

NEWS LETTER

No.48

2006 June.

日本がん予防学会 Japanese Association for Cancer Prevention(JACP)

CONTENTS

- 01 発癌剤を使用しない Barrett 腺癌
発生動物モデル—ラット十二指
腸液逆流モデルの有用性
(向所 賢一)
- 02 タイ国東北部における胆管細胞
がんの疫学研究から (本荘 哲)
- 03 EBウイルス関連胃がんから検出
されるウイルスサブタイプの解析
(郡山 千早)
- 04 高脂血症と大腸がん
(武藤 倫弘)
- 04 大気及び表層土壌中の変異・がん
原物質 (渡辺 徹志)
- 05 ナノ粒子の生体影響 (森本 泰夫)
- 06 第13回日本がん予防学会 案内

発癌剤を使用しない Barrett 腺 癌発生動物モデル—ラット十 二指腸液逆流モデルの有用性



向所 賢一

滋賀医科大学 病理学講座



服部 隆則

滋賀医科大学 病理学講座

欧米では、胃・食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease; GERD) の罹患率の増加とともに Barrett 食道や、Barrett 食道に関連した食道腺癌 (Barrett 腺癌) が増加している。本邦でも、未だ Barrett 食道や食道腺癌の目立った増加は認められないものの生活習慣の欧米化により、今後これらの疾患が増加することが危惧されてきている。Barrett 食道の発生に関しては、近年、胃液だけでなく、十二指腸液の逆流が重要であるとの報告が多く見られるようになった (1)。このことを検証すべく、我々は、

ラットに対して、手術操作により食道内に胆汁を含む十二指腸液を逆流させる種々の逆流モデルを用いてきたが、現在では、図1のような2種類のモデルを主に用いている。いずれのモデルも発癌剤を使用せずとも、術後40-50週において、ほぼ100%の動物に Barrett 食道の発生を認め、約40%の動物に Barrett 腺癌を認める (2)。このような発癌過程において、胆汁酸や腸内細菌に関連したニトロソ化合物の関与が示唆されてきた。しかし、消化管内のニトロソ化合物は、その不安定性かつ微量であるがゆえに、直接

的に検出することは非常に困難である。そこで、我々は、ニトロソ化合物をトラップするという thiazolidine-4-carboxylic acid (以下 thioproline) に着目し、図 1a のモデルに対して thioproline の Barrett 腺癌の発生に及ぼす影響について検討した。その結果、上記 Barrett 腺癌の発生が完全に抑制され、Barrett 腺癌の発生には、ニトロソ化合物が関与していると結論されたのである (3,4)。また、国立がんセンター (がん予防基礎研究プロジェクト) との共同研究にて、戸塚・若林らは、我々の作成したラット腺胃への十二指腸液逆流モデル中の胃上皮細胞 DNA から胆汁酸抱合体由来の付加体の検出に成功しており、この物質の発癌への関与の研究が始まっている。十二指腸液逆流に関連したトピックとして、近年、Barrett 腺癌以外に上部食道や喉頭領域での扁平上皮癌の発生との関連が問題となっている。我々は、この十二指腸液逆流モデルを用いて、扁平上皮癌発生における十二指腸液逆流との関連についても研究を進

めている。ニトロソ化合物もしくは、その原因物質を除去することにより多くの消化器癌の予防ができると考えられる。

- 1) Miwa K, Sahara H, Hattori T *et al*: Reflux of duodenal or gastro-duodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Int J Cancer* **67**: 269-274 (1996)
- 2) Kumagai H, Mukaisho K, Hattori T *et al*: Cell kinetic study on histogenesis of Barrett's esophagus using

rat reflux model. *Scand J Gastroenterol* **38**: 687-692 (2003)

3) Kumagai H, Mukaisho K, Hattori T *et al*: Thioproline inhibits development of esophageal adenocarcinoma induced by gastroduodenal reflux in rats. *Carcinogenesis* **25**: 723-727 (2004)

4) 服部 隆則、向所 賢一、三輪 晃一ほか：バレット食道の発生機序—ラット十二指腸液逆流モデルからの知見—。日本臨床 **63**：1341-1349 (2005)

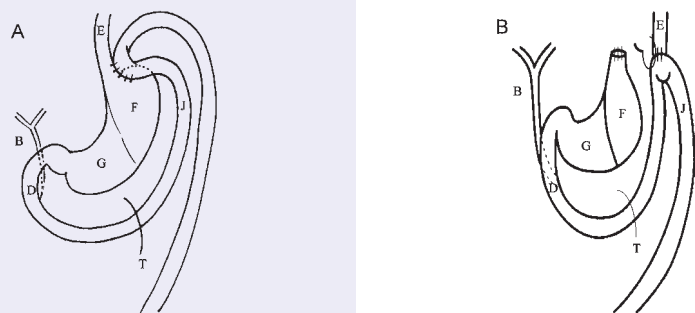


図 1 十二指腸液逆流モデル

B : 胆管、D : 十二指腸、E : 食道、F : 前胃、G : 腺胃、J : 上部空腸、T : Treitz 靱帯

タイ国東北部における胆管細胞がんの疫学研究から



本庄 哲

栃木県立がんセンター研究所疫学研究室

タイ国東北部は肝臓がんの世界的高率地帯であり、その大部分は肝吸虫 *Opisthorchis viverrini* 感染に起因する胆管細胞がんです。筑波大学三輪正直教授 (現長浜バイオ大学) を主任研究者、タイ国立がんセンター研究所 Petcharin Srivatanakul 博士をタイ国のまとめ役とする研究グループは、この胆管細胞がんを対象に発がん予防に関する研究を行ってきました。2000年より当グループに参加している筆者には、3つの研究軸、1) 炎症とがん、2) 個体のがん感受性、3) 肝吸虫感染症以外の危険因子 (飲酒、ニト

ロサミン含有の食品摂取等) が、少しずつ見えてきました。

第1の軸については、慢性感染症・炎症が発がんに関わっていることは以前より指摘されています。例えば、炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎の患者は大腸がん罹患の高危険群です。また、胃がん、肝がん、子宮頸がん、成人T細胞白血病など感染症に起因するがんは全がんの約15%と推定されています (Pisani *et al.* 1997)。当グループでは、IARC大島寛史先生 (現静岡県立大学) に加わ

蛋白質レベルと、胆管細胞がん危険因子との関係を検討しています。第2の軸については、肝吸虫感染濃厚地帯の一部の住民のみが胆管細胞がん罹患することから、遺伝的背景の関与も疑われます。当グループではGST多型と罹患リスクとの関係を検討しました (Honjo *et al.* 2005)。第3の軸が根拠とするものとして、肝吸虫感染単独ではがんが発生しないという動物実験の報告 (Thamavit *et al.* 1978) があります。当グループでは、飲酒や保存食摂取等と罹患リスクとの関係を検討しました。

胆管細胞がん予防の根本的対策は、感染源である生魚摂取習慣を廃止することです。しかし貧困という更に根本的な問題があり、実現にはまだ時間がかかります。

EBウイルス関連胃がんから検出されるウイルスサブタイプの解析 (第4回アジア・太平洋がん予防機構地域会議報告より)



郡山 千早

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学・予防医学

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は、アフリカの一部の地域にみられるバーキットリンパ腫や中国の南部に多い未分化の鼻咽頭がんに関連していることはよく知られています。1990年代に入って、一部の胃がん症例にEBV由来のRNAの存在が確認され、EBV関連胃がんとして世界各地から

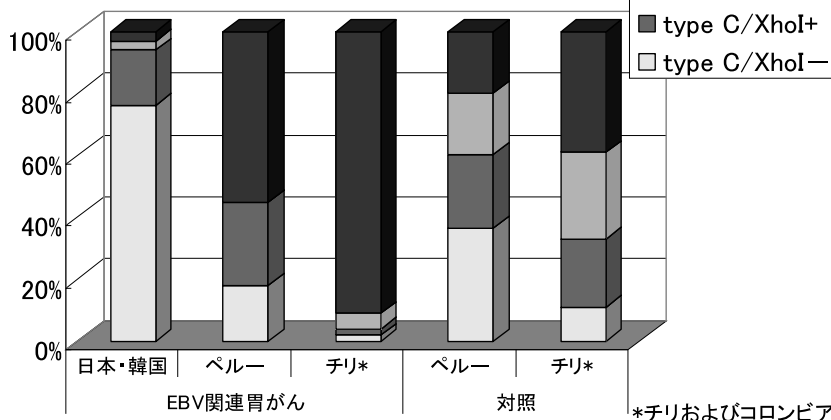
報告されています。その頻度は、南米地域では比較的高く、アジア・ヨーロッパ地域では低い傾向があります。興味深いことに、南米のチリやコロンビアでは、EBV関連胃がんの頻度は13-17%と高いのに対し、その隣国のペルーでは胃がん全体の約4%しか見つかっておりません。この地域差の理由

としては、宿主側の要因やウイルス以外の環境要因に加えて、ウイルス側の要因も考えられます。

私どもは最近、チリやコロンビアのEBV関連胃がん患者のがん組織から検出されるEBVには、同じ地域に住する健常者(対照)の咽頭うがい液から検出されるEBVと比べて、BamHI-I領域の多型であるtype DでかつLMP1領域のXhoIによる切断部位が保持されている(XhoI+)サブタイプが多いことを報告しました(Int J Cancer 2006)。

同様の検討をペルーでも行ったところ、EBV関連胃がん組織中にはチリ・コロンビアで観察されたサブタイプ(type D/XhoI+)が、対照者の咽頭うがい液からは、アジア地域に多いとされているtype C/XhoI-のサブタイプが最も多く検出されました(図)。これらの結果は、1) EBV関連胃がん頻度の地域差はサブタイプの分布と関連している可能性や、2) type D/XhoI+のサブタイプとEBV関連胃がんの発症リスクとの関連を示唆しているものと思われます。しかしながら、日本や韓国のEBV関連胃がんでは、type C/XhoI-のサブタイプが最も多く検出されており、必ずしもこのウイルス多型だけでは本疾患の地域差を説明できないことから、BamHI-I領域からLMP1領域の周辺の詳細な検討が必要と考えております。

EBVサブタイプ分布の比較 (BamHI-I およびLMP1領域の多型)



予防研究会から予防学会へ

がんの予防を単に研究だけでなく、もっと広く、もっと大きく捉えていったらよいのではないかと?

ということで2005年7月16日から日本がん予防学会(Japanese Association for Cancer Prevention)がスタートした

がん予防にかかわる世界の主な組織

	がん全般	がん予防	
米国	AACR (米国癌学会)	ASPO	American Society of Preventive Oncology (Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention)
	AACR		Symposium on "Frontier in Cancer Prevention Research"
ヨーロッパ	EACR (ヨーロッパ癌学会)	EACP	European Ass. Cancer Prevention (European Journal of Cancer Prevention)
		ISCaP	International Society of Cancer Prevention
国際	WHO	IARC	International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications N°)
		UICC	International Union Against Cancer
日本	JCA (日本癌学会)	JACP (日本がん予防学会)	Japanese Ass. for Cancer Prevention (News Letter 日本語)
	アジア	APOCP	Asian Pacific Organization of Cancer Prevention (Asian Pacific Journal of Cancer Prevention)

米欧ではがん予防に関わる学会が早くから組織されていた

がん予防にかかわるわが国の学会など

- ・日本癌学会
- ・日本癌治療学会
- ・日本臨床腫瘍学会
- ・日本肺癌学会・大腸がん研究会ほか
- ・日本環境変異学会
- ・日本がん予防研究会
- ・日本がん疫学研究学会
- ・日本がん分子疫学研究学会
- ・日本予防医学会
- ・日本栄養改善学会
- ・日本食品衛生学会
- ・日本禁煙学会
- ・日本がん検診・診断学会
- ・日本対がん協会(各府県別)
- ・肺癌予防・予知・治療研究会
- ・日本遺伝学会
- ・日本循環器病予防学会
- ・日本予防医学リスクマネジメント学会
- ・肺癌再発予防研究会
- ・日本未病システム学会
- ・日本腎臓病疾患予防医学研究会
- ・日本腎臓病疾患予防医学研究会
- ・日本CT検査学会
- ・日本消化器集団検診学会
- ・日本成人病(生活習慣病)学会 ほか

がん予防に関わるいろいろな学会で議論されてきた。しかしがん予防に主体的に取り組む独立学会の存在が必要となってきた

高脂血症と大腸発がん



武藤 倫弘

国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト

日本人における大腸がん罹患率は増加し続けており、大腸がんの予防方策の確立は重要な課題となっている。1960年代後半に日本人とハワイ移民とを比較した疫学的検討から食品中の脂質と大腸発がんとの関連性が示唆された。又、動物発がん実験において、高脂肪食を投与したマウスの大腸発がんの促進が示された。大腸がん罹患率の上昇には、動物性脂質摂取量の増加が関与していることが指摘されており、摂取された脂質は、血液中ではリポ蛋白（主にトリグリセリド、コレステロール、遊離脂肪酸にて構成される）として存在する。

我々は最近、Apc遺伝子ヘテロ欠損マウスの血清脂質値が、加齢とともに

急激に上昇することを報告した。特に血清トリグリセリド値は、12-15週齢において野生型マウスよりも約10倍増加していた。その原因として、血清脂質を分解するリポ蛋白リパーゼ（LPL）発現が顕著に低下していることを見出した。そこで、高脂血症改善薬であるピオグリタゾン（PPAR γ リガンド）やPPAR γ を介さないLPL誘導剤NO-1886を用いてLPLを発現誘導したところ、Apc遺伝子ヘテロ欠損マウスにおける高脂血症の改善と伴に腸ポリープ生成が抑制されることがわかった（Niho N. *et al.*, *Cancer Res.*, 2003; *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2005）。これらの結果は、脂質代謝関連因子であるLPLが大腸発がん過

程に重要な役割をしていることを強く示唆している。

血中脂質成分としてはその他コレステロール、脂肪酸があり、これらの因子も大腸発がんに関与していることが報告されている。例えば、スタチン（3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A還元酵素阻害剤）の5年以上の服用によって大腸がんの相対リスクが下がることがイスラエルにおける症例対照研究にて示された（Poynter J. N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2005）。又、C75（fatty-acid synthase阻害剤）はneu-Nトランスジェニックマウスの乳腺発がんを抑制することがわかった。（Alli P. M. *et al.*, *Oncogene*, 2005）。

このように高脂血症や肥満などの生活習慣病は大腸がんの発生に深く関与しているものと考えられる。従って、高脂血症、肥満と大腸発がんとの相互関係を明らかにすることは、大腸発がん機序の解明とその予防法を確立するために極めて有益であると思われる。

大気及び表層土壌中の変異・がん原物質



渡辺 徹志

京都薬科大学 公衆衛生学教室

ヒトは呼吸によって大気中に存在する物質に曝露し、健康影響を受ける可能性がある。大気中の変異・がん原物質に関する歴史は古く、これまでに多変異・がん原物質が検出ならびに分析されてきた。しかし、大気試料を大量に採取することは困難であるため、大気試料を分画して変異原性の原因物質を解明するといった手法を用いることができず、現在に至っても大気の変異原性の20~30%程度

しか、その原因は明らかにされていない。

私達は大気及び表層土壌の変異原性について調査を行うとともに、その原因物質に関する研究を行ってきた。その結果、大気粉じん抽出物の変異原性強度と土壌抽出物のそれとが相関する傾向があること、また、商業地域や工業地域及びその近郊において採取した土壌に強い変異原性が認められる頻度が高いことが明らかになった。強い変異原性を示した大阪府や愛

知県などの土壌について、変異原性を指標とした分離・分画により原因物質を調べたところ、主要な変異原物質としてジニトロピレン類、3-ニトロベンゾアントロン及び3,6-ジニトロベンゾ[e]ピレンが同定され（図1）、他にこれまで環境中からの検出に関する報告がない3種類の化合物が単離された。ジニトロピレン類及び3-ニトロベンゾアントロンは代表的な大気汚染物質であり、ネズミチフス菌に対し既知化合物中、最強の変異原性を示す。また、1,6-ジニトロピレンと3-ニトロベンゾアントロンは実験動物の肺への投与により肺腺がんを誘発することが明らかにされている。3,6-ジニトロベンゾ[e]ピレンは新規化合物であり、これらニトロアレーン類と同程度の変異原性強度を有していた。3,6-ジニトロベンゾ[e]ピレンの発がん性については今後の課題であるが、

類似化合物である上記化合物と同様、肺腺がんを誘発することが予想される。

近年、増加傾向にある肺腺がんの原因はまだ解明されていない。がん発生を予防するためには、がんの原因物質を解明することが重要であり、構造が明らかにされることにより、はじめてそのリスク予測、発生防止などが可能となる。地味で労力を要する研究だが、今後も私達を取り巻く環境中の変異・がん原物質を解明していく必要がある。

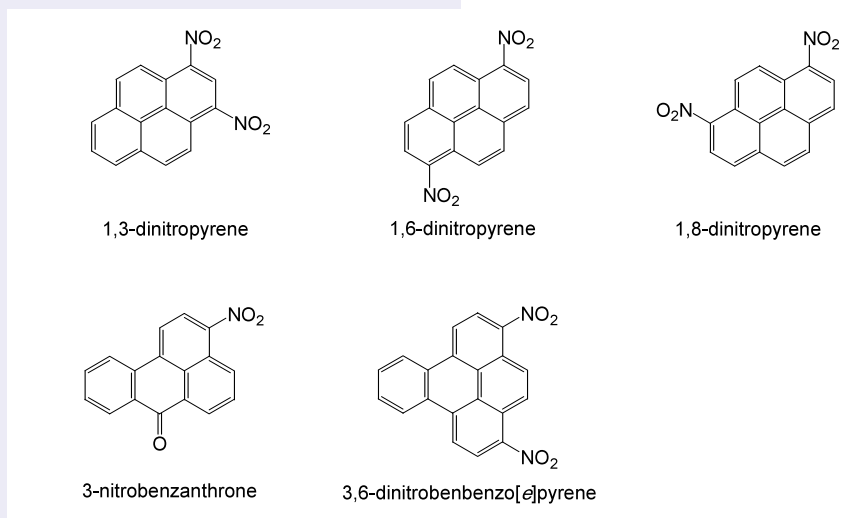


図1 表層土壌中から検出された変異・がん原物質

ナノ粒子の生体影響



森本 泰夫

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学

近年、ナノテクノロジーの進化がめざましくこれに伴い、ナノ粒子の生体影響がクローズアップされるようになった。しかし、この生体影響は、研究が開始されて月日が浅いこと、ナノ粒子特有の性質により、あまり解明されていない。前者の解決は、時間の問題にすぎないが、後者はいささか難解で、ナノ粒子のキャラクタリゼーションを明確し、研究することが必要となる。これを適切に遂行しなければ、ナノ粒子の生体反応を評価したつもりでも、全く次元の違う物質を観察したことになりかねない。これを解決するために、ナノ粒子の凝集化と表面積の

問題をクリアしなければならない。ナノ粒子は、電荷等により凝集しやすい。よって特殊な粉じん発生装置を用いずに吸入曝露試験を行ってもミクロンサイズに凝集し、ミクロン粒子の障害評価となり、過小評価される。これらは、試験管内試験においても同様で、界面活性剤の使用などの特殊な分散手法が必要である。もう一つは、表面積を基礎とした動物試験や試験管内試験を行うことである。本来、粒子はサイズに係わらず、表面積との量反応関係を持つ。これを、重量基準で考えると、間違いを起しやすく、特に過剰曝露になりやすい。例えば、気管

内注入するミクロンサイズ粒子の投与量は、2mgが上限であるのに対し、ナノ粒子になるとせいぜい50 μ gくらいである。これを同一重量で投与するならば、表面積として考えれば、基準投与量の数桁以上の多い投与量である。このような状況の中で、ナノ粒子のキャラクタリゼーションをふまえた試験が進行しつつあり、急性炎症の評価が少しずつではあるが報告されている。肺胞マクロファージや肺胞上皮細胞による粒子の貪食やEGF等の表面受容体を介して、NF- κ Bの転写因子の活性、inflammatory mediatorの産生等による炎症反応の進行、貪食されたナノ粒子が、ミトコンドリアに移行してROS産生し、アポトーシスに関与することが認められている。アスベストや人造鉱物繊維の肺傷害機序に準じた方向で研究が進められている。このような粒子の有害性評価は、ヒトのリスクにふみこんだ研究の方向性がキーとなると考える。

日本がん予防学会 総会出席のお願い

第13回日本がん予防学会2日目に開催されます日本がん予防学会総会では、世話人会で了承された平成17年度事業報告・決算報告、平成18年度予算案、平成19年度暫定予算案、会則の変更について会員の皆さんにお諮りいただきます。日本予防学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。

第13回日本がん予防学会 総会
日時：7月7日（金）13：30～
場所：ばるるプラザ京都
6階A会場（講演会場）

年会費納入のお願い

個人会員の方で過年度及び平成18年度年会費未納の方がおられます。年会費は一般会員が8,000円、学生会員が5,000円です。なお、年会費2年間未納の場合は会員資格を失うこととなっておりますのでご留意下さい。また退会希望の方は必ず事務局までご一報をお願い申し上げます。

日本がん予防学会 一覽

回数	会期	開催地	会長・所属(当時)
第1回	H06/07/27, 28	札幌	小林 博(札幌がんセミナー理事長)
第2回	H07/08/03, 04	東京	阿部 薫(国立がんセンター総長)
第3回	H08/08/01, 02	名古屋	伊東信行(名古屋市立大学教授)
第4回	H09/08/01, 02	神戸	西野輔翼(京都府立医科大学教授)
第5回	H10/07/30, 31	仙台	渡辺民朗(岩手県立大学教授)
第6回	H11/07/16, 17	東京	垣添忠生(国立がんセンター中央病院院長)
第7回	H12/07/14, 15	淡路	福島昭治(大阪市立大学教授)
第8回	H13/07/12, 13	名古屋	田島和雄(愛知県がんセンター研究所部長)
第9回	H14/07/15, 16	熊本	前田 浩(熊本大学教授)
第10回	H15/06/24, 25	札幌	細川真澄男(北海道医療大学教授)
第11回	H16/07/15, 16	東京	津田洋幸(名古屋市立大学大学院医学研究科教授)
第12回	H17/07/14, 15	岐阜	森 秀樹(岐阜大学大学院医学研究科教授)
第13回	H18/07/06, 08	京都	大東 肇(京都大学大学院農学研究科教授)

第13回日本がん予防学会

■会期：2006年7月6日(木)～7日(金)

■会場：ば・る・るプラザ京都
(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町676番地13)

■会長：大東 肇
(京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 教授)

■プログラム：

7月6日(木)

記念講演 13:05～13:30

「予防研究会から予防学会へ」

小林 博先生

((財)札幌がんセミナー理事長、北海道大学名誉教授)

シンポジウム 13:30～17:15

「亜熱帯産シヨウガ科植物成分の発がん予防効果と作用分子機構」

村上 明先生(京都大学大学院農学研究科)

「ヒト発癌機構を標的とした癌予防食品因子の探索」

曾和義広先生

(京都府立医科大学大学院医学研究科)

「抗がん作用の標的分子としての緑茶カテキン受容体」

立花宏文先生(九州大学大学院)

「がん予防食品成分の潜在的プロオキシダント作用」

中村宣督先生(岡山大学大学院)

「モデル動物を用いた食品成分のがん予防研究」

田中卓二先生(金沢医科大学)

「食品成分によるがん予防」

津田洋幸先生(名古屋市立大学大学院)

懇親会 18:30～

5階会議室A

7月7日(金)

特別講演 11:40～12:20

「Cancer Chemoprevention with Dietary Phytochemicals: Cellular Signaling Molecules as Prime Targets」

Prof. Young-Joon Surh

(National Research Laboratory of Molecular Carcinogenesis and Chemoprevention, College of Pharmacy, Seoul National University)

日本がん予防学会 総会

13:30～14:00

6階A会場(講演会場)

教育講演 14:00～15:10

「胸膜中皮腫の病理診断とその問題点」

北市正則先生(近畿中央胸部疾患センター)

「アスベストの健康リスクを考える」

内山巖雄先生(京都大学大学院工学研究科)

ワークショップ 15:20～17:15

「がん予防とゼブラフィッシュ」

小林麻己人先生(筑波大学)

「炎症を背景とする大腸発がんの化学予防」

甲野裕之先生(金沢医科大学腫瘍病理学)

「大腸及び膵臓発がんの抑制機構」

高橋真美先生(国立がんセンター研究所)

「酸化ストレス発がんモデルから私たちは何を学んだのか?」

豊國伸哉先生(京都大学大学院医学研究科)

「臨床試験による癌予防研究の今後—分子生物学的指標を用いたオーダーメイド予防の可能性—」

石川秀樹先生
(京都府立医科大学分子標的癌予防医学、健保連大阪中央病院消化器科)

(5月19日現在)

■参加要領：参加費 7,000円

懇親会 5,000円

■お問い合わせ先：

〒602-0855 京都市上京区河原町通

荒神口下ル西側安田ビル2F

株式会社イーサイド

コンベンション事業局内

TEL：075-213-7057

FAX：075-213-7058

E-mail：jscp13-office@umin.ac.jp

■学会ホームページ：

<http://jscp13.umin.ne.jp/index.htm>

編集後記

ウイルス、細菌、寄生虫の感染や炎症はがんの発生に関与していることがよく知られている。しかしながら、それらの発がんのメカニズム又は抑制方法等に関する課題は多い。そこで最初に、向所賢一先生及び服部隆則先生(滋賀医科大学)に、ラット十二指腸液逆流モデルを用いた食道腺がん(パレット腺がん)の発生について解説していただいた。食道腺がんは今後、わが国でも増加することが予想されることより、重要な研究課題であると思われる。本荘哲先生(栃木県立がんセンター研究所)には、タイ国東北部における胆管細胞がんの研究の現況を報告していただいた。また、郡山千早先生(鹿児島大学大学院)にはEBウイルス関連胃がん頻度の地域差とウイルスのサブタイプの分布との関連性について紹介していただいた。

次に、国立がんセンター研究所の武藤倫弘室長には、高脂血症や肥満と大腸発がんとの関連性に関する疫学研究や実験動物を用いた研究について紹介してもらった。

さらに、渡辺徹志先生(京都薬科大学)には、大気及び表層土壤中に強い変異原性及び発がん性を示す種々のニトロアレン化合物が存在すること、また森本泰夫先生(産業医科大学)には、ナノ粒子の生体影響の研究の方向性、問題点などを解説していただいた。いずれも本NEWS LETTERにふさわしいレポートであると確信する。

(若林 敬二)

発行

Japanese Association For Cancer Prevention
日本がん予防学会

会長

大東 肇

(京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 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