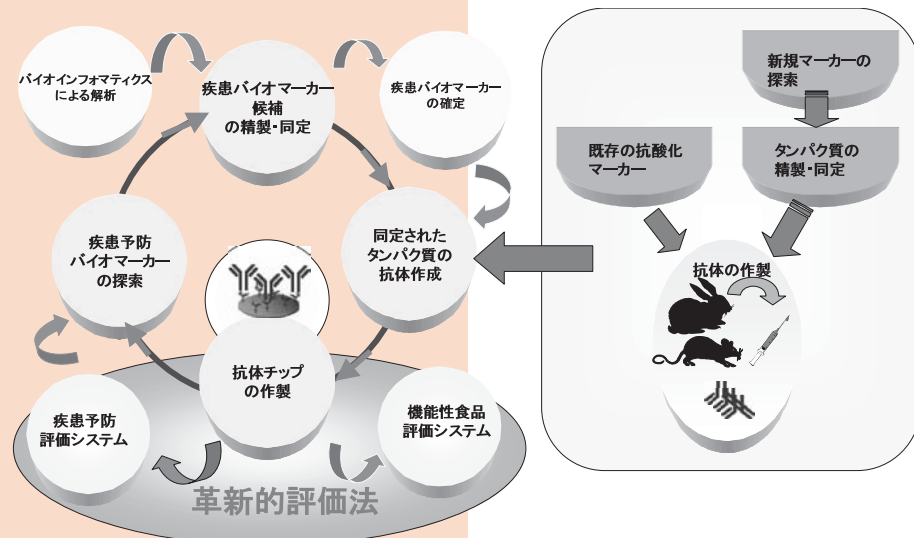


図-1 未病診断と機能性評価法の開発

るのか、科学的に証明する必要があるのか、科学的に証明する必要が最も重要であろう。そのような立場から、最も要望されているのが「バイ

オマーカー (生体指標)」であり、生体調節機能を科学的に評価しうる評価法を確立することである。

私たちの研究グループは、「がん予防」をエンドポイントの「バイオマーカー」として捉え、有効な「未病診断法」を開発し、できるだけ初期の段階で「酸化ストレス」に特異的な「バイオマーカー」(生体指標)を用いて、簡便に診断できないものかと、考えるようになった。簡単に入手しうるダ液や血液、尿などの素材に、簡便かつ定量的に「酸化ストレス」を測定することで、まだ未病の段階なのか、それとも既に病気の段階なのかを診断し、個人個人に適した食生活を指導することができないものか、というわけである。われわれの日常生活に必要な酸素も、過剰発現することにより直接、タンパク質やDNA、リン脂質を攻撃し、酸化的に修飾された「酸化修飾物」が生成する。さらに「活性酸素・フリーラジカル」は、細胞膜や脳組織を構成する脂質(多価不飽和脂肪酸と呼ばれる酸化されやすい脂肪酸が中心である)を攻撃し、反応性の高い「脂質過氧化物」が生成する。これらもタンパク質やDNA、リン脂質と反応して「付加体」が作られる。私たちは、このような付加体をウサギやマウスに抗原として注射することで、酸化ストレスに特異的な30種類以上の「抗体」を得ることができた。現在、私たちは世界で最も多くの種類の抗体を自由に

表-1 酸化傷害バイオマーカーのリスト

マーカー名	製造元
DNA酸化傷害バイオマーカー 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG) tymidine glycol oxo-heptedG ¹⁾ N4, 5diCldC ²⁾	日本老化解御研究所 日本老化解御研究所 (株)日本油脂 名古屋大学
脂質過酸化バイオマーカー N ^ε -hexanoyl-lysine(HEL) N ^ε -azeloyl-lysine(AZL) ³⁾ 4-hydroxy-2-nonenal(4-HNE) 4-hydroxy-2-hexenal(4-HHE) acrolein(ACR) crotonaldehyde(CRA) 7-ketocholesterol(7-KC) ⁴⁾	日本老化解御研究所 日本老化解御研究所 日本老化解御研究所 (株)日本油脂 (株)日本油脂 (株)日本油脂 (株)日本油脂
活性酸素傷害バイオマーカー dityrosine(DT) ⁵⁾ bromotyrosine(BT) ⁶⁾	日本老化解御研究所 日本老化解御研究所

8-OhdG、4-HNE及びACRに特異的なモノクローナル抗体を利用したELISAキットが市販されている。また、抗oxo-heptedG、抗N4, 5diCldC、抗N^ε-azeloyllysine(AZL)、抗dityrosine(DT)及び抗bromotyrosine(BT)抗体は未発売である。

(1)Kawai, Y. et al: Carcinogenesis, 23(3), 485-489 (2002). (2)Kawai, Y et al.: J. Biol. Chem., 279: 51241-51249 (2004). (3)Kawai, Y. et al., BBRC, 313, 271 (2004). (4)Kawai, Y et al: J. Biol. Chem. 278: 21040-21049 (2003). (5)Kato, Y. et al: BBRC.: 274, 389-393 (2000). (6)Kato et al., Free Rad. Biol. Med., 38, 24-31 (2005)

作ることができる研究グループであると自負している（表-1）。酸化ストレスは、喫煙や飲酒、過度の運動や紫外線、さらにさまざまな精神的なストレスでも生じることが明らかにされ、その蓄積が生活習慣病の原因である、と考えられている。私たちは、尿が一滴あればどのくらい遺伝子に酸化ストレスが起きているかを測定する「バイオマーカー」の開発を吉川敏一京都府立医大教授らとの共同開発を進めている。今、全力で研究しているのが「抗体チップ」、すなわち、これらの酸化傷害の程度を測定できる抗体を数センチ四方の一枚のチップにのせることで、一滴の血液やダ液、尿から酸化ストレスの進み具合を測定しようというプロ

ジェクトであり、酸化ストレスに特異的な「バイオマーカー」の開発と応用のための「コンソーシアム」が設立され、2003年4月より活動が開始されている。数年のうちに、このチップを健康診断に用いてどの程度の健康状態であるか、また、どのような食生活をすべきか、いわゆる「テイラーメイドの食指導」が可能になるものと期待している（図-1）。

現在、科学的な根拠（Evidence-based）に基づいた「がん予防食品」の開発には、研究分野の垣根を取り払って若い研究者が中心となって早急に産官学連携の体制を確立し、日本のリードによる新たな「がん予防食品」開発の世界戦略を発足されることを期待したい。

り、その普及において確固たる科学的基盤を与える。特に、化学予防に対しては、害や副作用の可能性があるために、総死亡率への影響などを含め、事前の検証は必須である。統計的に意味のある結果を得るためには、数千から数万人を対象とした大規模試験を組む必要がある。しかしながら、そのような研究を遂行する社会的基盤は、現在の日本にはない。欧米人や中国人を対象とした臨床試験の結果が、日本人にそのまま当てはまるとは限らない。特に、化学物質を補給するような予防法や公衆衛生的インパクトの大きい疾病に対する予防法については、日本人を対象とした研究によって検証されるべきである。

しかしながら、現実的・倫理的な問題などにより、無作為化比較試験により有効性が評価され得る予防法は極めて限られている。そのような場合には、メカニズムや動物実験に裏打ちされた、コホート研究などの複数の信頼出来る観察型疫学研究からの知見に基づいた予防法を導入する必要がある。特に、投与や摂取してもらう量について、対象者の栄養状態や遺伝的背景などを参考にして判断する際には、疫学研究からの観察やバイオマーカーなどを用いた臨床試験からの情報が重要である。そして、その予防効果を罹患率の推移などにより前向きに評価してゆくことが必須である。がん予防研究の目的は、がん罹患率を低下させることにより、質の高い生活（QOL）を保ち、余命を伸ばすことにあると考える。

疫学からみたがん予防 —食品成分・食習慣改善によるがん予防の可能性—



津金昌一郎

国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部

がんの発生に食習慣が密接にかかわっていることを間接的に示す知見として、がんの発生率についての1) 地域・民族による差異、2) 時代的变化、3) 移民における変化などをあげることが出来る。これらの知見の一部は、食習慣の差異や変化によりもたらされているものと考えることができ、その制御によるがんの予防可能性を示唆する。

科学的証拠に基づいた医療（EBM）と同様に、がん予防においても、人を対象とした疫学研究で得られたエビデンスに基づいて生活指導や栄養処方などが実践される事が望まれる。特に、生活習慣という個人や民族の持つ固有の文化に対して、保健医療従事者が、指導や栄養処方という名のもとに介入を行う以上は、それを実行する事により、がんになる確率が低くなるという確かな見返りが求められる。し

かしながら、喫煙と肺がんのように関連が圧倒的に強いものでない限りは、その予防法を医療や公衆衛生施策として一般に広める前に、無作為化比較試験により、その有効性を証明する事は、最も信頼性の高いエビデンスとな

Evidence based の がん予防を求めて —その1—

小林 博
(財)札幌がんセミナー

「食」はがん予防の要であるが、実際的な行動計画となると曖昧なこ



とが多い。やはり Evidence based のがん予防を求めたいところである。今回近く刊行される大澤俊彦編「がん予防食品開発の新展開」(シーエムシー出版)の凡そ30名の執筆者の方々に以下のような質問を試みた。大沢教授のご了解をいただき、その結果を2回に分けて紹介する。なお、回答率は100パーセントに近く、回答・コメントは手を加えることなく匿名でそのままの形で掲載することにした。ご参考になれば幸いである。

問1. 先生のご専門の成分、素材(植物・動物を含む)はヒトのがん予防にどのくらいの効果を期待していますか? 相当期待できそうですか?

解答

- ・個人差はあるとしても基本的には人間に有効と思います。
- ・期待できる。これからそれを証明することが一番の課題と思っています。
- ・植物性食品のみ大きく期待しています。
- ・かなり期待できると思うが、食自体の方が重要だと思う。
- ・特定のリスクグループには期待できるのではないかと考えています(野菜不足、解毒酵素の変異をもつ人、喫煙者etc)。
- ・イソチオシアネート、硫黄化合物はアブラナ科やネギ属の野菜なので、日常の野菜そのものだと思います。予防という名の尺度でどうかは正直、半信半疑です。積極的な予防ではなく、食べないと発がんのリスクが高くなると考えてます。
- ・期待できるとしています。(その実証のために頑張っております。)
- ・クロロゲン酸、フェルラ酸などのポリフェノール類がヒトの消化器がんの発生予防にある程度効果ありと考えます。
- ・がんの発症をスローダウンさせ、先のばしにする効果、いわゆる「天寿がん」へは期待できると思います。ただ、これらは「非栄養素」成分ですので評価は十分気をつける必要があります。
- ・大豆イソフラボンの中で、現在最も効果が期待できそうなものは、主要イソフラボンのDaidzeinの生体内代謝産物である Equol という物質であり、天然の Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) である可能性に期待を持っております。この Equol の骨粗鬆症予防効果について研究を行っておりますが、がん予防に関しても、研究が進んでいるようです。例えば、Equol は in vitro の系で ER との親和性が高く、estrogen 様作用が強いということもありますが、オーストラリアの Case-Control Study による Equol の尿中排泄量が高い女性の乳がん発症率が低いこと、男性では同様に前立腺がんの発症率が低くなるというヒト試験の結果も発表されております。尿中もしくは糞中排泄量が高いということは、即ち、体内で Daidzein から Equol を多く産生できるということであり、その産生能は各個人の腸内細菌叢に依存するところが大きいということも興味深いところです。私共では現在、equol 産生能を上げることができると可能性のある食品成分に着目して研究を行っており、動物実験の段階では、好結果を得ておりますが、ヒトでの効果については未確認であり、今後検討を要するものと考えております。(文献省略)
- ・ビタミン A と D 由来の合成ビタミンにはそうとう有望なものがありそうです。
- ・フラボノイドは抗酸化性が強く、炎症性の疾患に効果を発揮すると考えています。茶カテキンや大豆イソフラボンなどはがん予防に関してヒトでの効果も検討されておりますが、フラボノイドの種類によって期待できる効果は異なると思えます。また、ヒトにより代謝能が異なっていたり、遺伝的な背景が異なることからすべてのヒトに同じような効果を示すとは思いません。他のビタミンなどとの複合効果や生体内に吸収されたあとの代謝物が効果を示す可能性もあり、さらなる研究が必要と思っております。また、ヒトの生体内濃度を考慮した試験法を考案していく必要性を感じております。
- ・相当期待しています。
- ・「どれくらいの効果」とお尋ねの場合、率直なところ、具体的なお答えを申し上げることは困難だと感じております。東南アジア産の野菜や柑橘類から、数種の候補成分を見出しております。また、実験動物におけます発がん抑制作用やそのメカニズムについていくつかの論文で報告しておりますが、実験データを積み重ねれば積み重ねるほどに、新たな問題点(例えば、潜在的な副作用や作用機構の複雑さ・不明確さ、吸収効率が悪い場合などです)が浮上してくるのが現状です。もちろん、自分が初めて見出した候補成分は愛着もありますし、この成分を何とか世に役立てたい、という気持ちは十分にあるのですが、なかなか全ての面で満足行くような物質には出会っていないのが現状です。そういった、ある種の潔癖主義に寄り添うことで、かえって本質から遠ざかってしまうのでは、ともときおり自問致しますが、治療でなく「予防」という性質を考えると二の足を踏んでしまいます(実際に介入試験への距離が遠いということもあります)。
- ・相当期待できる、という前提で多数の臨床試験を進めています(於米国)。
- ・かなり
- ・期待はしていますが、個別のガンごとにその効果は大きく異なると思っております。
- ・疫学等の調査結果が少ないため何とも言えない。動物試験では一定の効果はあるが。
- ・当方が開発試験しております素材はがん予防等に効果があると考えており、その評価から相当の効果を期待し、現在、詳細なデータ解析を進めております。
- ・国立がんセンターの Dr.津金 et. al の論文の程度は十分期待されると思えます。S. Tsugane et. al Nutrition of Cancer 46, 138 (2003)

・果実・果実成分は動物実験や症例対照研究では、がん予防にかなり有効との研究データが蓄積していたのですが、大規模コホート研究では、肺がんを除き、有効性が認められないという結果が相次いでいます。

我が国では欧米諸国に比し、極めて少量しか果物を摂取していません。もし、欧米なみに現在の2、3倍量摂取すれば、ビタミンC、葉酸、カロテノイド類などががん予防に有効とされている成分の血中濃度が現行の日本人の数倍となり、僅かながらもがん予防に貢献するであろうと考えています。

・細胞や動物レベルでの実験結果が個体レベルやヒトへ直ちに外挿できるとは考えておりません。しかし、ヒトでの疫学調査等の動機付けや糸口にはなると考えております。なお、動物での効果が、ヒトでは現われないことはあるとしても逆になることは考えにくいとは

思っています。効果の期待度は、やはりヒトでの（疫学）研究の結果に依存すると思います。

- ・ヨーグルト関連の内外の学術論文、人に対する実験結果には affirmative なものが増えており、期待感は強いのが一般的な見方です。しかし IDF では必要以上の期待感を消費者に与えることには消極的です。IDF：International Dairy Federation（国際酪農連盟）WHO／FAOとの関係をもつ国際機関
- ・成分分析を専門としているため直接的にがん予防を意識して研究を進めているわけではない。自分が分析した成分に効果があれば、それに越したことはないが。
- ・期待はしています。なかなか研究が進んでいない。
- ・分りません。統計上「目にみえる」効果を目指すべきと思います。
- ・期待できる。

問2、3の解答は次号に続く

節、血管新生抑制、トポイソメラーゼ阻害、標的遺伝子の調節などが精力的に研究されている。しかし、このような効果を示す物質は、いずれも細胞の機能をダイナミックに変化させる。正常細胞の機能にも作用する。これは予防ではなく医療分野の仕事と思える。がん細胞は激しく細胞分裂を繰り返しているため、正常細胞に比べて、様々な物質を細胞内に激しく取り込む。したがって、作用物質が体内に存在した場合、そのほとんどががん細胞に取り込まれると予測される。しかし、一部は正常細胞にも取り込まれる。遺伝子発現調節物質の研究は、副作用も含めて、さらなる慎重な研究が必要と思える。

ところで、がん細胞に作用する物質の多くは生体にとって異物である。異物は解毒抱合されて体外に排泄されるが、動物試験でも有効ながん抑制効果を示す異物は、この解毒を受けにくいことを意味している。一方、日常食品の非栄養素は速やかに抱合排泄され、体内半減期は2～9時間である。他の食品成分の半減期が日単位であることと比べると極めて短い。つまり、非栄養成分は体内に蓄積することはなく、副作用を示しにくい。そこで日常食品成分の抱合系をデザインして体内寿命をわずかに長くすれば、がん予防は可能と思える。例えば、一部の成分が抱合系を逃れるようにするために、類似の成分を組合せて用い抱合系を拮抗させる。ところがこれは日常食品そのものである。がん予防研究は単一の成分で行われることが多い。単一でなければ科学論文にならないからである。複雑な組成の食品そのものの研究は、科学的研究にはなりにくいだろうか？

日本がん予防研究会 総会出席のお願い

第12回日本がん予防研究会2日目(7月15日(金)13:30～、ばるるプラザ岐阜内)に開催されます日本がん予防研究会総会では、世話人会で了承された平成16年度事業報告・決算報告、平成17年度予算案、平成18年度暫定予算案を会員の皆さんにお諮りいただきます。日本がん予防研究会会員の皆様は是非ご出席いただきますようお願い申し上げます。

食品成分による がん予防研究が目指すもの



金沢 和樹
神戸大学

がん予防研究は、初期は、主に発がん物質・因子の発がん性を抑える食品成分を見出すことであった。正常細胞の遺伝子に多重の突然変異を誘発する発がん開始段階を抑える、および変異細胞が形質転換を経てがん細胞となる促進段階を抑える成分である。そして、紫外線・放射線防御、発がん物質を消化管内で除去、間接発がん物質の抑制、遺伝子の酸化損傷抑制、薬物代謝系第2相酵素の誘導、ステロイドホルモンの作用調節などの効果を示す成分が見出されている。これが本来のがん予防の研究と思える。しかし、このよう

な研究は評価を得にくい。正常細胞ががん細胞となる前にそれを抑える効果なので、がんになったか否かが不明である。禁煙がもっとも有効ながん予防法の一つだが、科学的には評価されにくいと同じである。

そこで、近年の分子生化学的研究の進展に伴って、研究者の興味も社会の要求もより治療に近い側にシフトした。がん化してしまった細胞が、がん組織に発展するのを抑える物質の研究であり、G₀/G₁期停止誘導、G₂/M期停止誘導、MAPキナーゼ阻害、アポトーシス誘導、メタロプロテアーゼ阻害、サイトカイン分泌調

COX-2、COX-1、その他
COX経路関連遺伝子の発がんへの関与機構
—in vivo発がん研究を中心とした最近の知見—



傳田阿由美
奈良県立医科大学・分子病理

1. はじめに

“癌”は種々の癌遺伝子・癌抑制遺伝子の異常が多段階的に蓄積して起こる疾患であるが、遺伝子異常に伴って誘発される「制御を逸脱した異常シグナル・ネットワーク」が癌形質の発現に関与する事が示されつつある。更にそのネットワークの一端にcyclooxygenase (COX) -2を含むCOX経路があり、阻害剤・拮抗剤によるCOX経路の遮断が「異常ネットワーク」の遮断、更には癌形質発現の抑制をもたらす可能性が示されつつある。「異常ネットワーク」内にあるkey遺伝子の発現抑制・発現促進・活性阻害などによる「異常ネットワーク」の遮断は「がんの化学予防戦略」の一つであろう。本稿ではin vivo発がん研究を中心にCOX-2を巡る最近の知見の要点のみをまとめた。

2. COX-2、COX-1とその関連経路

COXとその関連経路を図1に要約した。COXはprostaglandin (PG) H synthaseの略称で、アラキドン酸代謝経路の一つCOX経路の律速酵素である。多くの組織で構成的に発現するCOX-1と炎症・細胞増殖等に伴って種々のサイトカイン・増殖因子等により発現誘導されるCOX-2の二つのisozymeがある。膜リン脂質からphospholipase (PL) A₂などにより切り出された遊離アラキドン酸はCOX経路に入るとCOXにより代謝されてPGH₂となる。PGH₂は臓器・組織・病態依存性に存在するPGE synthase (PGES) など種々のプロスタノイド合成酵素によりPGE₂、PGF_{2α}、PGD₂、PGL₂、thromboxane (TX) A₂等のプロスタノイドとなり、各々の受容体EP (subtype EP1～EP4の4種)、FP、DP、IP TPへの結合を介して様々な生理・病態機能に関与する。PL A₂に

は細胞質c PL A₂、分泌型s PL A₂などがあり、PGESには構成的発現の細胞質cPGESと細胞刺激による誘導的発現のmicrosomal mPGESがある。

3. 種々のヒト臓器癌組織でのCOX-2の発現

ヒトの種々の臓器癌組織「大腸癌・乳癌・頭頸部癌・肺癌・食道癌・胃癌・膵管癌・肝細胞癌・胆管癌・甲状腺癌・前立腺癌・子宮癌・子宮頸部癌・膀胱癌・皮膚癌・メラノーマなど」にて癌細胞および間質細胞（線維芽細胞・マクロファージ・血管内皮など）にCOX-2が高発現し、PGE₂を主体とするプロスタノイド含量が増大する事が示されている。

4. 大腸発がんへのCOX-2、COX-1、その他COX経路関連遺伝子の関与機構

実験的大腸発がん研究は、家族性大腸腺腫症 (FAP) の原因遺伝子であり一般の散発性大腸癌でも高率に変異が認められるAPC (adenomatous polyposis coli) 遺伝子のノックアウトマウス数系 (Minマウスを含む) とazoxymethane (AOM) 誘発の各マウス小腸・大腸発がんモデルを用いて行われ、以下の事実が示されている。COX-2、COX-1いずれの遺伝子のノックアウトまたは選択的阻害剤投与も小腸・大腸ポリープまたは腫瘍の数・サイズを減少せしめ、各阻害

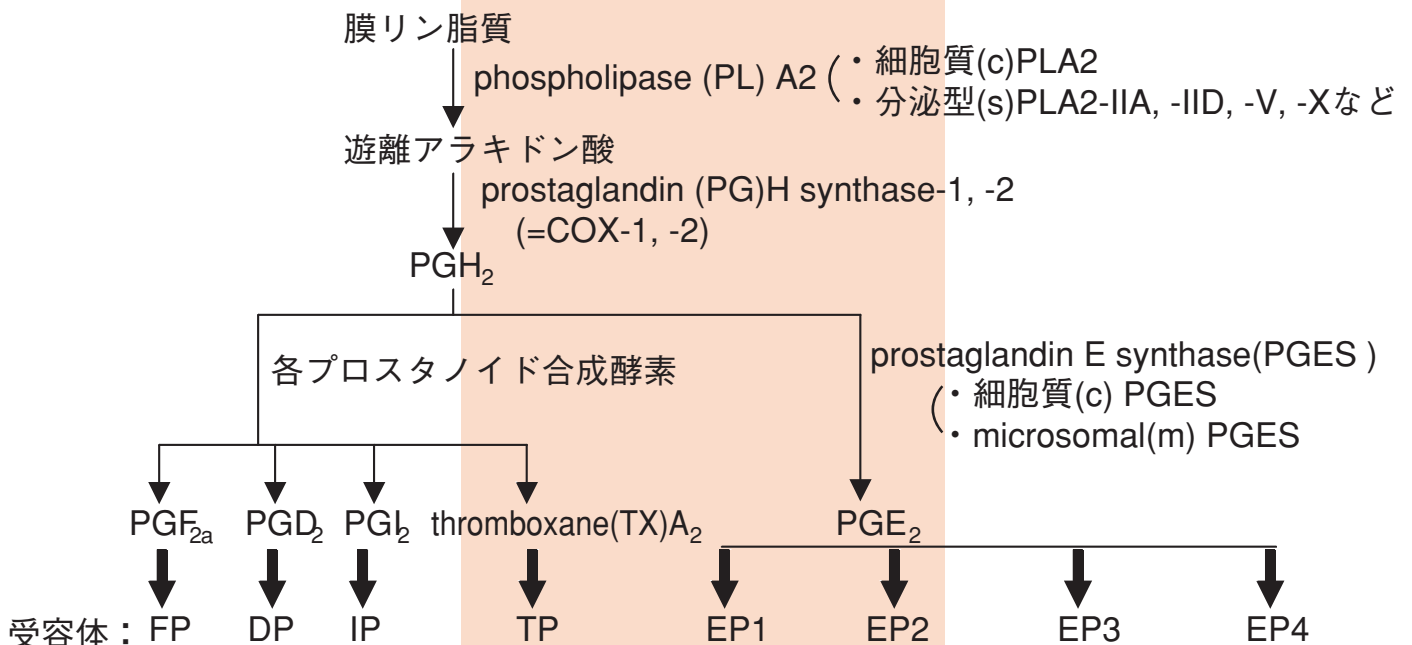


図1. COXとその関連経路

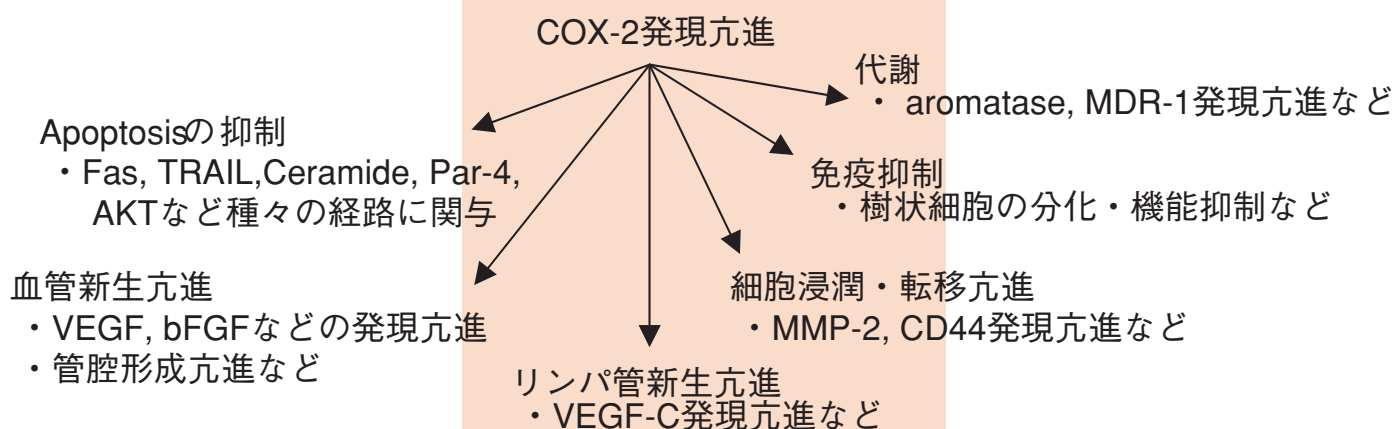


図2. COX-2の発がんへの関与機構

剤の併用投与は相加的抑制効果を示す。また両遺伝子が腫瘍内PGE₂レベルの増大に関与している。APC^{Δ716}マウスでは、COX-2、COX-1が共に主としてポリープ内の間質細胞（特に線維芽細胞）に発現し、特にCOX-2は径1mm以上で発現する事より、径1mm以下ではCOX-1由来のPGE₂が関与し、1mm以上の増大にはmPGESとCOX-2の協調的発現亢進によるPGE₂産生亢進（boosting）が必要である、即ちCOX-1は発がんの早期に、COX-2は発がん後期の腫瘍の増大に関与するとの推測がなされている。COXの下流で関与するプロスタノイド受容体の探索では、各受容体遺伝子ノックアウトおよび受容体拮抗剤投与によりPGE₂受容体EP1～EP4の関与が示唆されている。APC^{Δ716}マウスではEP2が、Min、APC^{Δ1309}、AOM誘発モデルではEP1、EP4がいずれも発がん促進的シグナルに関与し、遺伝子ノックアウトまたは拮抗剤投与により小腸・大腸ポリープ・腫瘍発生が抑制される。またAOM誘発モデルではEP3が発がん抑制的シグナルに関与し、EP3拮抗剤は大腸発がんを促進する。発がん系によりmajorに関与するsubtypeが異なる可能性は今後の課題である。APC^{Δ716}マウスでのEP2遺伝子ノックアウトの研究から、COX-2>>EP2>>血管新生のループが示唆されている。即ちEP2ノックアウトは小腸・大腸ポリープの数とサイズを減少せしめるが、ポリープ内のCOX-2、VEGF（vascular endothelial growth factor）、angiopoietin-2、

laminin α2の発現を80～90%抑制し、径1mm以上での微小血管密度の増大を抑制する。COX-2発現にはEP2を介するpositive feedback（COX-2→PGE₂→EP2→COX-2）があり、またEP2からのシグナルは血管新生因子の発現に関与する事が示唆される。COXの上流で関与するPLA₂は小腸と大腸で異なる可能性が示唆されている。即ち、cPLA₂遺伝子ノックアウトは小腸ポリープの発生およびs PLA₂（Group X）発現を抑制するが、大腸ではいずれも抑制しない。cPLA₂とs PLA₂（Group X）は、正常小腸粘膜で軽度発現し、ポリープ内で高発現するのに対し、正常大腸粘膜で高発現している。

5. COX-2、COX-1 遺伝子ノックアウトによる分化障害を介するマウス皮膚発がんの抑制

7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) の一回塗布と12-O-tetradecanoylphorbol 12, 13-acetate (TPA) の頻回塗布によるマウス皮膚乳頭腫の発生頻度・個数・サイズが、COX-2、COX-1いずれの遺伝子のノックアウトによっても減少する。いずれも乳頭腫内でのapoptosisの亢進はなく、本来基底層上層で発現すべき早期分化形質のkeratin 1、keratin 10の発現が、既に基底層で15～10倍に亢進しており、早熟分化を介する発がん抑制が示唆されている。COX-2、COX-1が表皮の分化に関与し、いずれの遺伝子のノックアウトも分化を障害する事が示唆される。

6. COX-2、COX-1 遺伝子導入によ

る造腫瘍性

COX-2 遺伝子導入マウスでは、多経産雌マウスの85%に乳癌が発生、DMBAの一回塗布のみで60%に皮膚腫瘍が発生する。またCOX-2とmPGES遺伝子を導入した細胞、またはCOX-1遺伝子導入血管内皮細胞は、いずれも皮下移植により皮下腫瘍を造る。

7. 種々の実験的臓器発がんへのCOX-2の関与

ラット・マウス・ハムスターを用いた種々の臓器発がんへのCOX-2の関与機構研究が、選択的COX-2阻害剤nimesulide、celecoxib、etodolac、NS-398、NF-tricyclicなどを用いて行われている。膀胱・乳腺・舌・肝細胞・膵管・胃・前立腺・胆管の腫瘍発生がCOX-2阻害剤により抑制され、特にN-methyl-N-nitrosourea投与後*Helicobacter pylori*感染によるマウス胃発がん、およびBarret食道発がんモデルの食道空腸吻合によるラット食道発がんの抑制も報告されている。また煙草のニトロサミンNNKによるマウス肺発がんは抑制されるが、他の肺発がん系での抑制効果は必ずしも明確ではない。一方、EP1拮抗剤はラット乳腺発癌を抑制する。大腸以外の臓器発がんへのCOX-2とCOX経路関連遺伝子の関与機構研究は緒についたばかりである。

8. おわりに

図2に要約するように、腫瘍細胞または腫瘍組織内の間質細胞に発現したCOX-2は、主にPGE₂（時に他のプロスタノイド）の産生を介して、

autocrine または paracrine 的に腫瘍細胞が持つ重要な形質である apoptosis の抑制・血管新生・リンパ管新生・細胞浸潤・転移の亢進・免疫抑制などのシグナル・ネットワークに関与し、がんの化学予防が期待される有用な標的遺伝子である事が示されつつある。今後の COX-2、COX-1 を含む COX 経路関連遺伝子の各臓器発がんでの関与機構研究は、より refine された「がんの化学予防剤」の開発に繋がる可能性がある。

「がん予防食品開発の新展開」 がん抑制におけるアポトーシスの意義と 新しい機能食品としてのパパイアについて



中村 宜督
岡山大学大学院自然科学研究科

「ライフスタイル、特に食生活の改善ががんの予防につながる」という考え方がこの世に登場して四半世紀が経とうとしている。その間に、がん抑制成分の積極的摂取による予防の観点からの β -カロテンの介入試験がほぼ失敗に終わり、多くの研究者に衝撃を与えたが、これを新たな出発点として、より慎重で、厳密な研究が求められるようになった。このように、食によるがん予防への期待は引き続き高まっており、当該研究領域の研究者による地道な研究が行われている。今回幸運にも、執筆の機会を戴いたので、拙稿では発がん抑制効果の最も重要な指標のひとつであるアポトーシスについて、生体内での役割、誘導機構、発がん過程における意義を説明し、さらに食品成分によるアポトーシス誘導とがん予防の可能性についてまとめた。

がん細胞のもつ、異常で無秩序な細胞増殖能は、増殖、分化の調節異常だけでなく、アポトーシス誘導制御の異常が関与することもこれまでに明らかとなっている。分裂・増殖した正常細胞は、分化して増殖能を失うか、アポ

参考文献

- 1) Gupta, RA and DuBois, RN., Nat. Rev. Cancer, 2001; 1: 11-21.
- 2) Oshima, M and Taketo, MM., Curr. Pharm. Des., 2002; 8: 1021-1034.
- 3) Watanabe, K., Kawamori, T., Nakatsugi, S., Wakabayashi, K., Biofactors. 2000; 12: 129-133.
- 4) 傳田阿由美、「がん予防食品開発の新展開—予防医学におけるバイオマーカーの評価システム—」(監：大澤俊彦) シーエムシー出版、東京、2005；88 - 105.

トーシスにより死滅して組織の恒常性が保たれるが、それに対してがん細胞は、増殖が有意となり、細胞数は増える運命にあるといえる。発がんを制御するためには、細胞周期のコントロールなどによって、がん細胞の増殖を抑制する方法も有効とされるが、最終的には、がん細胞に細胞死を誘導することが必要となってくる。Bcl-2をはじめとした多くのがん遺伝子・がん抑制遺伝子のアポトーシス誘導制御への関与が「がん化とアポトーシス」を直接結び付けるきっかけとなったが、がんにおけるアポトーシスの重要性は、分子標的の異なる抗がん剤をがん細胞に処理しても、同様の形態学的・生化学的变化を伴って細胞死に至ること、或いは逆説的に、固形がんにおける抗がん剤耐性では、アポトーシスシグナルが抑制されているという研究結果から再認識されてきている。

本稿では、細胞死の定義とその役割をアポトーシスとネクローシスとを比較しながら説明を施し、アポトーシスの基本的な分子機構を「誘導」、「決定」、「実行」各過程に整理して理解を

深めることを試みた。さらに、前がん病変における細胞死制御の重要性から、発がん過程におけるアポトーシスの意義について言及し、アポトーシスを誘導する食品成分の代表例を概説した。最後に、現在がん予防食品因子として最も期待されているイソチオシアネート類のアポトーシス誘導とその分子機構について、最近の我々の研究結果を紹介させていただいた。

第4編「新しい機能食品」の中でも詳しく述べているが、我々はパパイア果実より解毒酵素誘導物質として見出したベンジルイソチオシアネート (BITC) に注目して研究を行っている。最近、BITCの細胞周期特異的なアポトーシス誘導を観察し、がん細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導できる可能性を指摘しており、本稿ではその詳細について解説した。その一方で高用量ではネクローシスを起こし、用量のコントロールがイソチオシアネート類の有効性を左右することにも触れている。以上に加えて、新しい機能食品としてのパパイアについては、抗酸化食品としての潜在能力を、ビタミン、カロテノイド、イソチオシアネートの有用な供給源という点に焦点をあてて考察した。

このように、拙稿では限られた紙面の範囲で、教科書的な基本情報から最新の知見までを網羅しようと試みたが、未熟な点が多く、ご指導、ご批判を戴ければ幸甚である。なお、詳細な研究内容については原著論文や関連総説¹⁻⁴⁾を参照していただきたい。最後に、執筆の機会を与えて下さいました名古屋大学大学院生命農学研究科教授大澤俊彦先生に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) N. Miyoshi, et. al., Carcinogenesis, 25, 567 (2004)
- 2) Y. Nakamura, et. al., BioFactors, 21, 255-257 (2004).
- 3) N. Miyoshi, et. al., Cancer Res., 64, 2134 (2004)
- 4) 中村宜督, Environ. Mutagen Res., 26, 251 (2004)

酸化ストレス発がん研究の新たな視点

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

豊國 伸哉



がんは相変わらず現代日本人の死因の第1位であり、その効果的な予防方策の創出が強く望まれている。その一因と考えられる酸化ストレスとは「活性酸素・フリーラジカルによる負荷から、抗酸化酵素・抗酸化分子・修復酵素などによる防御・消去・修復作用を差し引いたもの」を意味する概念である¹⁾。酸化ストレスを来す病態は、放射線・紫外線曝露、鉄・銅など遷移金属の過剰による傷害、ウイルス感染症、炎症、抗がん剤投与、再灌流傷害など多岐に渡る。前記ほとんどの病態と発がんとの関連が疫学的に指摘されているのみならず^{2, 3)}、私たちは生きている限り大なり小なり酸化ストレスにさらされている。図1に酸化ストレスの発がん過程における意義をまとめ

てみた。

私たちは酸化ストレス発がんのモデルとして、鉄ニトリロ三酢酸 (Fe-NTA) 投与による腎発がんを研究してきた⁴⁾。ここではその話題を2つ提供したい。アネキシン2 (Anx2) はもともとがん遺伝子srcキナーゼの基質として報告された蛋白で、リン脂質と結合しCaイオンの制御を受けている。Anx2は、正常近位尿細管では発現を認めないが、酸化的傷害時に再生する尿細管に発現することが判明した。腫瘍においては高発現である。原発巣での発現量と肺転移の有無を検討したところ、原発巣でAnx2の発現が高い腫瘍で肺転移を起こしやすことがわかった。培養細胞での検討では、酸化ストレスで誘導され、その誘導は抗酸化

剤を前投与すると抑制されるのでレドックス制御を受けていることが判明した⁵⁾。Anx2は細胞膜表面においてt-plasminogen activatorやplasminogenの受容体でもある。肺転移過程においては、腎臓内の血管への浸潤、腫瘍細胞が血管内で生存すること、肺においてさらに血管外へ浸潤し、肺という異なる環境で増殖するといった数々の一連の過程が必要となる。Anx2が線溶系の亢進に関与していることは、腫瘍細胞が血管内で生存することに関与している可能性がある。

私たちのからだの細胞の内部は穏やかな還元状態にある。これはグルタチオン・チオレドキシン (Trx) を中心とするシステムにより維持されている。約6年前になるが、Trxと結合し、拮抗する蛋白として、Trx binding protein-2 (TBP-2、Vitamin D₃ up-regulated protein-1) がクローニングされた⁶⁾。TBP-2は、ラットでは腎臓で最も多い蛋白量を認めた。Fe-NTAを投与した急性期、反復投与後の慢性期のいずれにおいても有意な蛋白量の減少を認めた。さらに、ほぼすべての腫瘍において、TBP-2蛋白は消失した。次に、TBP-2の転写を解析すると、急性期や慢性期では転写はかえって増加し

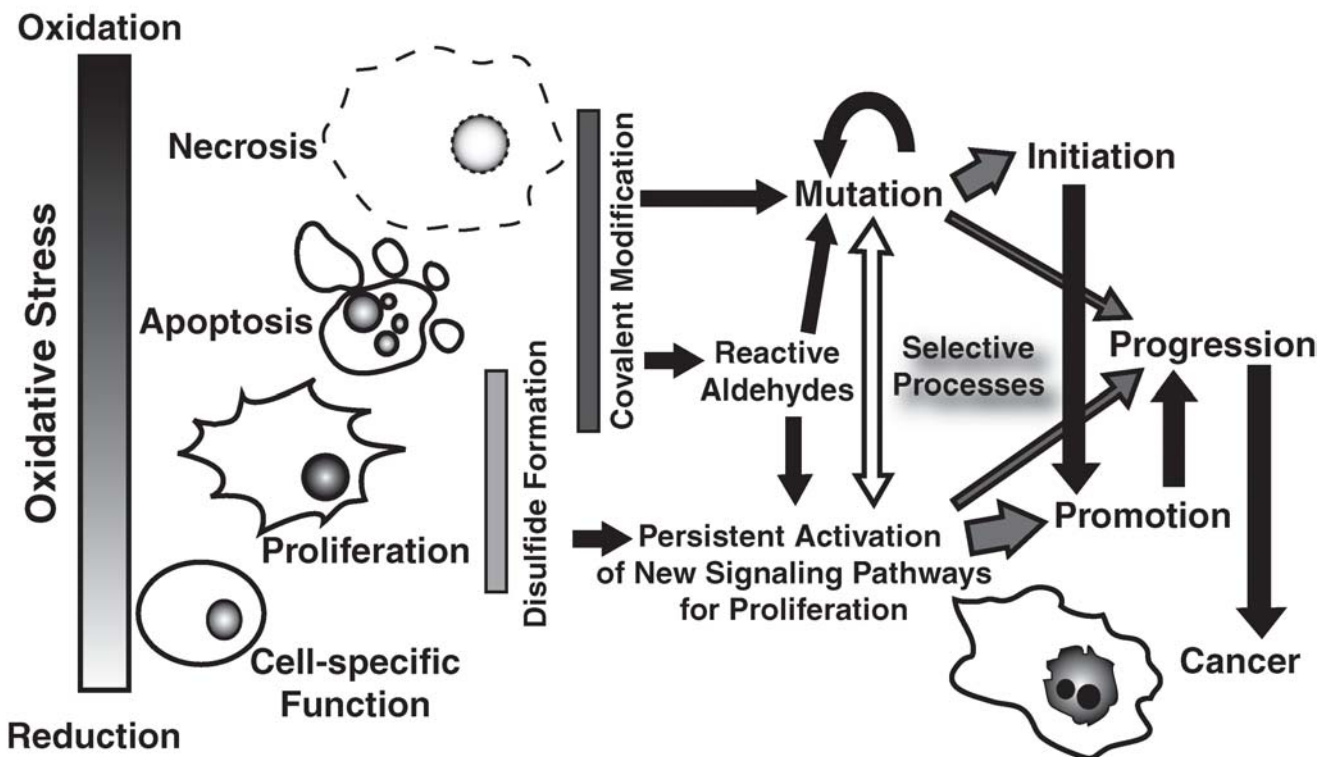


図1：発がん過程における酸化ストレスの意義

ていたが、腫瘍においては著明に減少していた。腫瘍について、プロモーター領域のメチル化を検討すると、検討した全サンプルでCpG island領域のメチル化を認めた。これは、TBP-2のプロモーター領域のメチル化により転写が顕著に低下していることを意味している。つぎに、TBP-2蛋白量と細胞増殖との関係をPCNAを免疫染色することにより検討した。すると、TBP-2蛋白量と細胞増殖とは、負の比例関係にあることが判明した⁷⁾。最近、高脂血症マウスを遺伝学的に解析すると、責任遺伝子はTBP-2のnull mutantであったことが見出された⁸⁾。これはTrx系が糖や脂質の代謝においても、重要な役割を果たしていることを意味している。ちなみに、TBP-2蛋白が消失することにより、Trxの活性が上がると、解糖系の酵素が誘導されることがわかっている。腫瘍は大きくなるに従い中心部が低酸素状態になり、エネルギー源としてより解糖系に依存するとされる。TBP-2が消失することが、腫瘍の増殖に有利に作用することで、TBP-2のプロモーター領域のメチル化が説明できるのかもしれない。今回紹介した2つの遺伝子は予防のマーカであるいは標的として有望である。

参考文献

- 1) Toyokuni S: Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 49: 91-102, 1999
- 2) Weitzman SA, Gordon LI: Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 76: 655-663, 1990
- 3) Hussain S, Hofseth L, Harris C: Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 3: 276-285, 2003
- 4) Nishiyama Y, Suwa H, Okamoto K et al: Low incidence of point mutations in H-, K- and N-ras oncogenes and p53 tumor suppressor gene in renal cell carcinoma and peritoneal mesothelioma of Wistar rats induced by ferric nitrilotriacetate. *Jpn J Cancer Res* 86: 1150-1158, 1995
- 5) Tanaka T, Akatsuka S, Ozeki M et al: Redox regulation of annexin 2 and its implications for oxidative stress-induced renal carcinogenesis and metastasis. *Oncogene* 23: 3980-3989, 2004
- 6) Nishiyama A, Matsui M, Iwata S et al: Identification of thioredoxin-binding protein-2/vitamin D₃ up-regulated protein 1 as a negative regulator of thioredoxin function and expression. *J Biol Chem* 274: 21645-21650, 1999
- 7) Dutta KK, Nishinaka Y, Masutani H et al: Thioredoxin-binding protein-2 is a target gene in oxidative stress-induced renal carcinogenesis. *Lab Invest*: 2005 (in press)
- 8) Bodnar J, Chatterjee A, Castellani L et al: Positional cloning of the combined hyperlipidemia gene Hyplip1. *Nat Genet* 30: 110-116, 2002

ISCaP Symposium in Kyoto を終えて



西野 輔翼
京都府立医科大学

ISCaP Symposium in Kyotoが平成17年5月20日(金)、21日(土)の2日間にわたって、京都府立医科大学図

書館ホール(写真)で開催された。本シンポジウムにおいて多くの方々からのご支援をいただいたことに対して、

なによりもまず感謝したい。

International Society of Cancer Prevention (ISCaP)は、もとはInternational Society of Cancer Chemoprevention (ISCaC)として設立されたが、昨年名称が変更されたところである。名称変更が続いて、会長もこれまでのDr. F.L. Meyskens (California)からDr. J. Cuzick (London)へと引き継がれ、これからの新しい発展が推進されていくものと期待されているところである。このような経緯の中で今回のシンポジウムが開催され、しかもアジアにおける最初のISCaP meetingであった点で、これまでの通常の年会とは異なったものであった。これを機会にISCaPの活動がアメリカおよびヨーロッパのみならず、アジアにおいても定着していくことが望まれる。

本シンポジウムのサブテーマはMolecular Targeting Cancer Chemopreventionであった。プログラムはOpening Lectures、Special Lectures、およびSymposium 1 & 2で構成され、それに加えて2つのJoint Symposiumが組み込まれた。これらの講演とともにポスター発表も行われた。

それぞれの発表内容についてはここでは触れないが、全体をとおして特徴的に受け取ることができた点について述べてみたい。

まず、発表された内容に極めて多彩な標的が含まれていたことを本シンポジウムの特徴としてあげることができる。これは、がんという疾患の複雑性からくる当然の結果ということができるであろう。また、実際のながん予防を考えるうえでも重要な点であり、いずれかの標的のみが異常になっているというケースは少なく、的を絞ることが大変困難な作業である場合が多いことから、研究対象が広がらざるを得ないことを示唆している。そして、これらの多面的な研究をとおして、複数の標的を対象とした組み合わせがん化学予防戦略を考えることの重要性が浮かび上がってくる。実際に、多くの発表においてこの点が指摘されたことから、現時点における重要な方向性として示唆されていると考えてよいであろう。組み合わせを最適化することによって、がん化学予防のために用いる



京都御所の東隣に位置する会場

化合物のそれぞれの用量を少なくすることが可能となる場合もあり、安全性を向上させるための一つの方法としても重要であることから、今後の研究の大きな流れになるのであろう。

次に、個別化されたがん予防（いわゆるテーラーメイドのがん予防）について取り上げた発表が多かった点にも注目すべきであろう。その背景にはいくつかのことがあるが、第一に技術的な進歩があげられる。すなわち、ヒトゲノム計画の急速な展開によって個々人の特性を解析することが可能な状況となっており、がん予防の研究分野においてもその活用が始まっている。また、ゲノミクスによらない方法でも、実用的なバイオマーカーの開発が急速に進んでおり、個別化されたデータを取得することが可能になっていると

いうこともある。また、各個人において効果を期待することができる予防方法のみに絞り込んで実践することが合理的であることは明らかであり、それを可能にするための研究が進むのは当然といえるであろう。

また、2つのJoint Symposiumにおいて、分野を絞り込んだ発表や、新しい視点からのがん化学予防研究の展開を考えるための異分野からの発表も加えた点も特徴の一つである。

ところで、ポスター発表の中で優れた内容のものをを選び、表彰するという試みを今回のシンポジウムではじめて行ったが、今後も継続して実施され定着することを期待している。いずれにしても、ISCaPの活動が今後大きく発展してほしいものである。

European Association for Cancer Prevention (EACP)がある。また近年はアメリカがん学会 (AACR) が Frontier in Cancer Prevention Researchとして毎年本格的ながん予防への取り組みを行っている。またアジアには Asia Pacific Organization Cancer Prevention (APOCP)がある。日本がん予防研究会もがんの予防に関わる研究会として発足し、既に12年の歴史をもつ。

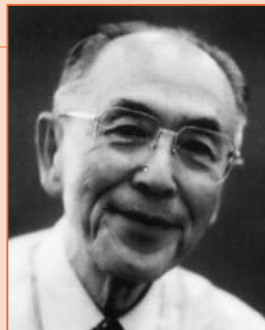
国際がん予防学会 (International Society of Cancer Prevention: ISCaP) の前身は国際がん化学予防学会 (International Society for Cancer Chemoprevention: 略称 ISCaC) である。会員数がなかなか伸びず日本からも約20~30名の参加があるのみである。改称することで会員増強を計れるからと期待したのが Dr. Frank Meyskens 前会長と Dr. Jack Cuzick 新会長である。

京都における国際がん予防学会 (世話人 西野輔翼 京都府立医大教授) で私は Cuzick 会長に「この学会の名が体を表さないようではいけないから化学予防以外の予防はどうするのか」と尋ねたところ、拒否はしないが改めて歓迎はしない、つまり従来どおりの化学予防主体でいきたいというのである。事実、今回の ISCaP に集まった参加者も化学予防以外の参加は極めて少なかった。

Publicationのない学会は評価の対象になりにくい。ASPOは一時期の刊行を断念し、AACR発行の Journal of Epidemiology, Biomarker and Prevention を機関誌とした。European Journal of Cancer Prevention も Journal を発刊し、また APOCP も APJCP として年に4回の発行が着実に続いている (この発行には Dr. Malcolm Moore の並々ならぬ熱意には脱帽である)。

日本がん予防研究会 JSCP にしても年に4回の News Letter を定期的に発行し、既に44号を数え全体的には相当のボリュームに達している。ところが国際がん化学予防学会は1996年の設立以来数回の News Letter を出しただけである。この点も Cuzick 会長もさもありなんとばかり、それで

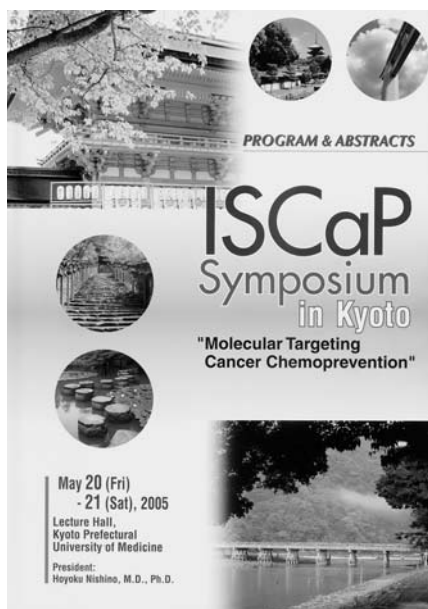
国際がん予防学会 ISCaP in Kyoto 今後どのような方向に行くのか?



小林 博
(財) 札幌がんセミナー

がんの予防に関わる学会は国際的に目白押しである。古くはアメリカ

がん予防学会 (American Society for Preventive Oncology: ASPO) とか



はAACR発行のJournal of Epidemiology, Biomarker and Preventionに
 お願いしようかということで前会長

のMeyskensさんも納得したようである。

ISCaCはISCaPに改称されても会議は1年おきの2月には恒常的にスイスのSt. Gallenで開催したいという。その本音はスキーを楽しみたいということのようである。中間年にはSt. Gallen以外のどこでやってもよいということであり、今回の京都開催もそのような意味付けをしているらしい。

何を言いたいのかといえ、本会がこれから真の国際がん予防学会(ISCaP)として名実ともに発展して欲しいと念願するのだが、下手するととの国際がん化学予防学会(ISCaC)に戻るかも知れないと心配になったのである。本会の計画と実施にご苦勞下さった西野輔翼教授(ISCaP副会長)に心からの謝意を表します。

〈編集後記〉

つい最近、「がん予防食品開発の新展開」—予防医学におけるバイオマーカー評価システム—という新刊書(シーエムシー出版)を監修する機会を得た。ご多忙のなかを多くの「日本がん予防研究会」の会員にご執筆いただき、科学的根拠(Evidence-based)に基づいた「がん予防食品」研究の最新の話題を提供していただいた。この本の監修の過程でつくづく感じたのは、現在まで「がんの化学予防」(Chemoprevention)は、研究のアプローチとしての市民権をえているものの「食生活」、なかでも、「食品成分(フードファクター)とがん予防」の研究に対する評価には、まだ多くの課題が残されているとの印象であった。

このような背景の中で、特に、「がん予防でのバイオマーカーを中心とする評価システム」開発の基盤的研究を紹介していただいた6人の研究者に、それぞれの立場からの「がん予防」に対する重要で示唆に富んだ考え方を紹介していただいた。私は、特に「バイオマーカー」研究の最近の動向を紹介し、また、世話人の京都府立医科大学西野輔翼教授と本研究会の小林博事務局長より国際がん予防学会(ISCaP in Kyoto)の開催報告が行われた。

今後一層の研究分野を超えた、できるだけ多くの若手の研究者が「食品とがん予防」の基礎的な研究の分野に興味をもっていただけることを切に望んでいる。

(大澤俊彦)

発行

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

会長

森 秀樹
 (岐阜大学大学院医学研究科腫瘍病理学 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

第12回日本がん予防研究会

第28回日本がん疫学研究会

開催概要

- 会期：平成17年(2005年)7月14日(木)、15日(金)
- 会場：ばるるプラザ岐阜(岐阜市橋本町1-10-11)
- 会長：第12回日本がん予防研究会会長 森 秀樹(岐阜大学大学院医学研究科)

■プログラム(予定)

7月14日(木)

- 10:00 - 12:00 日本がん疫学研究会シンポジウム(指定)
 「疫学研究と社会還元」
 日本がん疫学研究会総会
- 12:00 - 12:30 特別講演1 富永祐民先生(愛知県健康づくり事業団 センター長)
- 13:45 - 14:45 合同シンポジウム(指定)
 「がん予防はどこまで可能か? 臓器特異性について」
- 14:50 - 17:50 合同シンポジウム(指定)
 「がん予防はどこまで可能か? 臓器特異性について」
- 18:00 - 19:30 会員懇親会(ホテル330 グランテ岐阜)

7月15日(金)

- 9:15 - 10:45 一般演題(口演)
- 10:45 - 11:45 特別講演2 杉村 隆先生(国立がんセンター 名誉総長)
- 11:50 - 12:30 ポスター発表
- 13:30 - 14:00 日本がん予防研究会総会
- 14:10 - 14:50 ポスター発表
- 15:00 - 17:00 日本がん予防研究会シンポジウム
 「COX阻害剤によるがん予防の現状と展望」

■問い合わせ先

第12回日本がん予防研究会・第28回日本がん疫学研究会 事務局
 〒113-0034 東京都文京区湯島3-31-5 Yushima3315ビル3階 アクセスブレイン内
 電話: 03-3839-5032 FAX: 03-3839-5035
 E-mail: ganyobo05@accessbrain.co.jp

■参加登録要項

参加費: 会員 7,000円(懇親会費別途 5,000円)
 登録方法: 当日会場にて受付致します。(事前登録は行いません)