

NEWS LETTER

No.7 Mar.
1996

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

「食品因子の化学と がん予防」国際会議

大澤 俊彦
(名古屋大学農学部教授)

環境、なかでも、食品の摂取の仕方が「がん」の発生に及ぼす重要性については、膨大な疫学研究のデータを背景にした研究により現在では世界の研究者に広く支持されてきている。1990年には米国立ガン研究所により発表され、多くの注目を集めた「デザイナーフーズ」は、「がん予防の目的にデザインされた植物成分を基礎的に含む食品」という概念であり、このプログラムの基本的な考え方は、あくまで食品の形態を保ちながら、野菜や果物の持つがん予防効果に着目し、その科学的な根拠を明らかにして、実際の食生活に取り入れる可能性を求めようというものである。われわれが日常口にする植物性食品のなかに、どんなに多くのがんを引き起こす成分が存在していたり調理や食品の加工で生成する可能性があるのか、また、逆に日常わたしたちが口にしていて食品中に「がん予防の期待がもてる成分」が存在しているのか、現時点までの最新の情報も含めて科学的な根拠のある信頼性の高いデータが必要となってきている。

このような背景で1992年にワシントンでアメリカ化学会の主催で開催された「植物性食品によるがん予防」シンポジウムは予想以上の大盛会であった。著者もオーガナイザーの一人として参加したが、その際にシンポジウムを主催したラトガース大学Ho教授より、「デザイナー



そろいのはっぴ姿の招待講演者。左側、後ろ姿は杉村隆国立がんセンター名誉総長。

フーズ計画」の一応の終了の年である1995年に日本で次の会議の開催の要請をうけた。日本における「機能性食品」とアメリカでの「デザイナーフーズ」計画の両方に参加してきた著者にとって特に痛感したのが、食品中に含まれる「がん予防因子」の分子レベルでの解明であり、また、このような食品が実際に「がん予防」につながるための客観的かつ簡便な「評価法」の開発も重要なアプローチであると感じていた。そこで、2年ほど前から医学、薬学や食品化学などの分野の有志の研究者を中心に活発に議論が行われた結果、会議の正式名称は「食品因子の化学とがん予防」国際会議 (International Conference on Food Factors: Chemistry and Cancer Prevention) として実行委員会が組織され、昨年12月15日に20カ国から1003人の参加者を集めて盛会のうちに終了した。国立がんセンターの杉村隆名誉総長や米国立がん研究所のGreenwald所長を始め「がん予防」の分

野での世界の一流の研究者が一堂に会し、13題の基調講演と共に16の分野で27のセッションのシンポジウムが開催された。何れのセッションも熱気にあふれ、この会議の目的とした、食品素材による「がん予防」の化学と機構解明を目的に基礎から臨床も含めた広い分野を網羅した世界の一流の研究者が最新のデータを持ち寄っての討論の場にしようとの目的は達し、実行委員のメンバーも一息ついたところである。

開会式に引き続き開催された基調講演では、国立がんセンターの杉村隆名誉総長は「日本での食とがん予防研究の現状と動向」について、特に日本食の持つ利点を多くの基礎研究の最新のデータをあげて紹介し、がんの芽が仮にできたとしても実際の「がん」の発現がヒトの寿命まで延ばすことができれば決して怖くないとの概念、すなわち、「天寿がん」を紹介され、大きな注目が集められた。続いて、米国立がん研究所のGreenwald所

長は、米国立がん研究所を中心にアメリカで進行中の「食品によるがん予防」研究について、遺伝子レベルにおける役割や分子レベルの基礎研究からヒトを対象とした大規模な介入試験の現状と今後の方向性をわかりやすく紹介した。さらに、京都府立医科大学の西野教授は、「Bio-chemoprevention」との新しい概念を提出され、特に動物細胞に「植物性がん予防成分」を生合成するように変換された分子生物学的技術開発へのアプローチが紹介され注目を集めた。2日目の基調講演では、国立がんセンターの渡辺部長は、日本では第二次世界大戦後、胃がんは減少し肺がんや大腸がん、乳がんなどの発生率は増加の傾向はあるものの、ホルモン関連のがん、例えば前立腺がんや乳がん、子宮がんなどは白人に比較して低い発生率であることを示した。さらに、この原因として、日本人が多く摂取する大豆中のダイゼインやゲニステインなどのイソフラボノイドが植物エストロゲンとして乳がんなどの予防に関与している点を強調した。同じことは、ヘルシンキ大学の Adlercreutz により、大豆中のイソフラボノイド類や穀類や豆類に多く含まれるリグナン類は摂取後腸内細菌や生体内酵素系の作用によりエストロゲン様物質に変換されてがん予防効果を示す機構が紹介され、多くの注目を集めた。また、カンサス大学の Shankel 教授は、食品中の抗変異原物質によるがん予防へのアプローチについてレビューされた。中でも注目されたのは、がん予防とフリーラジカルの関連である。東大先端研の二木教授は、メカニズムを中心に、GENOX 研究所の Cutler 所長により活性酸素と DNA 傷害の関連から老化やがん予防へのアプローチの最近の話題が紹介された。なかでも、抗酸化物質については、化学発がんモデルでの役割が名古屋市立大学の広瀬助教授、植物フラボノイドの化学とがん予防効果の関連は Rutgers 大学の Ho 教授やオランダ公衆衛生環境研究所の Hertog 博士、また、ポリフェノールの重要性については著者により紹介された。また、アメリカで生まれた「デザイナーフーズ」計画より以前に日本で誕生した「機能性食品」については最近の話題と共に特定保健用食品として 58 種類が認可されていることが東大の荒井教授から紹介が行われた。以上、13 名による基調講演と共に、27 のセッ



バンケットでの余興、餅つき風景。

ションが 16 のシンポジウムとして企画され、また、100 題以上のポスターセッションも大盛況であった。ここでは、がん予防と食品因子、特にビタミンやミネラル、食物繊維などと共にカロチノイドやフラボノイド、ポリフェノールやクロロフィル、脂質やフリーラジカル捕捉因子などの作用機構が分子レベルから臨床に至る広い範囲で活発にディスカッションが行われた。また、対象も野菜や果物、香辛料や海洋産物、発酵食品や加工食品など幅広く取り上げられ、広範な食品素材中に含まれるがん予防因子に多くの関心が寄せられた。

この会議の特色は基礎から応用までの幅広い参加者が集まり、様々な企画が行われた事である。例えば、国際会議に併設された展示は、国の内外の機能性食品やデザイナーフーズ、また、新しい食品素材が科学的なデータと共に所狭しと並べられ、多くの参加者の注目を集めた。また、最終日の 15 日に「ニンニク」、「お茶」、「がん予防効果の判定法」、「オリゴ糖・多糖類・食物繊維」の 4 テーマに分かれて開催された「テクニカルセッション」も多くの注目を集めた。

この会議では、サイエンティフィックな分野のみならず、ミキサーやバンケット、エクスカッションやフェアーウェル・パーティーなど様々なインフォーマルな企画も大盛況であり、参加者にとって極めて重要な友情と親愛の交換の場であった。特に、バンケットには 500 人以上の参加者があり、「ホテルオークラ」の大宴会場も満員の盛況であった。催し物も京都から駆けつけた舞妓による踊りや奇術などが披露され、海外からの参加者からも盛んに拍手され、参加者は大いに楽しんだが、特に好評であったのが「餅

つき」であった。写真のようにお揃いのはっぴで慣れない手つきながら餅つきを楽しみ、出来立ての緑茶の入った餅が参加者に振る舞われた。

1997 年 4 月にサンフランシスコで開催が予定されている第二回 ICoFF での再会を約して無事終了した。約 50 題の海外からの招待講演者を含めた 150 題に及ぶ招待講演の内容は、Springer-Verlag 社より 2 分冊として 1997 年 3 月には出版の予定である。

また、12 月 16 日に開催された ICoFF 開催記念公開講演会「食生活によるがん予防を考える」には一般市民を中心に 850 人もの参加者という大盛況であった。今回の国際会議を機会に、今後の国際的な活動の母体となる Japanese Society for Food Factors (仮称) の設立も決まり、今年の 12 月 10 日、11 日の 2 日間、国立がんセンターにおいて渡辺昌情報研究部長のお世話で第一回の研究会を開催の予定である。この研究会は、大学や国公立の研究所、民間の研究機関などを中心とした幅広い活動の中心の場となるものと期待しており、今後の活動については「がん予防研究会」を通して情報をお伝えしたいと考えている。

第3回日本がん 予防研究会

8 月 1 日(木)、2 日(金)に名古屋国際会議場(名古屋市熱田区熱田西町)で開かれる第 3 回日本がん予防研究会(伊東信行会長)の演題申込締切は 3 月 31 日です。当日消印有効。

発癌予防法開発のための 介入試験の若干の考察

石川 秀樹

(大阪府立成人病センター研究所10部)

はじめに

癌対策は近年になり有症状患者に対する治療から、無症状患者に対する早期発見・早期治療へ、さらには発癌の予防へとその目標を変えてきている。これは、循環器疾患など成人病は、発病後に治療を開始するより発病を予防する方が、はるかに効果的な疾患対策であることが明らかになったことや、発癌機構や発癌抑制因子についての知見が次第に蓄積されてきたことにより、癌もその発症の予防が最も有効な対策であると考えられるようになったからであろう。

我々は1993年より、実際に大腸癌高危険群患者を対象とした大腸癌の予防法の開発研究を開始した。本研究は試行錯誤を繰り返し、手探り状態での研究開始であったが、多くの方の助言、指導を得て、現在も順調に進行している。今後、我々と同様の介入試験が全国で始まるものと考えられるので、介入試験を行いながら考えたことをここに書いた。

この文章がこれから日本で行う介入研究の計画立案に多少でも参考になればと思うと共に、まったく私見であるため顧みて独断のところが多いため、多くの方からご批判を賜ることを切望する。

第一章 発癌予防研究に関する用語について

各用語ごとに、私の提唱する定義を書いた。また、参考のためにこれまでに提唱されている定義を点線で囲って示した。

予防 prevention

[Js Mausner & S Kramer, Epidemiology-An Introductory Text ; 監訳、近藤東郎他]

狭義には単に発症の防止である。しかしながら現在においては、疾患の進展をとめたり遅らせたりすることも含めて予防という言葉を使っている。



癌の一次予防 primary prevention = 発癌予防

癌の二次予防 secondary prevention

・癌の一次予防

= 発癌の予防

= 発癌予防

臨床レベルでの癌の発生率を減少させること、すなわち癌にならないことを目的としたすべての行為をさす。詳細は発癌の予防で述べる。

・癌の二次予防

= 癌死の予防

癌の一次予防に関するものを除き、癌の死亡率を減少させること、すなわち癌で死なないことを目的としたすべての行為(研究、行政、医療など)をさす。従って、進行癌の死亡率の減少を目的とした、進行癌に対する拡大手術法の開発も二次予防の範疇に入る。

進行癌の治療法の開発も二次予防に入れた理由は、癌を早期に発見することにより予後が改善するためには、早期発見の技術の向上だけではなく、癌の治療法の開発が密接に関連しており、切り放せないものだからである。例えば、いくら早期発見しても早期癌に対する有効な治療法がなければ、早期発見しても予後の改善効果は期待できない。また逆に、ある程度進行してからしか発見できないような検診手段であっても、ある程度進行した癌に対しても良好な成績の治療法が開発されていけば、癌で死ぬことが防げるので、二次予防法になり得ると考える。

[JS Mausner & S Kramer, Epidemiology-An Introductory Text ; 監訳、近藤東郎他]

・第1次予防

感受性者に対してその感受性を変えたり、あるいは要因暴露の機会を減ずることをいっている(感受期での予防)。大別すると2つになり、一般的な健康増進と特殊な予防処置である。

・第2次予防

早期発見。早期治療である(発症前期または発病期など疾患の進展の初期段階での予防)。

[RH Fletcher et al.; Clinical Epidemiology ; 訳、久道茂他]

・一次予防

リスク要因を抑制すれば、疾病を未然に防ぐことができる。

・二次予防

疾病を早期に発見することができ、反応がより良いと思われる時期に治療することができる。

[富永祐民、癌の臨床 ; 39 ; 352-360 ; 1993]

・癌の一次予防

疫学的研究、実験的研究により癌の危険因子の解明、環境中の発癌物質、促進物質およびこれらの抑制物質などの検索を行い、明らかにされた危険因子な発癌物質、促進物質などの除去または抑制物質の補充により、癌罹患を予防することである。

・癌の二次予防

定期的に癌検診を受診し、癌の早期発見、早期治療により癌死亡を予防することである。

[小林博、日本医事新報 ; 3662 ; 43 ; 1994]

・癌の一次予防

癌にならないための予防

・癌の二次予防

癌になった細胞を早くみつめる、つまり検診のこと。

・数字をやめて予防の対象とするものをはっきり呼ぶようにする。例えば、

一般大衆に対する予防

ハイリスクに対する予防

前癌病変に対する予防

二次原発癌に対する予防

癌の悪性化に対する予防

癌の再発に対する予防

癌の転移に対する予防

[杉村隆、nanoGIGA ; 1 ; 6 ; 1992]

・癌の第1次予防

癌にかからないための予防。

・癌の第2次予防

癌にかかっても早く発見し治療し死なないこと。

・癌の1.5次予防

医師の観察の下で行う、1度目の癌の治療後、2度目、3度目の癌の発生を予防すること。

欧米の癌予防を専門とする人達 [小林博、日本医事新報 ; 3662 ; 43 ; 1994]

・癌の一次予防

癌にならないための予防

・癌の二次予防

癌患者に発生しやすい二次原発癌に

対する予防

ウインダー博士らの疫学者 |小林博、日本医事新報；3662；43；1994|

・一次予防

癌のハイリスクの人達に対する予防

・二次予防

前癌病変を持った人に対する予防

癌の予防 cancer prevention

・広義の『癌の予防』

癌の一次予防と二次予防の両方の意味がある。

・狭義の『癌の予防』

＝発癌の予防

＝発癌予防

癌の一次予防をさす。広義の意味と明確に分けるために『発癌の予防』と明記すべきである。

癌の定義が臨床レベル、組織レベル、遺伝子レベルにより、その定義が異なっている現状では、グリーンワールド博士の定義には従いきい場合もあろう。しかし、概念としては、グリーンワールド博士の考えを用いたい。その上で、あくまでも癌の発生を予防することを念頭に入れながら、その研究手法に応じて、その予防が臨床レベルなのか、組織レベルなのか、遺伝子レベルなのかを明記すれば良い。

私の定義からは、癌の一次予防に再発の予防や転移の予防は含めることはできない。また、臨床的にも研究手法的にも、再発・転移の予防は発癌の予防より癌の治療、特に化学療法に近いと考えられることより、再発・転移の予防は癌の一次予防には含めることは適切でない。

それに対して、重複癌、異時性多発癌など第二次癌に対する発生予防は癌の一次予防に含める。この場合、再発なのか多発癌なのかは、考慮、明記しつつ研究を行う必要があり、どうしても分けられない場合にもそのことは念頭にしておくべきである。

尚、循環器疾患においても一次予防、二次予防の言葉が用いられているが、その定義は癌の場合と多少の違いがある。従って、発癌の予防で用いる場合には癌の一次予防と、癌を明記する必要がある。

米国国立がん研究所のグリーンワールド博士ら |小林博、日本医事新報；

3662；43；1994|

少なくとも癌化のごく初期、厳密には一個の癌細胞ができるまでの時期を対象にしている。

|小林博、日本医事新報；3662；43；1994|

我が国では一個の癌細胞の誕生を特定できない以上、既に癌化した細胞の増殖・悪性化から、癌の治療後の再発・転移の予防も含めて考えようとする幅広い理解に立つ人が多い。

介入試験 intervention trial

複数のヒトを対象にした研究であり、積極的に研究者側から被験者へ、研究対象となる医療行為またはその他のはたらきかけを、行うまたは行わないことにより、その医療行為などを評価する研究である。通常の医療は患者に対して受身であるが、介入試験はこちらから対象者に対して積極的にはたらきかける点が重要であり、介入する対象の人数にはこだわらない。また、介入試験はコホート研究の特殊型であるため、疫学者またはそれに類するものが、共同研究者または助言者として存在することが望ましい。

『介入試験』とした理由は、『介入研究』や『介入実験』という単語からは、『人体実験』的な悪いイメージがあると考えたためである。

|J.S. Mausner & S. Kramer, Epidemiology-An Introductory Text；監訳、近藤東郎他|

・介入研究

＝実験研究

研究者が自己の設定した条件下で、因子の影響を調べる。

|R.H. Fletcher et al.; Clinical Epidemiology；訳、久道茂他|

・臨床試験 clinical trial

＝介入研究 intervention study

＝実験研究 experimental study

コホート研究の特殊な場合であり、バイアスのはいらない治療効果を観察しやすいうように、研究者が特別に設定した介入のことである。臨床研究とコホート研究とを区別する理由は、もし研究者が介入を許されるなら、その研究者はまた、介入の効果をより正確に評価するために、別の方法で研究条件を調整することもできるという点である。

補；疫学的介入試験について

それぞれの言葉の定義からみて、『介入試験』へさらに『疫学』をつける必要はない。

|J.S. Mausner & S. Kramer, Epidemiology-An Introductory Text；監訳、近藤東郎他|

・疫学は

人類集団における傷病の分布とその規定要因を研究する科学である。

|R.H. Fletcher et al.; Clinical Epidemiology；訳、久道茂他|

・疫学は

人間における病気の分布と頻度の決定因子に関する研究

発癌の予防対策

発癌予防のためのすべての行為をさす。発癌の予防研究を行うための環境作り、研究そのもの、研究の結果得られた成績による臨床応用、行政行動をすべて包括する。

発癌の予防法＝予防方法

発癌の予防に関することを包括的に表す。即ち、発癌を予防する方法すべてであり、基礎的研究、疫学的研究、臨床応用など、いかなる場面でも使用してよい。

発癌の予防手段 treatment

発癌の予防内容を個別的に表す。即ち、葉などによる発癌予防の他、食事指導や禁煙活動、啓蒙運動などを指す。原則的には単一の方法のこととする。

発癌の予防処方 regimen

予防手段を組合せたものも含み、ある一人の患者に施す予防法全体を発癌の予防処方とする。例えば、発癌予防の処方が、脂肪制限を中心とした食事指導にカルシウム製剤の投与を組み合わせたものであれば、予防手段は食事制限とカルシウム製剤の投与の2つである。単一の予防手段のみであれば、予防処方と予防手段は同一である。

化学予防 chemoprevention

特定の成分を含む物質を投与することにより、発癌の予防しようとする方法である。

治療薬の開発と同等の開発手順をふむ必要があるが、形状は薬剤の形である必

要はない。

発癌の予防が目的であれば、小麦ふすまを多く含むビスケットや、食品添加物として用いられた抗酸化ビタミンも化学予防に含まれる。

津金昌一郎、図説臨床癌シリーズ p109

・ビタミン、ミネラルなどの化学物質などを薬剤として積極的に投与することにより、癌の発症を予防しようという方法である。化学予防の効果判定のためには、治療薬の開発の際と同様、あるいはそれ以上の段階をふむ必要があり、無作為比較臨床試験による有効性の証明は必須である。

発癌の高危険度群 high risk group = 高危険群

広義の癌の高危険度群には以下の4種類がある。

- ①体質的（遺伝的）な因子による高危険度群（内因子高危険度群）
- ②後天的な因子による高危険度群（外因子高危険度群）
- ③癌がもたらす所見と同様の所見持つもの（癌保有指標高値群）
- ④高危険度群指標の高値者（発癌高危険度指標高値群）

①と②が狭義の高危険度群である。①は、遺伝子治療など行わない限り不変であるのに対して、②は環境を変える等を行うことにより変化させることができる因子であることより、癌の一次予防の開発研究では、分けて考える方が適切である。

③を独立して癌保有指標高値群と定義し、概念を分離した。また、④も③と分けて定義した。

以下に各々の高危険度群の例を示す。

- ①体質的（遺伝的）な因子による高危険度群（内因子高危険度群）
 - ・家族性大腸腺腫症
 - ・非ポリポーシス性遺伝性結腸癌症候群
 - ・発癌物質に対して特別な感受性を持つ者
 - ・家族歴で若年発症癌症例を持つ者など
- ②後天的な因子による高危険度群（外因子高危険度群）
 - ・喫煙者
 - ・高脂肪摂取者

- ・運動不足
- など

例えば、癌の既往を持つ場合、その癌が遺伝的素因が主体であれば①であり、環境要因が主体であれば②となる。発癌メカニズムの解明が進めば、将来は①と②の比率を示すことも可能となるであろう。

発癌と関連するウイルスの感染では、出生前の感染であれば①であり、出生後の感染であれば②になるとも考えることができるが、ここでは発癌関連ウイルス感染は、すべて②後天的な因子による高危険度群に入れる。

- ③癌がもたらす所見と同様の所見を持つもの（癌保有指標高値群）
 - ・便潜血検査陽性者
 - ・高CEA血症
 - ・下血、喀血症例など
 - ④発癌の高危険度指標が高値者（発癌高危険度指標高値群）
 - ・前癌病変保有者
 - ・種々の発癌の高危険度指標が高値の者など
- 発癌高危険度指標については、次の項で述べる。

津金昌一郎、図説臨床癌シリーズ p109

・癌の発症確率が一般の人達に比較して高いことが予想される集団で、重度喫煙者、アスベスト暴露作業員、前癌病変保有者、癌既往者等があげられる。

発癌の高危険度指標 high risk marker

『発癌の高危険度指標』とは、発癌のしやすさを表す指標である。それとよく似た指標として、癌化の有無の代理となるべき『癌化の代理指標』がある。これらは同一の指標が両方をかねることが可能な場合もあり、これらの言葉の使用には混乱が生じている。しかし、発癌予防の開発研究では、『発癌の高危険度指標』と、『癌化の代理指標』をきっちりと分けて考えると、介入試験の方法論が理解し易いと思われるので、ここでその定義を明確にする。

発癌の高危険度指標は、対象者に将来、どのぐらい癌の発生する確率があるかを示す指標である。基本的には生物学的指標である。生物学的指標とならないものは、『発癌の高危険度因子』を含む。

確実に発癌の高危険度指標であると考えられる指標は、現在ほとんどないが、遺伝子の各種異常、細胞増殖の割合、ODC活性などが候補としてあげられ、現在開発研究が行われている。

発癌の高危険度因子

『発癌の高危険度指標』及び、発癌の確率に影響を与える因子、全てを含む。発癌関連ウイルスの感染歴や、炎症の程度（萎縮性胃炎など）、喫煙者、高脂肪摂取、癌の家族歴なども含む。

癌化の代理指標 surrogate marker

=生物学的中間指標

癌化の代理指標は、発癌の予防処方を行った時に、その効果をみるために用いるものである。発癌の予防処方を行った場合、その効果の判定は、本来は発癌の有無でみる必要がある。しかし、発癌の有無をみるためには、長期間の研究が必要であるため、その判定の代理指標として用いる。発癌の高危険度指標がそのまま癌化の代理指標になる場合もあるが、癌化の代理指標にしかならない場合もあろう。

例えば家族性大腸腺腫症の場合、大腸腺腫の存在自体は大腸癌の発癌の高危険度指標と考えられ、またスリダクスの投与により腺腫が消失したとの報告が多くされていることより、癌化の代理指標としても有力候補にあげられる。しかし、通常の大腸癌の場合、これまでの知見より腺腫の存在は大腸癌の高危険度指標とはなるが、スリダクスの投与により腺腫が消失したとの報告はなく、現在の所、腺腫の存在自体は癌化の代理指標にはならない。しかし、腺腫をすべて切除した後大腸癌を予防するために介入を行った場合、新たな腺腫の発生の有無は癌化の代理指標になる可能性はあろう。

発癌の高危険度指標と同様、確実に癌化の代理指標であることが明かな指標はまだ見つかっていないが、大腸癌における腺腫の発生の程度、肺癌における化生上皮、血清ペプシノーゲンⅠ／Ⅱ比などが候補として研究されている。

発癌の高危険度指標も癌化の代理指標も、発癌予防の研究には必要不可欠なものであるが、その開発は注意して行うべきである。先に述べた、家族性大腸腺腫症においても、スリダクスを投与して腺腫が消退するにもかかわらず、大腸癌が発

生したとの報告が散見されている。このことは、癌化の代理指標の開発の困難さを示している。

介入の受容性指標 compliance marker

癌化の代理指標と紛らわしいものに、患者の受容性を評価する介入の受容性指標がある。これは予防手段を行ったときに、患者に現れるであろう変化を客観的に評価する指標であり、 β カロチン投与における血清カロチン値や、食物繊維投与時の便中食物繊維含量などがある。厳密には癌化の代理指標との境界はかなり不明瞭である。新たな科学的知見が得られるにつれてその境界線は変化していくからである。

介入試験を行うときにいろいろな検査項目を採用することになるが、『発癌の高危険度指標』『癌化の代理指標』及び『介入の受容性指標』をわけて整理すると、プロトコルの作成が整理されるであろう。癌化の代理指標と介入の受容性指標の開発における注意点は第二章にて述べる。

第二章 発癌予防研究の介入試験の考え方

1) 予防法開発手順の概念

通常、何かの予防法を考え、それを実際に国民または患者に行うまでには以下のような研究手順を踏み開発すべきと考えられている。まず、記述疫学的解析により、癌を予防する可能性のある対策（指導、薬）を推定する。推定された対策は、これまでに得られた科学的知識に照らし合わせて、その作用機序がある程度推定でき、理論上考えられる重篤な副作用がないことを確認する。次に動物や培養細胞を用いた実験などで、予測どうりの効果が得られるか研究する。動物や培養細胞などについて、その有効性が示唆されたならば、ヒトに実際に用いるために、動物を用いて毒性試験で検討する。その後、実際に健常成人ボランティアに予防処置を行い、安全性と生体に与える影響を調査する。その後、患者や対象者に投与してその有効性を評価し、さらに対照を設定した無作為比較対照試験を行い、有用性を評価することになる。

ここでは、この手順について再検討を行いたい。まず、発癌の予防の研究に化学発癌モデルを使った実験がどのような問題点を内包するかについてまず考察する。
・予防法の開発研究に化学発癌モデルを

使った実験の問題点

現在の日本で、発癌の予防に関する研究で最も盛んに行われているのは、動物に対し化学発癌剤と予防候補薬を併せて投与し、その抑制効果をみる発癌予防実験である。まず、化学発癌モデルでの大きな問題点として、ヒトにおけるどのような高危険度群の、どのような部位の癌を対象にしているのか、はっきりしないことが多い点があげられる。ヒトではほとんど起こり得ないような部位、形態、組織型の癌を動物でつくり、その発症を予防することがどれだけ癌の予防研究に有用な情報をもたらしているのだろうか。次に、化学発癌モデルによる実験のデメリットは、本当はヒトにおいては有効である薬剤を動物実験で無効と判定する場合があります。

以上より、化学発癌モデルによる予防薬評価の研究結果の解釈は慎重でなければならないと私は思っている。しかし、化学発癌モデルが全く不要とは思わない。ヒトにおいて発癌予防効果があると強く考えられた物質の作用機序を解明し、より効果的な予防法を開発するためには動物実験や培養細胞実験は行うべきと思う。これは疫学的に得られた成績から予防法を考えるときに作業仮説を構築するための知見を得るための重要な研究である。それはまた、発癌の高危険度指標を捜す研究にもつながり、癌化の代理指標を開発する研究にも発展するであろう。しかし、その場合も、遺伝子操作による発癌モデル、自然発症や炎症性の発癌モデルなどが、より有用な情報をもたらすであろう。化学発癌は、その物質がヒトの特定の癌の発生に関与していることが明瞭な場合にのみ有用であろうと考える。

2) 疫学的調査成績からヒトへの試験へ

通常、癌を予防する方法は疫学的研究の成績から考える場合が多い。疫学的研究により環境や食事の摂取内容と癌の関係について検討した成績をみて、癌の発生に予防的に作用する食品や成分を推定し、その作用機序を考える。理論的にこれまでの知見と矛盾がなく、何なりかの作業仮説が構築できたならば、ヒトにおいて発癌予防研究を行うことになる。

・ヒトへの試験を開始すべき条件

一番大切な条件は疫学的成績である。疫学的成績と相反する仮説による予防法では、その予防法を完成させることは難

しいと思う。なぜならば疫学的に把握できないような特殊な状態でのみ有効性が発揮される予防法であれば、予期せぬ作用が発現する可能性が高く、実用にならないと思われるからである。

次に大切なことは、作業仮説を設定し、理論構築をすることである。疫学的成績を説明し得る予防法の作業仮説ができてから、ヒトへの研究に入るべきである。なぜならば、「理由はよく分からないが、疫学的に有効と思われるのでヒトに投与してみる」という考え方では、起こり得る副作用などの把握が困難、対象の設定が困難、作用機序から癌化の代理指標を設定することができない、などの問題が発生するからである。この作業仮説をどれだけ慎重に熟考するか、研究の成否はかかっていると言える。

次に、動物実験による急性・亜急性・慢性毒性試験、生殖に及ぼす影響の把握、変異原性の調査や長期投与による癌原性の確認、食品では残留農薬や重金属の有無の確認が必要である。これらには全く医薬品の開発と同じ基準が求められる。動物における薬物動態、すなわちその物質の吸収、分布、代謝、排泄に関する試験も必要であろう。

投与する形状における品質管理体制と安定性の確認もヒトの研究では重要である。これらは、企業の協力がなければ困難な項目であるので、企業などに十分な理解を求めて、協力を得る必要がある。

さらに、副作用の可能性を十分に考慮する必要がある。海外における研究状況の調査や、文献的に得られた副作用情報の他、その物質の特性からみて理論的に考えられる副作用について検討を行い、知識をもっておく必要がある。

投与方法の確立は、実際に臨床応用が可能になった時、現実性のあるものとするために重要である。いかに有効な予防法であっても、患者の受容性が不良で現実性のないものであれば、この時点で再考すべきである。

化学発癌モデルによる抑制効果の成績は、参考としてあっても良いが、必要不可欠ではない。

これらの検討を十分に行い、ヒトにおいて許容される安全性の範囲内で有効性が期待される場合のみ、次に新薬の開発という第Ⅰ相試験を行うことになる。

(次号に続く。3回連載の予定)

日本がん予防研究会会員名簿

(1996年2月現在)

- 青木 功
〒106 東京都港区西麻布3-2-6六本木フジビル
日本シャクリー(株)技術本部長
TEL:03-3478-1061 FAX:03-3408-9088
- 青木 詩子
〒660 兵庫県尼崎市長洲東通3-3-5
堀井薬品工業(株)企画開発推進本部学術資料課
TEL:06-942-3481 FAX:06-942-1505
- 赤座 英之
〒305 茨城県つくば市天王台1-1-1
筑波大学臨床医学系泌尿器科助教授
TEL:0298-53-3223 FAX:0298-53-3224
- 秋田 弘俊
〒060 北海道札幌市北区北14西5
北海道大学医学部附属病院第1内科
TEL:011-716-1161 FAX:011-727-6724
- 秋庭 功
〒067 北海道江別市一番町4-5
秋庭内科胃腸科院長 TEL:011-383-5761
- 秋葉 澄伯
〒890 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1
鹿児島大学医学部公衆衛生学教授
TEL:0992-75-5295 FAX:0992-65-8434
- 明渡 均
〒537 大阪府大阪市東成区中道1-3-3
大阪府立成人病センター研究所所長
TEL:06-972-1181 FAX:06-972-7749
- 浅尾 哲次
〒357 埼玉県飯能市美杉台1-27
大鵬薬品工業(株)創薬センター合成研究所
TEL:0429-72-8900 FAX:0429-72-8913
- 朝元 誠人
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所化学療法部室長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3586
- 我妻 諒
〒100 東京都千代田区大手町1-6-1
協和発酵工業(株)医薬学術センター第3部門部長
TEL:03-3282-0068 FAX:03-3282-0988
- 阿部 薫
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター総長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-8702
- 阿部 庄作
〒060 北海道札幌市中央区南1西16
札幌医科大学医学部第3内科教授
TEL:011-611-2111 FAX:011-613-1543
- 天羽 正登
〒160 東京都新宿区四谷1-22東伸24四谷ビル
持田製薬(株)医薬開発部
TEL:03-3225-6331 FAX:03-3351-4628
- 荒川 浩治
〒300-33 茨城県つくば市大久保3
萬有製薬(株)つくば研究所生物活性研究部
TEL:0298-77-2000 FAX:0298-77-2027
- 飯塚千栄子
〒106 東京都港区西麻布3-2-6六本木フジビル
日本シャクリー(株)技術本部
TEL:03-3478-1061 FAX:03-3404-3348
- 池田 正
〒160 東京都新宿区信濃町35
慶応義塾大学医学部外科
TEL:03-3353-1211 FAX:03-3355-4707
- 池原 洋
〒060 北海道札幌市中央区大通西8-1
三共(株)札幌支店支店長代理
TEL:011-241-6191 FAX:011-271-3402
- 石川 秀樹
〒537 大阪府大阪市東成区中道1-3-3
大阪府立成人病センター研究所10部
TEL:06-972-1181 FAX:06-981-3000
- 石黒 繁夫
〒569 大阪府高槻市紫町1-1
日本たばこ産業(株)医薬総合研究所研究企画室長
TEL:0726-81-9700 FAX:0726-81-9765
- 石田 香
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所生化学部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3543-9305
- 磯井 孝
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所がん予防研究部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3543-9305
- 伊藤 慎二
〒047-02 北海道小樽市桂岡町7-1
北海道薬科大学
TEL:0134-62-5111 FAX:0134-62-5161
- 伊東 信行
〒467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
名古屋市立大学学長
TEL:052-853-8000 FAX:052-853-6771
- 伊東 文生
〒060 北海道札幌市中央区南1西16
札幌医科大学第1内科
TEL:011-611-3211 FAX:011-613-1141
- 稲岡 靖規
〒221 神奈川県横浜市神奈川区高島台27-1
ポーラ化成工業(株)横浜研究所医薬品開発部
TEL:045-322-7148 FAX:045-322-7117
- 犬山 征夫
〒060 北海道札幌市北区北15西7
北海道大学医学部耳鼻咽喉科教授
TEL:011-716-1161 FAX:011-717-7566
- 井上 謙吾
〒100 東京都千代田区大手町1-6
協和発酵工業(株)医薬研究開発センター部長
TEL:03-3282-1523 FAX:03-3282-0031
- 今井 浩三
〒060 北海道札幌市中央区南1西16
札幌医科大学第1内科教授
TEL:011-611-2111 FAX:011-613-1241
- 植田美津江
〒464 愛知県名古屋市千種区今池1-18-15
愛知診断技術振興財団医療医科学研究所研究室長
TEL:052-735-0300 FAX:052-735-0500
- 上田 龍三
〒467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
名古屋市立大学医学部第2内科教授
TEL:052-853-8216 FAX:052-852-0849
- 上原 宣昭
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所化学療法部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3586
- 内田 靖夫
〒102 東京都千代田区富士見1-11-2
日本化薬(株)学術部長
TEL:03-3237-5101 FAX:03-3237-5082
- 内野 純一
〒060 北海道札幌市北区北15西7
北海道大学医学部第1外科教授
TEL:011-716-1161 FAX:011-717-7515
- 海老原 敏
〒277 千葉県柏市柏の葉6-5-1
国立がんセンター東病院院長
TEL:0471-33-1111 FAX:0471-34-8676
- 遠藤 武弘
〒634 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学がんセンター腫瘍病理
TEL:07442-2-3051 FAX:07442-5-7308
- 遠藤 康夫
〒101 東京都千代田区神田駿河台2-5
東京都教職員互助会三楽病院院長
TEL:03-3292-3981 FAX:03-3292-5023
- 大島 明
〒536 大阪府大阪市城東区森之宮1-6-107
(財)大阪がん予防検診センター調査部長
TEL:06-969-6711 FAX:06-969-6720
- 大熊 哲汪
〒102 東京都千代田区二番町12-7
(株)ソムラ医薬情報部長
TEL:03-3221-5236 FAX:03-3221-5288
- 大里外誉郎
〒061-02 北海道石狩郡当別町金沢1757
北海道医療大学看護福祉学部教授
TEL:01332-3-1211 FAX:01332-3-1669
- 大澤 俊彦
〒464-01 愛知県名古屋市千種区不老町
名古屋大学農学部応用生物科学科教授
TEL:052-789-4125 FAX:052-789-5296
- 大西 将美
〒500 岐阜県岐阜市日野3957-27
岐阜大学医学部第一病棟
TEL:058-247-6560 (自宅)

NEWS LETTER

大畠 武二
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所がん予防研究部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3543-9305
大家 茂樹
〒541 大阪府大阪市中央区道修町3-3-8
森下ルセル(株)医薬第三室
TEL:06-203-5794 FAX:06-203-4540
岡田 周市
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター中央病院内科医長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3815
尾形 悦郎
〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1
(財)癌研究会附属病院院長
TEL:03-5394-3885 FAX:03-5394-3886
荻野 晃男
〒115 東京都北区志茂3-31-12
日本化薬(株)創薬本部制がん剤創薬部門第1グループ長
TEL:03-3598-5881 FAX:03-3598-5423
澳塩 一夫
〒426 静岡県藤枝市藤枝2-1-17
三井農林(株)食品総合研究所
TEL:054-644-1411 FAX:054-644-6255
小國伊太郎
〒432 静岡県浜松市布橋3-2-3
静岡県立大学短期大学部教授
TEL:053-454-4486 FAX:053-457-4555
小倉 剛
〒560 大阪府豊中市刀根山5-1-1
国立療養所刀根山病院院長
TEL:06-853-2001 FAX:06-853-3127
越智 宏倫
〒437-01 静岡県袋井市春岡723-1
日本老化制御研究所所長
TEL:0538-49-0122 FAX:0538-49-1255
折田 薫三
〒700 岡山県岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学医学部附属病院院長
TEL:086-223-7151 FAX:086-221-8775
垣添 忠生
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター中央病院院長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-5565-0263
片岡 茂博
〒278 千葉県野田市野田399
キッコーマン(株)研究本部
TEL:0471-23-5530 FAX:0471-23-5550
加藤 克佳
〒555 大阪府大阪市西淀川区歌島4-6-5
江崎グリコ(株)中央研究所課長
TEL:06-477-8424 FAX:06-477-6850
加藤 四郎
〒554 大阪府大阪市此花区春日出中3-1-98
住友製薬(株)総合研究所顧問
TEL:06-466-5282 FAX:06-466-5483
加藤 治文
〒160 東京都新宿区西新宿6-7-1

東京医科大学第1外科教授
TEL:03-3342-6111 FAX:03-3340-0960
鎌滝 哲也
〒060 北海道札幌市北区北12西6
北海道大学薬学部代謝分析学教授
TEL:011-706-3233 FAX:011-706-4978
河上 幸男
〒660 兵庫県尼崎市長洲東通3-3-5
堀井薬品工業(株)開発研究部長
TEL:06-488-2945 FAX:06-401-0270
北川 知行
〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1
(財)癌研究会癌研究所所長
TEL:03-5394-3814 FAX:03-5394-3893
紀藤 恭輔
〒300-26 茨城県つくば市東光台5-1-3
エーザイ(株)基礎研究本部救命救急治療分野カンパニー長
TEL:0298-47-5608 FAX:0298-47-2037
木南 伸一
〒920 石川県金沢市宝町13-1
金沢大学医学部第2外科
TEL:0762-62-8151 FAX:0762-34-4260
金 大中
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所化学療法部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3586
久保田 進
〒101 東京都千代田区神田駿河台1-8-12
杏雲堂病院放射線科
TEL:03-3292-2051 FAX:03-3292-3376
グエン・ヴァン・チュエン
〒112 東京都文京区目白台2-8-1
日本女子大学食物学科教授
TEL:03-3943-3131 FAX:03-3942-6111
黒石 哲生
〒464 愛知県名古屋千種区鹿子殿1-1
愛知県がんセンター研究所疫学部室長
TEL:052-762-6111 FAX:052-763-5233
黒木登志夫
〒108 東京都港区白金台4-6-1
東京大学医科学研究所癌細胞学研究部教授
TEL:03-5449-5255 FAX:03-5449-5414
香西 義雄
〒532 大阪府大阪市淀川区十三本町2-17-85
武田薬品工業(株)創薬研究部本部長室主席部員
TEL:06-300-6073 FAX:06-300-6207
小砂 憲一
〒062 北海道札幌市豊平区西岡3-12-2-9
(株)アミノアップ化学代表取締役社長
TEL:011-584-1233 FAX:011-584-1232
小平 晋士
〒186 東京都国立市谷保1796
(株)ヤクルト本社中央研究所
TEL:0425-77-8961 FAX:0425-77-3020
小谷 清
〒064 北海道札幌市中央区南11西15-3-15
城南荘18号
札幌医科大学病理学第2講座

TEL:011-531-1432 (自宅)
小西 陽一
〒634 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学がんセンター腫瘍病理学教授
TEL:07442-2-3051 FAX:07442-5-7308
小林 博
〒060 北海道札幌市中央区大通西6北海道医師会館6F
(財)札幌がんセミナー理事長
TEL:011-222-1506 FAX:011-222-1526
小林 正伸
〒060 北海道札幌市北区北15西7
北海道大学医学部癌研究施設病理助教授
TEL:011-706-5070 FAX:011-709-6468
斉川 雅久
〒277 千葉県柏市柏の葉6-5-1
国立がんセンター東病院頭頸科医長
TEL:0471-33-1111 FAX:0471-31-4724
斉藤 健一
〒160 東京都新宿区百人町3-26-2
呉羽化学工業(株)生物医学研究所
TEL:03-3371-3241 FAX:03-3362-8523
提坂 裕子
〒421-05 静岡県榛原郡相良町女神21
(株)伊藤園中央研究所
TEL:0548-54-0311 FAX:0548-54-1555
佐々木琢磨
〒920 石川県金沢市宝町13-1
金沢大学がん研究所化学療法部教授
TEL:0762-62-8151 FAX:0762-24-7330
笹月 健彦
〒812 福岡県福岡市東区馬出3-1-1
九州大学生体防御医学研究所遺伝学教授
TEL:092-641-1151 FAX:092-632-0150
佐竹 幹雄
〒192 東京都八王子市北野町559-6
日本水産(株)中央研究所
TEL:0426-56-5190 FAX:0426-56-5188
里井 秀三
〒105 東京都港区虎ノ門2-2-1
日本たばこ産業(株)医薬事業部
TEL:03-3582-3111 FAX:03-5572-1447
繁森 亜実
〒062 北海道札幌市豊平区西岡3-12-2-9
(株)アミノアップ化学生物化学研究室研究員
TEL:011-584-1233 FAX:011-584-1232
篠原 精一
〒102 東京都千代田区二番町12-7
(株)ツムラ医薬情報部次長
TEL:03-3221-5236 FAX:03-3221-5288
清水 延寿
〒192 東京都八王子市北野町559-6
日本水産(株)中央研究所
TEL:0426-56-5175 FAX:0426-56-5188
清水 弘之
〒500 岐阜県岐阜市司町40
岐阜大学医学部公衆衛生学教授
TEL:058-267-2245 FAX:058-265-9020

NEWS LETTER

神野 健二

〒790 愛媛県松山市堀之内13
国立病院四国がんセンター臨床研究部長
TEL:0899-32-1111 FAX:0899-31-2428

末舩 恵一

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター名誉総長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-1775

菅野 晴夫

〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1
(財)癌研究会癌研究所名誉所長
TEL:03-3918-0111 FAX:03-3917-7564

杉村 隆

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター名誉総長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3103

〒143 東京都大田区大森西5-21-16

東邦大学学長
TEL:03-3762-4151 FAX:03-3762-6211

杉本 肇

〒426 静岡県藤枝市源助301
科研製薬(株)安全性研究所研究員
TEL:054-635-2939 FAX:054-635-8940

鈴木 毅

〒227 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000
三菱化学(株)横浜総合研究所医薬第2研究所薬理2Cグループ
TEL:045-963-3405 FAX:045-963-3890

須山 靖男

〒160 東京都新宿区西新宿1-8-3 小田急
明治生命ビル
明治生命厚生事業団体力医学研究所新宿分室
TEL:03-3349-2747 FAX:03-3349-2735

瀬谷 賢二

〒102 東京都千代田区富士見1-11-2
日本化薬(株)学術DI担当
TEL:03-3237-5051 FAX:03-3237-5082

関根 一則

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所化学療法部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3586

祖父江友孝

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所がん情報研究部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3546-0630

高木 茂

〒101 東京都千代田区神田錦町1-27
大鵬薬品工業(株)がん薬剤疫学プロジェクト
TEL:03-3294-4527 FAX:03-3233-4057

高須賀信夫

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所化学療法部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3586

高橋 信治

〒101 東京都千代田区神田錦町1-27
大鵬薬品工業(株)東京支店医療病院2課副課長
TEL:03-3292-4527 FAX:03-3233-4057

高橋 俊雄

〒602 京都府京都市上京区河原町通広小

路上ル

京都府立医科大学第1外科教授
TEL:075-251-5525 FAX:075-252-1209

高橋 真美

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所生化学部
TEL:03-3542-2511 FAX:03-5565-1753

高山 昭三

〒213 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷3-8-3
昭和大学客員教授
TEL:044-877-1045 (自宅)

高山 忠利

〒113 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学医学部第2外科講師
TEL:03-3815-5411 FAX:03-5684-3989

高山 博夫

〒186 東京都国立市谷保1796
(株)ヤクルト本社中央研究所臨床微生物研究室
TEL:0425-77-8962 FAX:0425-77-3020

高谷 芳明

〒030-01 青森県青森市ハツ役字芦谷202-4
青森県産業技術開発センター技師
TEL:0177-39-9676 FAX:0177-39-9613

田口 鐵男

〒550 大阪府大阪市西区江戸堀1-18-35
肥後橋IPビル505
がん薬物療法研究会代表世話人
TEL:06-447-7106 FAX:06-447-7108

竹内 征夫

〒437-01 静岡県袋井市春岡723-1
日本老化制御研究所
TEL:0538-49-0122 FAX:0538-49-1255

竹尾 忠一

〒421-05 静岡県榛原郡相良町女神21
(株)伊藤園中央研究所第2研究室長
TEL:0548-54-0311 FAX:0548-54-7555

竹下 正純

〒879-55 大分県大分郡狭間町医大ヶ丘1
大分医科大学生化学教授
TEL:0975-86-5670 FAX:0975-49-6302

武知 敬憲

〒101 東京都千代田区神田錦町1-27
大鵬薬品工業(株)医薬学術第1部
TEL:03-3293-2297 FAX:03-3291-3180

武智 祐介

〒541 大阪府大阪市中央区道修町3-3-8
森下ルセル(株)医薬第三室
TEL:06-203-5794 FAX:06-203-4540

竹村 健

〒060 北海道札幌市北区北12西6
北海道大学電子科学研究所教授
TEL:011-706-2594 FAX:011-706-4970

田澤 賢次

〒930-01 富山県富山市杉谷2630
富山医科薬科大学医学部臨床看護学科教授
TEL:0764-34-2281 FAX:0764-34-5181

田島 和雄

〒464 愛知県名古屋千種区鹿子殿1-1
愛知県がんセンター研究所疫学部長

TEL:052-762-6111 FAX:052-763-5233

立松 正衛

〒464 愛知県名古屋千種区鹿子殿1-1
愛知県がんセンター研究所病理学第一部部長
TEL:052-762-6111 FAX:052-764-2971

田中隆一郎

〒186 東京都国立市谷保1796
(株)ヤクルト本社中央研究所
TEL:0425-77-8960 FAX:0425-77-3020

田中 卓二

〒500 岐阜県岐阜市司町40
岐阜大学医学部第1病理助教授
TEL:058-265-1241 FAX:058-265-9005

田中 英夫

〒537 大阪府大阪市東成区中道1-3-3
大阪府立成人病センター調査部調査課調査係長
TEL:06-972-1181 FAX:06-972-7749

田中 基裕

〒920 石川県金沢市宝町13-1
金沢大学がん研究所化学療法部助教授
TEL:0762-62-8151 FAX:0762-22-5831

谷口 直之

〒565 大阪府吹田市山田丘2-2
大阪大学医学部生化学教授
TEL:06-879-3420 FAX:06-879-3429

田原 栄一

〒734 広島県広島市南区霞1-2-3
広島大学医学部第1病理教授
TEL:082-257-5145 FAX:082-257-5149

田村 浩一

〒060 北海道札幌市中央区北2西12
北海道対がん協会検診センター所長
TEL:011-231-3416 FAX:011-231-3417

津金昌一郎

〒277 千葉県柏市柏の葉6-5-1
国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部部長
TEL:0471-33-1111 FAX:0471-34-6862

津熊 秀明

〒537 大阪府大阪市東成区中道1-3-3
大阪府立成人病センター調査部疫学課課長
TEL:06-972-1181 FAX:06-972-7749

辻 一郎

〒980-77 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1
東北大学医学部公衆衛生学講師
TEL:022-274-1111 FAX:022-275-4877

津田 洋幸

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所化学療法部部長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3586

坪野 吉孝

〒277 千葉県柏市柏の葉6-5-1
国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部
TEL:0471-34-6850 FAX:0471-34-6862

寺田 雅昭

〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所所長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3248-0326

NEWS LETTER

徳田 春邦

〒602 京都府京都市上京区河原町通広小路上ル

京都府立医科大学生化学

TEL:075-251-5315 FAX:075-213-2746

徳留 信寛

〒467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

名古屋市立大学医学部公衆衛生学教授

TEL:052-853-8174 FAX:052-842-3830

富永 祐民

〒464 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1

愛知県がんセンター研究所所長

TEL:052-762-6111 FAX:052-763-5223

豊島久真男

〒537 大阪府大阪市東成区中道1-3-3

大阪府立成人病センター総長

TEL:06-972-1181 FAX:06-981-7050

中江 大

〒634 奈良県橿原市四条町840

奈良県立医科大学附属がんセンター腫瘍病理助教

TEL:07442-2-3051 FAX:07442-5-7308

中崎 久雄

〒259-01 神奈川県中郡大磯町月京21-1

東海大学大磯病院外科

TEL:0463-72-3211 FAX:0463-72-5262

中島 進

〒078 北海道旭川市西神楽4線5-3-11

旭川医科大学歯科口腔外科学手術部助教

TEL:0166-65-2111 FAX:0166-65-6114

永田 知里

〒500 岐阜県岐阜市司町40

岐阜大学医学部公衆衛生

TEL:058-267-2247 FAX:058-265-9020

中村 聡子

〒160 東京都新宿区西新宿1-8-3 小田急

明治生命ビル

(財)明治生命厚生事業団新宿健診センター

TEL:03-3349-2604 FAX:03-3349-2735

中村 正和

〒536 大阪府大阪市城東区森之宮1-6-107

(財)大阪がん予防検診センター調査課課長

TEL:06-969-6711 FAX:06-969-6720

中村 孝志

〒422 静岡県静岡市谷田52-1

静岡県立大学薬学部衛生化学教室

TEL:054-264-5682 FAX:054-264-5099

中村 宣督

〒606-01 京都府京都市左京区北白川追分町

京都大学農学部食品工学教室農業分析学研究室

TEL:075-753-6282 FAX:075-753-6284

中村 好志

〒422 静岡県静岡市谷田52-1

静岡県立大学薬学部衛生化学教室

TEL:054-264-5682 FAX:054-264-5099

ナラシマン・ラマ・ラツナム

〒437-01 静岡県袋井市春岡723-1

日本老化制御研究所

TEL:0538-49-0122 FAX:0538-49-1255

成澤 富雄

〒010 秋田県秋田市本道1-1-1

秋田大学医療技術短期大学教授

TEL:0188-34-1111 FAX:0188-31-3576

新津洋司郎

〒060 北海道札幌市中央区南1西16

札幌医科大学第4内科教授

TEL:011-611-2111 FAX:011-612-7987

西野 輔翼

〒602 京都府京都市上京区河原町通広小

路上ル

京都府立医科大学生化学教授

TEL:075-251-5316 FAX:075-213-2746

西野 善一

〒980 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

東北大学医学部公衆衛生学

TEL:022-274-1111 FAX:022-275-4877

西村 暹

〒300-33 茨城県つくば市大久保3

萬有製菓(株)専務取締役つくば研究所所長

TEL:0298-77-2000 FAX:0298-77-2027

西村 博

〒106 東京都港区西麻布3-2-6六本木フジビル

日本シャクリー(株)顧問(技術本部)

TEL:03-3404-2390 FAX:03-3404-3348

西谷 巖

〒020 岩手県盛岡市内丸19-1

岩手医科大学産婦人科教授

TEL:0196-51-5111 FAX:0196-22-1900

仁保 健

〒160 東京都新宿区四谷1-22東伸24四谷ビル

持田製菓(株)医薬開発部

TEL:03-3225-6311 FAX:03-3351-4628

野田 浩一

〒160 東京都新宿区四谷1-22東伸24四谷ビル

持田製菓(株)医薬開発部

TEL:03-3225-6331 FAX:03-3351-4628

萩本 啓文

〒101 東京都千代田区神田錦町1-19 神田

橋パークビル

大鵬薬品工業(株)研究開発企画部課長

TEL:03-3294-4527 FAX:03-3233-4057

橋本 嘉幸

〒120 東京都足立区弘道1丁目3-22

(財)佐々木研究所所長

TEL:03-3886-1016 FAX:03-3886-9207

畑中 正一

〒566 大阪府摂津市三島2-5-1

塩野義製薬(株)医学研究所所長

TEL:06-382-2612 FAX:06-382-2598

服部 信

〒236 神奈川県横浜市金沢区富岡西4-75-5

元東京都立駒込病院院長

TEL:045-775-1785 (自宅)

花井 彩

〒537 大阪府大阪市東成区中道1-3-3

大阪府立成人病センター調査部

TEL:06-972-1181 FAX:06-972-7749

林 裕造

〒228 神奈川県相模原市鶴野森1-30-2-711

国立衛生試験所客員研究員

TEL:0427-46-3591 (自宅)

早津 彦哉

〒700 岡山県岡山市津島中1-1-1

岡山大学薬学部薬品化学教授

TEL:086-251-7945 FAX:086-254-2129

原 征彦

〒426 静岡県藤枝市藤枝2-1-17

三井農林(株)食品総合研究所所長

TEL:054-644-1411 FAX:054-644-6255

日野田裕治

〒060 北海道札幌市中央区南1西16

札幌医科大学第1内科講師

TEL:011-611-2111 FAX:011-613-1141

樋野 興夫

〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1

(財)癌研究会癌研究所実験病理部長

TEL:03-5394-3815 FAX:03-5394-3815

日野 茂男

〒683 鳥取県米子市西町86

鳥取大学医学部ウイルス学教授

TEL:0859-34-8021 FAX:0859-34-8133

平井 暉

〒101 東京都千代田区神田錦町1-27

大鵬薬品工業(株)医薬学術第1部長

TEL:03-3293-2297 FAX:03-3291-3180

広沢 聖一

〒105 東京都港区虎ノ門2-2-1

日本たばこ産業(株)医薬事業部学術次長

TEL:03-3582-3111 FAX:03-5572-1447

広瀬 雅雄

〒467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

名古屋市立大学医学部第1病理助教

TEL:052-853-8155 FAX:052-842-0817

広瀬 善信

〒500 岐阜県岐阜市司町40

岐阜大学医学部第一病理

TEL:058-267-2235 FAX:058-265-9005

広橋 説雄

〒104 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター研究所副所長

TEL:03-3542-2511 FAX:03-3248-0326

福島 昭治

〒545 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-54

大阪市立大学医学部第1病理教授

TEL:06-645-2040 FAX:06-646-3093

福武 昌人

〒104 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター研究所生化学部

TEL:03-3542-2511 FAX:03-3543-9305

福田 一典

〒104 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター研究所がん予防研究部室長

TEL:03-3542-2511 FAX:03-3543-9305

福地 茂穂

〒327 栃木県佐野市村上町903

(株)波里顧問

NEWS LETTER

TEL:0283-23-7331 FAX:0283-23-5401
藤井 孝美
〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-9-11
呉羽化学工業(株)医薬品部
TEL:03-3249-4738 FAX:03-3249-4730
藤井 雅彦
〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-9-11
呉羽化学工業(株)医薬品事業部
TEL:03-3249-4732 FAX:03-3249-4730
藤永 蕙
〒060 北海道札幌市中央区南1西17
札幌医科大学がん研究所分子生物学教授
TEL:011-611-2111 FAX:011-615-3099
藤本伊三郎
〒537 大阪府大阪市東成区中道1-3-3
大阪府立成人病センター内
地域がん登録全国協議会
TEL:06-972-1181 FAX:06-977-2030
藤森 敏雄
〒102 東京都千代田区平河町2-7-6
(株)日経BP日経メディカル編集部副編集長
TEL:03-5210-8388 FAX:03-5210-8110
細川真澄男
〒060 北海道札幌市北区北15西7
北海道大学医学部癌研究施設病理教授
TEL:011-716-2111 FAX:011-709-6468
堀内 正敏
〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台
東海大学医学部耳鼻科助教授
TEL:0463-93-1121 FAX:0463-94-1611
前田 浩
〒860 熊本県熊本市本荘2-2-1
熊本大学医学部微生物学教授
TEL:096-373-5098 FAX:096-362-8362
前田 涉
〒541 大阪府大阪市中央区道修町3-3-8
森下ルセル(株)医薬第三室
TEL:06-203-5794 FAX:06-203-4540
前村 和也
〒102 東京都千代田区二番町12-7
(株)ツムラ医薬情報部課長
TEL:03-3221-0001 FAX:03-3221-5288
牧田 章
〒061-14 北海道恵庭市黄金町196-1
北海道文教短期大学食物栄養学科教授
TEL:0123-34-0011 FAX:0123-34-0211
牧田 浩樹
〒500 岐阜県岐阜市司町40
岐阜大学医学部第1病理学
TEL:058-265-1241 FAX:058-265-9005
真嶋 敏光
〒634 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学がんセンター腫瘍病理
TEL:07442-2-3051 FAX:07442-5-7308
増田 光治
〒510 三重県四日市市宝町1-3
太陽化学(株)総合研究所 Tea Science &
Technology Lab.
TEL:0593-47-5404 FAX:0593-47-5417

松浦 広道
〒739-11 広島県高田群甲田町下甲立1624
湧永製薬(株)OTC研究所研究室長
TEL:0826-45-2331 FAX:0826-45-4351
松江 一
〒030-01 青森県青森市八ツ役字芦谷202-4
青森県産業技術開発センター研究管理監
(開発部長)
TEL:0177-39-9676 FAX:0177-39-9613
松島 正浩
〒153 東京都目黒区大橋2-17-6
東邦大学医学部第2泌尿器科教授
TEL:03-3468-1251 FAX:03-3468-3651
松永 謙一
〒160 東京都新宿区百人町3-26-2
呉羽化学工業(株)生物医学研究所
TEL:03-3362-7326 FAX:03-3362-8523
松本 一政
〒186 東京都国立市谷保1796
(株)ヤクルト本社中央研究所臨床微生物研
究室
TEL:0425-77-8960 FAX:0425-77-3020
松本なつき
〒426 静岡県藤枝市藤枝2-1-17
三井農林(株)食品総合研究所
TEL:054-644-1411 FAX:054-644-6255
水上 民夫
〒194 東京都町田市旭町3-6-6
協和発酵工業(株)東京研究所主任研究員
TEL:0427-25-2555 FAX:0427-26-8330
宮崎 保
〒005 北海道札幌市南区川沿14-1-5-1
札幌南通信病院院長
TEL:011-571-5101 FAX:011-571-1196
宮崎 央子
〒555 大阪府大阪市西淀川区歌島4-6-5
江崎グリコ(株)中央研究所
TEL:06-477-8424 FAX:06-477-6850
宮地 樹彦
〒103 東京都中央区日本橋本町3-5-1
三共(株)学術開発第2部部長代理
TEL:03-5255-7144 FAX:03-5255-7146
三輪 晃一
〒920 石川県金沢市宝町13-1
金沢大学医学部第2外科助教授
TEL:0762-62-8151 FAX:0762-34-4260
武藤 泰敏
〒500 岐阜県岐阜市司町40
岐阜大学医学部第1内科教授
TEL:058-267-2843 FAX:058-262-8484
村上 明
〒649-64 和歌山県那賀郡打田町西三谷930
近畿大学生物理工学部生物工学科
TEL:0736-77-3888 FAX:0736-77-4754
村越 倫明
〒132 東京都江戸川区平井7-13-12
ライオン(株)研究開発本部オレオケミカルセンタ
ー TEL:03-3613-6071 FAX:03-3616-5376

森口 晶宏
〒555 大阪府大阪市西淀川区歌島4-6-5
江崎グリコ(株)中央研究所主任研究員
TEL:06-477-8424 FAX:06-477-6850
森山 彰
〒101 東京都千代田区神田錦町1-27
大鵬薬品工業(株)国際本部国際部長
TEL:03-3294-4527 FAX:03-3233-4057
森谷 恭一
〒062 北海道札幌市豊平区西岡3-12-2-9
(株)アミノアップ販売営業課課長
TEL:011-584-1233 FAX:011-584-1232
森 秀樹
〒500 岐阜県岐阜市司町40
岐阜大学医学部第1病理教授
TEL:058-267-2235 FAX:058-265-9005
茂籠 英晴
〒103 東京都中央区日本橋本町3-5-1
三共(株)学術開発第2部課長
TEL:03-5255-7144 FAX:03-5255-7146
諸富 正己
〒186 東京都国立市谷保1796
(株)ヤクルト本社中央研究所基礎研究Ⅱ部
主任研究員
TEL:0425-77-8960 FAX:0425-77-3020
安川 憲
〒274 千葉県船橋市習志野台7-7-1
日本大学薬学部薬学科生薬学研究室専任
講師
TEL:0474-65-5487 FAX:0474-65-5440
谷内 昭
〒060 北海道札幌市中央区南1西17
札幌医科大学学長
TEL:011-611-2111 FAX:011-613-3485
山口 建
〒104 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター研究所細胞増殖因子研
究部長
TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-8170
山崎 正利
〒199-01 神奈川県津久井郡相模湖町寸
沢嵐
帝京大学薬学部薬品化学教室教授
TEL:0426-85-3734 FAX:0426-85-2574
山田 雄次
〒357 埼玉県飯能市美杉台1-27
大鵬薬品工業(株)創薬センター第一がん研
究所所長
TEL:0429-72-8900 FAX:0429-72-8913
山根 哲郎
〒602 京都府京都市上京区河原町通広小
路上ル
京都府立医科大学病院第1外科講師
TEL:075-251-5527 FAX:075-251-5522
山本 祐夫
〒556 大阪府大阪市浪速区日本橋5-9-22
サンキメディカルビル
浪速肝臓研究所所長
TEL:06-636-3882 FAX:06-636-3882

日本がん予防研究会賛助会員

山本 昇

〒540 大阪府大阪市中央区内淡路町1-2-6

堀井薬品工業(株)代表取締役社長

TEL:06-942-3481 FAX:06-942-1505

吉澤 結子

〒061-14 北海道恵庭市黄金町196-1

北海道文教短期大学生化学助教授

TEL:0123-34-0011 FAX:0123-34-0211

吉田 英策

〒300-33 茨城県つくば市大久保3

萬有製薬(株)つくば研究所生物医学研究所
第1研究室長

TEL:0298-77-2000 FAX:0298-77-2027

吉田 茂昭

〒277 千葉県柏市柏の葉6-5-1

国立がんセンター東病院副院長

TEL:0471-33-1111 FAX:0471-31-3212

吉田 憲彰

〒104 東京都中央区京橋2-14-1

中外製薬(株)研開企画部

TEL:03-3273-8549 FAX:03-3562-3046

吉見 直己

〒500 岐阜県岐阜市司町40

岐阜大学医学部第1病理講師

TEL:058-267-2235 FAX:058-265-9005

六反田 朗

〒107 東京都港区赤坂3-12-5 共友ビル

グラクソ三共(株)営業本部

TEL:03-3582-2471 FAX:03-3505-4528

若林 敬二

〒104 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター研究所生化学部・がん
予防研究部長

TEL:03-3542-2511 FAX:03-3543-9305

脇坂 明美

〒060 北海道札幌市北区北15西7

北海道大学医学部第1病理助教授

TEL:011-706-5050 FAX:011-758-4127

渡辺 昌

〒104 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター研究所がん情報研究部長

TEL:03-3542-2511 FAX:03-3546-0630

渡辺 寛

〒104 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター中央病院内視鏡部長

TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3815

渡辺 民朗

〒980-77 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1

東北大学加齢医学研究所所長

TEL:022-273-9504 FAX:022-272-4927

綿貫 雅章

〒186 東京都国立市谷保1796

(株)ヤクルト本社中央研究所

TEL:0425-77-8960 FAX:0425-77-3020

和田 武雄

〒064 北海道札幌市中央区南15西9-1-35

札幌医科大学名誉教授、国立がんセンタ
ー顧問

TEL/FAX:011-511-4077 (自宅)

95年は20社21件

継続加入をお願いします

1995年の日本がん予防研究会の賛助
会員は下記の20社21件(加入順)でし
た。ご理解に感謝するとともに、1996年
も継続してご加入下さいますようお願い
します。

(財)明治生命厚生事業団

〒160 東京都新宿区西新宿1-8-3

TEL:03-3349-2828 FAX:03-3349-2735

エーザイ(株)

〒112 東京都文京区小石川4-6-10

TEL:03-3817-5156 FAX:03-3811-6593

協和醗酵工業(株)

〒100 東京都千代田区大手町1-6-1

TEL:03-3282-0069 FAX:03-3282-0988

呉羽化学工業(株)

〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-9-11

TEL:03-3249-4738 FAX:03-3249-4730

(株)ヤクルト本社

〒186 東京都国立市谷保1796

TEL:0425-77-8961 FAX:0425-77-3020

持田製薬(株)

〒160 東京都新宿区四谷1-22

TEL:03-3359-3195 FAX:03-3225-4376

大鵬薬品工業(株)創薬センター

〒357 埼玉県飯能市美杉台1-27

TEL:0429-72-8900 FAX:0429-72-8913

堀井薬品工業(株)

〒660 兵庫県尼崎市長洲東通3-3-5

TEL:06-488-2945 FAX:06-401-0270

日本たばこ産業(株)

〒105 東京都港区虎ノ門2-2-1

TEL:03-3582-3111 FAX:03-5572-1447

(株)ツムラ

〒102 東京都千代田区二番町12-7

TEL:03-3221-0001 FAX:03-3221-5288

(株)アミノアップ化学

〒062 北海道札幌市豊平区西岡3-12-2-9

TEL:011-584-1233 FAX:011-584-1232

日本ケロッグ(株)

〒116 東京都荒川区西日暮里2-26-2

TEL:03-3805-8014 FAX:03-3805-8015

日本シャクリー(株)

〒106 東京都港区西麻布3-2-6

TEL:03-3478-1061 FAX:03-3408-9088

萬有製薬(株)

〒300-33 茨城県つくば市大久保3

TEL:0298-77-2000 FAX:0298-77-2027

日本化薬(株)

〒102 東京都千代田区富士見1-11-2

TEL:03-3237-5057 FAX:03-3237-5082

大鵬薬品工業(株)医薬学術第1部

〒101 東京都千代田区神田錦町1-27

TEL:03-3293-2297 FAX:03-3291-3180

森下ルセル(株)

〒541 大阪府大阪市中央区道修町3-3-8

TEL:06-203-5794 FAX:06-203-4540

日本水産(株)

〒192 東京都八王子市北野町559-6

TEL:0426-56-5192 FAX:0426-56-5188

三共(株)

〒103 東京都中央区銀座2-7-12

TEL:03-3562-7561 FAX:03-3562-7571

ベータ食品(株)

〒530 大阪府大阪市北区芝田1-4-14

TEL:06-371-7111 FAX:06-371-7110

山之内製薬(株)

〒305 茨城県つくば市御幸が丘21

TEL:0298-52-5111 FAX:0298-52-5379

96年も3社が新規加入

加入申し込みは事務局まで

1996年は2月末現在で新規に下記の3
社が加入しました。厚く御礼申し上げます。
なおご加入申し込み、お問い合わせは

事務局 TEL:011-241-4550

FAX:011-222-1526まで。

江崎グリコ(株)

〒555 大阪府大阪市西淀川区歌島4-6-5

TEL:06-477-8424 FAX:06-477-6850

三井農林(株)

〒426 静岡県藤枝市藤枝2-1-17

TEL:054-644-1411 FAX:054-644-6255

日本老化制御研究所

〒437-01 静岡県袋井市春岡723-1

TEL:0538-49-0122 FAX:0538-49-1255

発がんプロモーション を考え直す

黒木 登志夫

(東京大学医科学研究所癌細胞学研究部教授)

二段階発がん研究の50年

発がんにイニシエーションとプロモーションの二段階が存在するという概念は、Schubik, Berenblumの実験によって1940年代のはじめに提案された。マウスの皮膚に先ず発がん物質を塗布し、つづいてクロトンオイルという植物油を塗ると皮膚腫瘍が生じるという実験であった。この実験が見事だったのは、クロトンオイル自身が発がん性がなく、しかも順序を入れかえ、クロトンオイルを最初に、その次に発がん物質を投与したときには、腫瘍を生じないという点であった。このことから、発がんには引き金となるイニシエーションと、それを促進させるプロモーションの二つの時期が存在するという説が説得力をもって研究者を魅了した。クロトンオイルから有効成分としてホルボールエステル類が同定され、そのなかでも特に強力な作用をもつTPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) が分離された。

TPAは実に重宝な「試薬」であった。何しろ、TPAを培養細胞に加えると、分化したり、抑えられたり、何かが発現したり、何らかの変化が起きるのだ。TPAを用いた研究が癌学会をかざり、杉村先生から「TPAology」と皮肉られたりした。国立がんセンター研究所の藤木先生のグループは、まるで手品のように次々と新しい発がんプロモーターを発表した。しかし、何故、TPAや発がんプロモーターがそんなに多彩な生物学的な作用を発揮するのか、それが発がんとのどのように関係しているのかはなかなか分からないままであった。

そのようななかで登場したのがCキナーゼである。細胞膜の脂質によって活性化されるこのリン酸化酵素は、TPAによって活性化されることが分かるや、がん研究者の注目を集めるようになった。TPAによって引き起こされる様々な現象は、とりもなおさずCキナーゼが関わっている反応だったのだ。Cキナーゼは細胞



生物学、シグナル伝達の研究に対して大きなインパクトを与えた。しかし、Cキナーゼが本当にプロモーションに関与しているのか、もし関与しているのならその下流はどのように発がんに連なっているのかについて、まだ不明のままである。Cキナーゼは発がんプロモーションについて中途半端な理解を与えただけでとどまっているといってもよい。

TPAによるCキナーゼ活性化の研究より少し遅れて、ラスがん遺伝子が分離され、マウス皮膚発がんではラスの活性化につづくCキナーゼの活性化として、二段階発がんのメカニズムが語られるようになった。

ヒトのがんにどこまであてはまるか

1980年代のがん遺伝子発見はまさに革命的なものであった。がん研究は「リストラ」を余儀なくされた。PCR法の普及は、それまで手をつけられなかったヒトのがんを第一級の実験材料とした。臨床と基礎研究者の協力によって、ヒトの発がんのメカニズムが遺伝子レベルで語れるようになってきた。

ヒト発がんのメカニズムへの理解が進むに従い、従来言われてきたイニシエーション、プロモーションの概念がどこまでヒトにもあてはまるか再検討する必要が出てきた。イニシエーション、プロモーションをヒトにあてはめるとき、二つの面がある。一つは、イニシエーター、プロモーターという物質面からの検討である。イニシエーターは発がん物質であるので、ヒトでも同じと考えて無理がない。問題はプロモーターである。先に述べたようにプロモーターにはそれ自身発がん性がなく、したがって突然変異も起こさない。そのくせ発がんを促進する。ヒトのがんで同じような物質を求めるとすれば、胃がんの食塩、大腸がんの胆汁酸、乳がんのホルモンなどであろう。その他のがんではまだほとんど分かっていない。食塩と胆汁酸あるいはホルモンにしても、どれも生命に必須なものだけに、その関与を動物実験、ヒトの材料で完全に説明するのはむずかしい。まだ、情況証拠といった段階である。

もう一つの側面、メカニズムの面では、イニシエーションとなるラスがん遺伝子の活性化はヒトのがんの少なくとも20%で発見されている。何もラス遺伝子でなくとも、がん遺伝子の活性化は多

かれ少なかれヒトのがんで見つかったので、どの段階で起こるかという点を除けば、ヒトでもマウスの皮膚の発がん実験系でも同じである。ここでも問題はプロモーションのメカニズムである。TPAのようにCキナーゼの活性化という“epigenetic”のメカニズムの確かな証拠はヒトのがんではっきりしない。そのようなデータが得られたとしても、発がんの原因なのか、発がんに伴って生じた様々な変化の一つなのかの区別がつかない。

多段階発がんに吸収合併されるか

私はこの35年間発がん研究をつづけてきた。最初、細胞培養から入り、化学発がん物質によるトランスフォーメーションに成功した後、発がん物質の代謝活性化とDNA、蛋白への結合、そして突然変異の研究へと進んだ。1970年代の後半、より生物学的な研究へと方向を転じたいと考え、発がんプロモーションとケラチノサイトを材料としこの10余年研究を行っている。つい最近もCancer Research誌に発がんプロモーション抑制実験を発表したばかりである。発がんプロモーション期に働くCキナーゼの分子種の研究から、二つの新しい分子種をクローニングしその生物学的な機能を、トランスジェニックマウスなどを用い研究しているところである。

このように、発がんプロモーションをメシ(研究費)のタネとし、それなりに仲間から認められている。しかし、最近になって思うのは、発がんプロモーションという概念がこれからも生きつづけられるかということである。上に書いたように、物質という面からもメカニズムの立場からも、ヒトのがんで発がんプロモーションを求めすぎのには無理があるのではなかろうか。研究を進める上での作戦(オペレーション)としては十分に存在価値があったし、多くの成果をあげてきた。しかし、今後発がんプロモーションは多段階発がんのなかに吸収されていくのが歴史の流れのように思える。

今、遺伝子の時代、そしてPCRの時代にあっては、伝統的な概念を見直し、新しい作戦を立てる必要があると思う。そのためにはあえて自分の研究テーマを否定するのもしむを得ないことも知れない。

がん予防薬開発に向けて

広瀬 雅雄

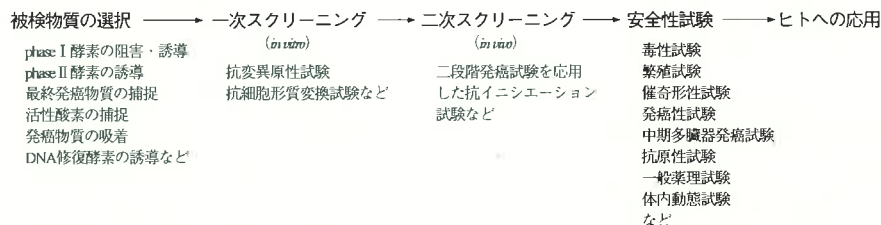
(名古屋市立大学医学部第一病理学助教授)

昨年の12月10-15日にわたり、名古屋大学農学部教授大澤俊彦教授を組織委員長として浜松で開催された「食品因子の化学とがん予防」国際会議は、諸外国を含め250を越える演題数、約1000名の参加者を集め無事成功裏に終了いたしました。ここに実行委員の一人として本研究会会員の方々の多大な御協力に対し厚く御礼申し上げます。本国際会議は会報第5号にも大澤教授から御紹介がありましたように、食品素材を主題とし、その中からがん予防に寄与する因子を見だし、食生活を通じたがん予防あるいはがん予防薬開発に役立てることを目的としており、成分の抽出、生理活性、代謝、フリーラジカル、抗変異原性、動物を用いた発癌抑制試験、発癌抑制機構、疫学、介入試験、臨床応用など極めて広い分野の話題に関して討議されました。このように広い分野の研究者が一堂に会したのは本邦では初めてのことであり、今後このような会議を継続して開催することが望まれ、会員各位の御協力が不可欠でありますのでよろしくお願い申し上げます。

さて近年がんの化学予防に多くの関心が集まり、多数の化合物について「がん」に効く」あるいは「化学予防剤として有効である」との発表がなされております。しかしこのような物質を最終的にどのように評価しヒトに応用してゆくかは今後の大きな問題であり、これにはより良いスクリーニング法の開発が急務と考えられます。

発癌物質の持つイニシエーション作用を抑制する化合物を検討する場合にはPhase I 酵素の修飾能、Phase II 酵素誘導能、酸化能、発癌物質の吸着能などの強い物質を選び、まずAmes試験などの変異原性試験やcell transformation assayなどの応用により一次スクリーニングを行い、さらに抑制効果の強い物質を実際に発癌物質と同時期に動物に投与し、発癌抑制効果を確認する二次スクリーニングを行うという二段階のスクリーニングシステムが必要と考えられます。実際このような方法によりヘテロサイクリックアミン、ベンツピレン、アフラトキシン、

【イニシエーション抑制物質のスクリーニング】



【プロモーション抑制物質のスクリーニング】

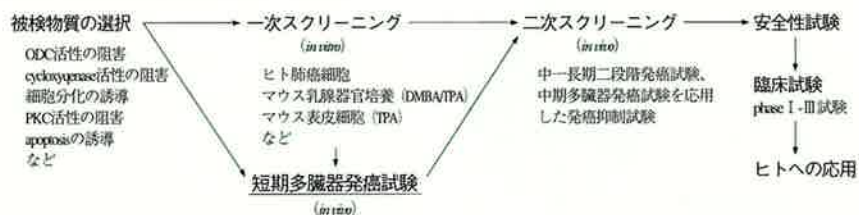


図1 がん予防薬開発のスクリーニング法と現在開発中の短期多臓器発癌試験法の位置づけ

タバコ煙中のニトロソアミンであるNNKなど環境発癌物質の発癌性を、ヒトが摂取可能な濃度で抑制させる物質が見いだされ、中には食品添加物として実用化へ向けた研究のなされているものもあります。また近い将来には、ある特定の発癌物質に暴露されている集団ではがん予防のためにどのような食品を積極的に摂取すべきかという方向付けもなされてくると思います。

一方、発癌プロモーションあるいはプログレッションの抑制物質はがん化、がんの進展、さらに浸潤、再発、転移を抑制させるものであり、医薬品としての応用が考えられ重要性のさらに高いものがあります。このクラスの物質として細胞の分化誘導能のあるレチノイド、ポリアミン阻害剤であるDMFO、シクロオキシゲナーゼ阻害能のある非ステロイド系抗炎症剤、抗エストロゲン剤であるタモキシフェンなどいくつかの物質が臨床試験に供されています。プロモーション抑制物質検索のためのin vitro 一次スクリーニングシステムとしては、ヒト肺癌細胞に対する増殖抑制を指標とした系、マウス乳腺器官培養・TPAを用いhyperplastic alveolar noduleを指標とした系など開発されておりますが、動物実験の結果とはかなりのギャップがあり満足できる状態とは言えません。特に標的臓器を特定できないのが最大の難点と思われます。従って、一次スクリーニングで良い成績が得られた物質を動物を用いた二次スクリーニング(二段階試験法)を行うと、ある臓器で発癌を抑制しても他の臓器では逆に促進するような相反した結果の得られることが往々にしてあります。

この問題を解決するには一次スクリーニングに器官培養のような臓器を考慮したシステムを積極的に開発する、あるいは動物を用いた二次スクリーニングの期間を短縮して一次スクリーニングとして代用する方法があると考えられます。現在、肝臓では前癌病変であるGST-P陽性細胞巣をマーカーとして8週間で発癌修飾物質を見いだす中期試験法、大腸でも前癌病変であるaberrant cryptfociをマーカーとした短期試験法が確立されております。肺や乳腺においても前癌病変は発癌物質投与後かなり早期に発現してきます。従ってヒトの癌で増加傾向のある肺、大腸、乳腺、肝だけに限れば10週前後の期間で発癌修飾作用の検出可能な短期多臓器発癌試験法の開発が可能であり、スクリーニングできる化合物の数が飛躍的に増加することになると考えられます(図1)。

動物、特にラットを用いた二次スクリーニングで最大の問題点は供給可能な化合物の量的問題であり、たとえ有望な物質であっても検索するに十分な量が得られず残念な思いをすることがしばしばあります。短期の二次スクリーニング法が確立されれば必要な化合物の量は少なくなります。それでも数十グラムは必要となるでしょう。化合物の円滑な供給方法を確立することもがん予防薬開発にとっては大きな課題の一つであります。

がん予防は研究者のみでなく国民全体にとっても身近で極めて関心のある課題であります。今後積極的に公開講座を開くなど、国民にがん予防に関する正しい知識を啓蒙してゆくことも本研究会の役割と考えております。

食用油の問題

—油パラドックス—

前田 浩

(熊本大学医学部微生物教授)

油は古来、我々の生活上大変重要で、油を注ぐ、油がさける、油がのったなどと、勢いや活力の代名詞であります。事実、油に含まれるカロリーも糖質や蛋白質の2.3倍もあって、栄養学で、カロリー摂取量を増すには脂質をいかに増やすかの問題となっているのです。さて、タバコ、酒と同様、脂質の過剰摂取は心臓病や癌の要因として識者の間で危惧されるべきものの一つとの考え方が強いようですが、最近、EC12カ国中、アルコール消費量トップのフランス（年間12.6L）と喫煙率トップのギリシャ（男性の55%）が、トータルの脂質摂取量がほぼ同じであるにもかかわらず、これらの何れも控え目に摂取するフィンランド人よりも心筋梗塞死や大腸癌死がきわめて少ないとの報告がありました。また、フランス人の心筋梗塞が少ないことの一つはフレンチパラドックスといわれていますが、この説明として、赤ワインに含まれている抗酸化物質と、地中海地方を中心に多く消費されているオリーブオイルに起因するのではないかと推測されていることは皆様御存じのとおりです。

さて、私達の研究室では、いわゆるフリーラジカルの研究を行っていますが、数多くあるフリーラジカルの一つに過酸化脂質（ROOH; 過酸化水素のHOOHと比べて下さい）から生ずるラジカル（つまり脂質ラジカル）があります。このラジカルには三種類が考えられ、化学記号ではR[•]、RO[•]、およびROO[•]となります。余分の点が余分の電子を示し、ラジカルであることを示しますが、このうちROO[•]が、細胞毒性（殺菌性、DNA切断性）において、最も強いことを見出しました（1、2）。このROO[•]は過酸化脂質（ROOH）とヘム鉄（赤身の肉のミオグロビン、ヘモグロビン）やヘミンなどが共存すると生ずることです。ROOHは精製したりノール酸や精製食用油を普通に空気と混ぜる、あるいは過熱すると自然に生じます。そこで、私達は市販の精製食用油、粗製食用油、それにギリシャから取り寄せた6種のヴァージンオリーブ油、エキストラヴァージンオリーブ油

を、(a) ROOHの生成速度、(b) ヘモグロビンやヘミン共存下でアルキルパーオキシサイドラジカル（ROO[•]）の生成速度、(c) 生じてくるROO[•]の消去能、の三点について調べてみました。どの油もビンの栓を開けたてのときは脂質過酸化物質（ROOH）はゼロですが、37℃とか、空気に接触する時間が長くなるに従って、殆どの市販の無色透明の精製食用油の過酸化価（ROOH値）は増加します。このことは一応予想された事実です。ところが、精製度の低い（粗製の）菜種油、ゴマ油、コーン油でははるかにROOHの生成速度が遅いのです。さらに、ROO[•]の生成もこのROOHとほぼ同様の結果となりました。ところが、注目すべきことが判ってきました。それは、これらの油から生じてくるラジカルのROO[•]を中和・消去する成分が、市販の精製食用油の中には全くなくなっているのです。これに対し、圧倒的に、これら三点で優れた性質を示したのが、ギリシャから取り寄せたオリーブ油です。日本製の精製オリーブ油は、色も無色で、脂質ラジカル消去活性の立場からは2~3級品でした。この一連の油の研究でわかったことは、野菜と同様に、油においても緑黄色がよいのです。ヴァージン・オリーブ油は緑色で、粗製菜種油などは黄金色です。戦前の油はごまでも菜種でも色も香りも強かったことを記憶されている方が多いと思いますが、現代の食品（製油）工業では、このような抗ラジカル・抗酸化成分を温存した精製油の製造には全く関心がなく、今日の私達の考え方からすると無知といわれても仕方がありません。

さて、このROO[•]と発癌についても一言触れたいと思います。まず、ROO[•]を消去する活性を100種以上の野菜、根菜、お茶類などを用いて測定しました（3）。結論は緑色の濃い葉菜ほどそのROO[•]を消去する活性が強いということであり、【白色の白菜やキャベツでは最低値で、イモ類、お茶類、豆類（黒豆>小豆>緑豆>大豆>>グリーンピース、インゲン豆）が強い】。この活性の強いもの程、EB-ウイルスによるB-リンパ球に対するトランスフォーメーションにより出現するEA抗原の出現抑制活性が強かったのです。つまりEBウイルスによるトランスフォーメーションにおけるプロモーター活性の抑制活性が強いのです。この両者の活性（ROO[•]の消去と

プロモーションの抑制）の間に有意の相関関係（ $r=0.84$ ）があったのです（3）。このときもう一つ注目すべき発見は、このラジカルスカベンジャー活性に関し、野菜が生よりゆでたほうがはるかによく、ゆで汁（スープ）に有効成分の殆どが移っています（3）（このことは拙著・文献（4）に詳しい）。

上に記したROO[•]の生成に関して、高脂肪食に加えて赤身の肉（ヘム）の摂取量が高いことが、大腸癌、乳癌、肺癌などの発生頻度が高いことの相関が疫学では言われております。我々は実験的にラットでこのことを証明しております。つまり、微量の発癌剤を含む高リノール酸食に鉄分としてヘモグロビンを添加することにより、発癌頻度が4倍も上昇したのです（5）。このことから、過剰のヘム摂取は過酸化脂質に対する補助因子であると思われます。ポリフェノール、ペクチン、カテキンなどは抗ラジカル作用に加えて、鉄の吸着ということも考えられ、この点からも発癌に対し防御的になるのかも知れません。

また、別の研究から、ROO[•]と細菌のプラスミドDNAを試験管の中で接触させるとプラスミドのDNAに切断が生じることを見出しましたが、この系にROO[•]の消去剤を加えるとDNAの切断が抑えられます。ROO[•]消去活性が強いものほど、有意にDNAの切断を抑えるのです（6）。従って、

ROOH + ヘム → ROO[•] → DNA 傷害 →
突然変異 → ガン化

の図式が裏付けられたと言えます。もちろん、これ以外にO₂⁻やさらに最近話題の[•]NOおよびその化学代謝物などもDNAに損傷を与えることは最近のホットな話題であります。

次に、最近、私達の研究でヘテロサイクリックアミンによるサルモネラ菌の突然変異活性と、ヘテロサイクリックアミンから生ずるO₂⁻量の間に有意に正の相関関係があることがわかりました（7）。これはスーパーオキシドの変異原性を支持する知見と考えられますが、スーパーオキシドは、容易にリノール酸その他の（不飽和）脂肪酸と反応し容易に脂質ラジカルとなります。ここでなぜ脂質ラジカルに固執しているかという、このラジカル（ROO[•]）は他の酸素ラジカルの

カンボジア

渡辺 昌

(国立がんセンター研究所がん情報研究部長)



第4回APACT会議でタオ名誉会長と筆者

*OH (水酸化ラジカル) やスーパーオキサイド ($O_2^{\cdot-}$) よりはるかに生体内での半減期が長く、 ROO^{\cdot} になると脂質をもつ細胞 (微粒子) の内に溶け込み易く、脂質として挙動し、安定化して体内の脂肪組織に蓄積することが考えられるからです。つまり、生体内でははるかに (適度に) その作用が強いと考えられます。

これまで、リノール酸は必須脂肪酸として、また血中コレステロールを下げるとの立場で重要と考えられていました。そのため、リノール酸リッチの紅花油などがことのほか推奨されているわけです。しかし、リノール酸のコレステロール低下作用も今では誤りであることが分かったのみならず、私どもの研究では、精製紅花油などはむしろラジカルの立場からはプロオキシダントであるから、個人的に好ましからざるものと考えています (6)。何れにしても現今の食用油には問題が少なくないようです。

(参考文献)

- (1) T. Akaike, K. Sato, S. Ijiri, Y. Miyamoto, M. Kohno, M. Ando, and H. Maeda: Bactericidal activity of alkyl peroxy radicals generated by heme-iron-catalyzed decomposition of organic peroxides. *Arch. Biochem. Biophys.*, 294, 55-63, 1992.
- (2) T. Akaike, S. Ijiri, K. Sato, T. Katsuki, and H. Maeda: Determination of peroxy radical-scavenging activity in food by using bactericidal action of alkyl peroxy radical. *J. Agric. Food Chem.*, 43, 1995.
- (3) H. Maeda, T. Katsuki, T. Akaike, and H. Yasutake: High correlation between lipid peroxide radical and tumor-promoter effect: Suppression of tumor promotion in the Epstein Barr virus/B-lymphocyte system and scavenging of alkyl peroxide radicals by various vegetable extracts. *Jpn. J. Cancer Res.*, 83, 923-928, 1992.
- (4) 前田 浩: 野菜はガン予防に有効か・酸素ラジカルを巡る諸問題、菜根出版、東京、1995。
- (5) 福島ゆかり、高木幸一、高野正博、前田浩: 高脂肪・高鉄分食による大腸発癌の促進とラジカルスカベンジャー食による発癌抑制。 *消化器癌の発生と進展*、7、199-201、1995。
- (6) H. Maeda, T. Akaike, and T. Yamada: Lipid radical scavenging capacity of vegetables and edible oils. International Conference on Food Factors. (Dec. 10-15, 1995, Hamamatsu, Japan) [Abstracts p. 116]
- (7) K. Sato, T. Akaike, Y. Kojima, M. Ando, M. Nagao, and H. Maeda: Evidence of direct generation of oxygen free radicals from heterocyclic amines by NADPH/Cytochrome P-450 reductase *in vitro*. *Jpn. J. Cancer Res.* 83, 1204-1209, 1992

昨年11月末に1週間カンボジアへWHOコンサルタントとして赴いた。1993年に現在のラナリット殿下を第1首相とする立憲君主制政府が発足したばかりで、まさに日本の戦後2年目を彷彿とさせる状態であった。アジアの最貧国であり、約1000万人の国民の個人当たりの平均年収は200ドルしかない。ちなみに経済発展が著しい台湾、タイ、マレーシア、インドネシアなどでは平均年収3000ドル程度、日本は3万ドル以上である。

ASEAN諸国はオーストラリアやタイ、シンガポールなどを筆頭に、国際的たばこ産業の圧力から国民の健康を守るためにたばこ対策を積極的に進めている。カンボジアは政府が弱体な内に自由貿易の名の元にたばこ企業に蹂躪されているので、どのような対策を立てれば良いか専門家を派遣して欲しいというのがWHOへの依頼である。

私は国際的たばこ産業の圧力というもの今まで直接に感じたことはなかったが、プノンペンに降り立って、あちらこちら調査して廻り、これ程とは、と不明を恥じた。カンボジア政府は歳入400億円の約30%、120億円をたばこ税から得ているが、海外への支払いの約3分の1、210億円をたばこの輸入代金として支払っているのである。とにかく街中たばこの広告とたばこ屋があふれている状態で、プノンペンの街頭広告は半分以上がたばこの由である。

プノンペンの文盲率は60%を超え、田舎ではさらに高い。喫煙率も男性は80%程度で、女性はまだ10%程度であるが、都市では上昇している。輸入タバコは一箱60セント程度で、日本で220円のマイルドセブンもここでは60円である。たばこ1箱の金で米が1キロ半も買えるし、年収を考えるとたばこ代が、家計に重い負担となっていることはいうまでもない。

マルボロを発売しているフィリップモリス社の会長がデンバーでの記者会見でたばこの害を指摘され、“I don't smoke. We only sell cigarettes to youth, poor, black and stupid.” と言い、響きを買ったが、正にそれを世界的戦略のもとにアジアで実行しているのである。残念なのは日本たば

こ産業も輸出に熱心になっており、その分アジア諸国から攻撃対象になりつつある。将来わずかな輸出代金のために国益を損なう場合も生じかねない。

ラナリット殿下にお会いし、日本ではたばこ対策の遅れから肺癌死亡が重要な問題になっていること、カンボジアの平均寿命は現在55歳であっても幼児死亡を除けば61、2歳になること、近い将来寿命が伸びればがんは無視できない問題になること、経済的にも長期的デメリットが大きいこととお話した。殿下はすでに国際的標準でたばこ規制を行いたいとの決意をお固めのようにあり、主要閣僚10名の方に親書を送り、実現可能な各省庁のたばこ対策への協力を命じられ、その後効率よく各大臣と検討できた。小中学校や医学教育の場へのたばこに関する健康教育の導入、テレビの広告廃止、たばこ税の課税強化とその一部をスポーツや健康教育、文化遺産保護に回すこと (アンコールワットの観光事業でたばこ税以上の収入が得られる可能性がある)。政府部内にたばこ対策を効率よく進めるための委員会の設置、等である。カンボジアの田舎まで入り込んで活動しているNGOの方々にもお会いし、とくに医療協議会の協力を得て禁煙教育を拡げてもらうよう依頼した。最後に厚生省が中心となって開いたワークショップへの参加者の熱意をみる限り、まとまったたばこ対策が滑り出すと思う。長年、国立がんセンターで提唱してきたがん予防十二カ条の「たばこはできるだけ少なく」という項は「たばこを吸わない」という断固たる表現に変わった。「たばこの煙のない世界」が当たり前の社会なのだ、と皆の意識が変わるのはいつのことであろうか? 日本のがん研究者の中には、残念ながらたばこの害を十分理解していないのではないか、という人がまだ見受けられる。科学的に証明されたリスクの回避も実行できずに、言行一致のがん予防

を説くことができるのであろうか？ アメリカがあればたばこ規制に熱心で、一方では世界最大のたばこ輸出国であることに釈然としない人は多いであろう。フィリップモリス会長の発言を読み直し、我々は何をすれば良いのか考えよう。

私の考えるがん予防への道

福島 昭治

(大阪市立大学医学部第一病理学教授)

がんの原因として環境化学物質、ウイルス、放射線などがあり、ヒトがんと因果関係が明らかなウイルスについては既にそれへの感染予防対策がとられ、着々と成果があがりつつある。しかし環境化学物質についてみると、ヒトは化学発がん物質の海の中に住んでいるといわれ、また我々は種々の発がん物質を徐々にではあるが見出しながらも、職業がんを除いて環境発がん物質への曝露とがんへの懸念に対し、富士山の裾野をぐるぐる回っているのみで、人々の要求する点に自信をもって返答が出来ないのが現状である。

我々は好むと好まざるに関わらず、化学物質と接している。がん予防の面からみると、化学発がん物質に対する科学的根拠をもったリスクアセスメントがまず要求される。現在リスクアセスメントにおいて大きく憚っているのは高濃度域から低濃度域への外挿と動物からヒトへの外挿の問題を如何に解決するかであろう。前者では発がんの作用メカニズムを把握するとともにヒト集団における低濃度曝露レベルでの用量反応効果を見出す研究を進めることが重要である。また後者に対してはヒトの遺伝子を挿入したトランスジェニック動物を用いたり、ヒトの培養細胞を用いての研究を進めることで、動物での現象とヒトでのそれを比較、研究することが出来ると期待される。癌予防対策の第1歩として重要なことは科学的に誤りのないリスクアセスメントに基づくリスクコントロールを如何にするかである。したがって実験的に発がん物質を用いてあらゆる角度から研究するとともに、疫学研究者による新しい手法を用いての発がん物質に対するヒトへの曝露を含む研究が極めて重要と考える。発がん研究の結果がヒトの発がんリスクについての理解を深め、科学的知見に基づいてリスクコントロールを行うこ

とががん予防の基本であろう。

いささか古い文献だが、ドール博士によるがんの原因の大半は喫煙、アルコール、およびその他のライフスタイル因子によるとの疫学的事実は周知のことである。ライフスタイル因子への曝露を避けることはがん予防の第一歩であることに異論はあるまい。ひとは生きていくために毎日多数の(無数といった方がいいかもしれない)化学物質を摂取している。それらの大半は食物中に含まれる天然化学物質であり、また残りは食品に添加されている合成化学物質である。我々はこれらの化学物質が体内で相互に作用し、発がんを促進したり、逆に抑制したりしているだろうと、おぼろげながら推測している。実験的には環境化学物質の発がんに対する複合効果(相乗効果あるいは拮抗効果)についての成果が蓄積されつつある。しかし今のところ若干の化学物質についての成果であり、無数に存在する環境化学物質の相互作用を説明することは不可能である。また意味のあるものとはなっていない。今後、環境化学物質への曝露による複合効果を知る研究は極めて重要となるであろうし、我々はその努力をする必要があると考える。そのためには従来とは異なった科学的手法の開発が望まれる。

最近、単一の化学物質による発がん抑制に関する研究が盛んに行われている。がん予防として極めて重要であり、小生もこの研究を進めている一人である。ただし現在までの研究は単一臓器を標的とする研究が大半である。発がん物質でも、ある臓器にはがん発生を抑制するといったことが種々の発がん物質のもつ作用としてわかっている。また既存のがん抑制物質でも、詳細に検討すると他の臓器の発がんを促進する場合があることが新たにわかってきている。したがって発がん抑制物質の研究においても全身諸臓器を対象として、作用を把握する研究が重要であろう。

現在、日本の各大学で公開講座、市民講座、婦人講座などの名のもとに、がんに関する講演、啓蒙が行われている。小生も時々、講演する機会を与えられ、その折、感じることは聴衆者の大半が60歳以上の方々であるという事実である。がんが慢性疾患の一つであるという認識からすると若い人々を如何に教育するかが、がん予防にとって重要なことのひとつである。ヒト、特に若いヒトにとって

はがんの怖さを知っていても将来のこととしてわずかな注意しか払われていないのが現状であろう。彼らを啓蒙し、如何にがん予防に対する関心をもってもらい、理解を深めるにはどのような方策をたて、実施していくかを行政レベルのみならず、我々が研究者も積極的に考える必要がある。

がんの予防対策とその実践

林 裕造

(北里大学薬学部客員教授)

がん撲滅の効果的な方法は予防であり、現在、その実現を真剣に考えるべき時期にきている。そこで環境発がんに関する研究・調査の知見を踏まえて、予防対策の立案とその実践を推進する際の基本原則について考えてみたい。

基本原則の1

発がんに関与するすべての要因が明らかにされなければ予防は出来ないという考えを捨てるべきである。病気の歴史を振り返ってみると、脚気や壊血病等の代謝性疾患の場合でも、結核のような慢性感染性疾患の場合でも、原因の究明よりも予防の実践が先行し、逆に、予防の成果が原因の探究に反映されている例が多い。がんも決してその例外ではありえない。ちなみに、現在までの疫学的調査によるとヒトがんの60-70%が原因的に衣、食、住を通じて日常接触する環境化学要因に由来している。従って、日常生活にひそむ発がん要因を丹念に研究・調査し、その知見に基づいて具体的かつ綿密な対策を立て、それを実践に移すことが予防を実現させるための近道である。衛生状態の向上に伴う子宮頸部がんの減少や禁煙と肺がん減少の相関はその典型例である。

基本原則の2

大気汚染物質、食品混入物質、食品添加物、医薬品等の日常生活で接触する頻度が高く、且つ危険性が疑われる様々な化学物質を対象として動物実験等による大規模な発がん性試験が国際的に進められている。この場合、そこで得られた知見をがん予防対策にどのような形で利用すべきかが問題になる。ヒトと接触する可能性が高いすべての物質について発がん性の程度を定量的に評価して実質的安全量を求め、それらのデータに基づいてがん予防に向けた環境改善をはかるという考えは論理的のようにみえるが現実的で

はない。リスクマネジメントにおいて最も必要とされる事項はその物質が日常の暴露条件においてヒトに対して発がんリスクとなりうるか否かの判断であり、そのような判断の根拠には用量反応関係を精確に求めるための大規模な長期動物試験からのデータよりも、発がん性に関する作用機序の解析を含めた定性的あるいは半定量的な研究知見の方が有用な場合が多い。その他の問題として、現在、リスクアセスメントの実施に際して不足が感じられる資料は生体影響の知見よりも暴露に関するデータであり、この分野の研究の充実が必要とされている。

がん予防の立場から有用で現実的なリスクマネジメントの方式は、ヒトに対する発がんリスクがあると判断される物質はすべて環境から排除するか、それとの接触を避ける対策をこうじることであり、技術等の理由でその対策が無理な場合には接触を可能な限り低減させる方法を考える必要がある。ヒトに対する発がんリスクがあると判断される物質の中には明らかな genotoxic carcinogens が含まれる。non-genotoxic carcinogens については作用機序および暴露量の知見がヒトに対するリスクを判断する根拠となる。なお、リスクマネジメントに際しては、天然物や人類が以前から接触していた物質を文句なしに安全であるとみなす考えは絶対に避けるべきである。

基本原則の3

予防の具体的な方法は発がん促進要因との接触を可能な限り避け、発がん抑制要因を積極的に生活様式に導入することである。

後者は化学予防 chemoprevention と呼ばれ、現在、抗酸化剤、レチノイド、セレン化合物等の摂取を含む様々な方法が研究・調査されている。化学予防では、候補となる要因を生涯にわたる長期間生活に取り入れることになるので、それによる生体への影響をメリットおよびデメリットの観点から慎重に検討する必要がある。例えば、カロリー摂取についてみると、動物実験では、飼料の摂取量を自由摂取の70-75%に制限すると個体に対して生理的な悪影響を与えることなく発がんの抑制と寿命の延長の効果が認められるが、それ以上の制限は性腺および内分泌系に障害を与える。

基本原則の4

基本的な対策の中には様々ながんの予

防に共通に有用と思われるものの他に、特定のがんの予防を目的とするものがありうるが、必ずしも明確には分けられない。黄緑色野菜を含む多彩な食品の摂取、カロリー摂取量の調節あるいは体力に見合った適切な運動等は前者に属するいわばがん予防の基盤となる生活様式である。一方、高食塩食の長期間摂取を避けることは胃癌予防を対象としている。禁煙は肺がんの予防を目的としているが、その他のがんについての有用性を示唆する知見もある。脂肪摂取の低減は乳がん、大腸がん、肺がん等の予防への有用性が示されている。なお、今後の課題として、一般集団についての対策他に、特定のがんに対するハイリスク集団を対象とした予防対策を積極的に推進する必要がある。

基本原則の5

発がんの全過程とそれに関与する諸要因の役割が完全には分かっていない以上、予防について得られる情報も不十分である。従って、不十分で断片的な様々な情報を総合して、合理的で実施可能な方策を立案することが予防を実践する出発点である。実例として、現在、動物発がん実験の結果、アスピリンを長期投与した集団を対象とした疫学的研究知見および潰瘍性大腸炎についての臨床観察所見等を総合して、大腸粘膜におけるプロスタグランジンE₂の過剰合成と過剰分泌が大腸がんのリスクとなっているという作業仮設がたてられている。プロスタグランジンE₂がどのような機作で大腸がんの発生に関与しているかについては不明の点も多いが、この作業仮設は大腸がんの予防対策の設定に有用な示唆を与えている。

職業がんや特殊な生活習慣によるがんを除くと、ヒトがんの多くは多要因の影響下で多段階の過程を経て発生するとみなされている。その結果、複数の発がん要因への同時暴露又は継時暴露による影響を評価することの必要性が主張され、複数物質への暴露実験が実施されている。このような研究は有意義ではあるが、問題となる物質について、考え得るすべての組み合わせの試験を実施することは現実的に不可能である。むしろ、相加、相乗、拮抗等の複合効果を予知するための基礎研究を優先させるべきである。

基本原則の6

がん予防の実践は一般の人々の理解と協力を前提としている。一般の人々は、

通常、がんについて2つの認識をもっている。第1は、がんが死に至るおそれるべき病気であるという認識、そして第2は、がんが未だに原因が解明されていない不可思議な病気であるという認識である。第2の認識が予防の実践を躊躇させる要因となっているように思われる。

ちなみに、国立がんセンターから示されているがん予防の十二ヶ条や米国等で刊行されている食生活指針等についての人々の感想をみると、がん研究者と一般の人々の間で著しく異なるように思える。がんの専門家からは、多様な研究知見を適切に反映させた実行可能な指針であるとの評価が得られる事が多いが、一般の人々からはこれまでのがん研究の成果はこの程度なのか、あるいは、このように単純な方法でがんの予防が出来るのかという意見が聴かれる。このような疑問を含んだ意見の根底にはがんが不可思議な病気であるとの認識があるように思われる。やはり、がん予防の実践には一般の人々に対するがんの基本的知識の教育、すなわち適切な情報伝達が必要である。

〈編集後記〉 今回のNews Letterにも多くの先生方から多様な視点にたった、がん予防に関する御投稿をいただいた。厚く感謝申しあげたい。内容をみると、がん予防学の視野の広さと複雑さがよくわかる。がん予防は実に魅力的な研究テーマではあるが、実践しようとした際の難しさも同時に浮き彫りにされている。

1996年1月18日、米国立がん研究所はベータカロテンに関する発表を行った。肺がんの高危険群に対するベータカロテンとレチノール投与による予防効果を評価する目的で行われていたCARET Studyは、これらの物質には肺がん予防効果はなく、逆に喫煙者の肺がんリスクを上昇させる可能性がある、として研究の終了予定より21ヶ月早く、介入群に対するベータカロテン、レチノールの投与を中止した。2年前のフィンランドの研究にせよ、今回の研究にせよ、ベータカロテンという、本来食品中に含まれる物質も投与量との関係はあるだろうが、生体に害をなす可能性はがん予防研究推進の困難さを端的に示している。しかし、難しいからこそその状況の打開がはかれるべきで、作用機序の解明を中心とした基礎研究の大切さが一層明らかになった、と考えたい。(垣添 忠生)

発行 Japanese Society For Cancer Prevention
日本がん予防研究会
会長 伊東 信行 (名古屋市立大学学長)
編集委員 (本号担当者※)
大島 明 ※垣添 忠生
小林 博 富永 祐民
西野 輔翼 (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