

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ウェル・パーティ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 人以上の参加者がおり、「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、次に新薬の開発でいう第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)