

# NEWS LETTER

No.82

2014 Dec.

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

## CONTENTS

- 01 放射線被ばくとがん予防  
(島田 義也)
- 02 発がん病理研究会とは  
(福島 昭治)
- 02 発がんの主経路は DNA 損傷を起源とし  
(渡邊 正己)
- 03 Claudin を標的にがんの予防は可能か？  
(國安 弘基)
- 03 *in vitro* 発がんモデルの化学発がん・予防研究への展開に向けて  
(落合 雅子)
- 04 動物モデルを用いる高レプチン血症と乳腺発がんの関連解析  
(今井 俊夫)
- 04 アセタゾラミドのがん化学予防剤としての可能性  
(武藤 信弘)
- 05 ラット乳腺幹細胞・前駆細胞の動態への放射線影響  
(細木 彰夏)
- 06 こどもの放射線被ばくによるがんの原因を探る  
(坂入しのぶ)
- 06 我々が開発したカーボンナノチューブの新規微量定量法：スガレ追いかからの発想  
(大西 誠)
- 07 免疫システムのコントロールによってがんを予防できるのか？  
(五十嵐美徳)
- 07 脂肪酸をリードとする抗がん物質の創製  
(佐藤 圭悟・濱々井眞澄)
- 08 蛍光薬剤を用いた腫瘍イメージングと早期病変の検出に向けて  
(恩田 伸彦・渋谷 淳)
- 09 霊芝菌糸体培養基熱水抽出物(MAK)の生理活性  
(渡辺 敦光)
- 10 小学校からのがん教育  
(北川 知行)
- 10 私のがん予防について  
(渡辺 敦光)
- 11 平成 26 年度第 2 回理事会議事録
- 12 編集後記  
(中江 大)

## 第 29 回発癌病理研究会 特集

### 放射線被ばくとがん予防 Prevention of cancer after exposure to ionizing radiation



島田 義也  
放射線医学総合研究所発達期被ばく影響研究プログラム  
医療被ばくプロジェクト  
Yoshiya Shimada, Ph. D.

近年の放射線診療の技術の発展にはめざましいものがある。日本人は、自然の放射線を実効線量として年間 2.1 mSv 浴びているが、医療での線量は、2 倍程度大きくなる。生涯（平均寿命 80 才として）の線量として、計算上、一人あたり平均約 300 mSv にもなる。低線量放射線の被ばく影響として社会的関心が高いのは、発がんである。成人の場合 100 mSv あたり生涯がん死亡が約 1%（低線量・低線量率の場合は約 0.5%）増加すると見積もられている。子どもは大人に比べリスクが 2-3 倍高くなるので、発がんを予防することは大切である。放射線被ばくによるがんの予防に関しては、いくつかの方策が考えられる。1 つは、被ばく線量を極力低くすることである。例えば、CT スキャンの線量は、子ども用の撮影条件にすることや、逐次近似法を用いることで低くできる。また、代替することができれば放射線を使わない MRI や超音波などを利用すること

も方法の 1 つである。また、日頃の生活習慣も重要である。原爆被爆者の方において膀胱がんのリスクは、毎日野菜やフルーツを食べると 40% 程度小さくなると報告されている。動物実験であるが、カロリー制限も有効である<sup>1)</sup>。反対に、喫煙（1 日 10 本程度）は放射線被ばくと相乗的に肺がんのリスクを増加させる。また、2 次予防（早期発見）も重要であるが、検査の中には放射線の被ばくを伴うものもある。リスクとベネフィットのバランスが大切である。乳がんは 40 才以上になると罹患率が高くなっていくので、40 才以上の女性には乳がんにはマンモグラフィが薦められている。ヘビースモーカーへの肺がん検査としての胸部 X 線検査（と喀痰検査）は推奨レベルだが、現在、低線量 CT 検査は推奨されていない。しかし、近年、米国のランダム化試験で、低線量 CT は、X 線に比べ肺がん死亡を 20% 減少させるという報告もでて、その有効性について

て議論されている。がんの一次、二次予防は放射線のリスクの予防戦略でもある。

1) Shang Y et al. (2014) Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to

ionizing radiation in B6C3F1 male mice. Int J Cancer 135:1038-1047.

## 発がん病理研究会とは Carcinogenesis-Pathology Workshop

福島 昭治

日本バイオアッセイ研究センター  
Shoji Fukushima (s-fukushima@jisha.or.jp)



発がん病理研究会の発足にあたっての経緯の発端は名市大医学部第一病理学教室の癌学会発表における事前検討会にある。「厳しく、温かく」をモットーとする恩師、伊東信行先生はまる一日を費やし、教室員全員でお互いの発表内容をチェックするリハーサルシステムを導入された。これはどの研究室でも実施していることであるが、このシステムはやがて拡大され、一泊での検討会へと発展した。しかも、伊東先生の奈良時代の教え子が担当する教室との共同での検討会へと発展し、発表内容のみならず、発表の仕方などについて、皆が批判しあう雰囲気が醸し出された。さらに検討会は発がん病理研究をテーマにしているグループの参加へと発展していった。

ところがある日、伊東先生が“杉村隆先生と話をし、発がん病理研究会を立ち上げるようになった。国立がんセ

ンターのグループも参加し、新しい発想で、発がん研究を盛り立てていこうと思う”と話された。かくて杉村、伊東の両巨頭による発がん病理研究会の船出となった。ただし、これまでと同様、私的な集まりであり、年会費は取らない、自由参加を旨とする、多くの人が3日間参加することと、参加費を抑えるために8月の月末に開催することが原則とされた。発表内容は出来る限りまとまったもの、発表時間を厳守、積極的に質問すること等が暗黙の定めであった。

かくて伊東先生が世話役となり、第1回発がん病理研究会が長野県安曇野のホテルで、参加者100名、2泊3日で開催された。1日目の午後開始、3日目の午前で終了、その間2日目の午後はフリーとする、という昔の文部省がん特別研究3班合同班会議(小田島、長与、西塚先生)に趣旨と時間軸を全

く同じにするものと私は理解している。また、1日目の夜に開かれる親睦会や夜遅くまでの楽しい二次会も若手とベテランの相互の親睦に役立っている。

さて、上述の3班合同班会議について、小生の若き日の思い出を述べてみたい。病理学教室に入り、発がん研究を始めて2、3年後、この会議に先輩の高橋道人先生(元国立衛生研究所)に同伴して参加した。会議では足元にも近づけない大先生方が目の前でフランクに研究討論、2日目のレクレーションを楽しまれ、夜の会食では研究の裏話を談義している楽しいひと時に恵まれた。心豊かであったこと、そして「よし俺もやるぞ。」と心に誓ったことを今でも鮮明に覚えている。

杉村、伊東先生の両御大で始まった発がん病理研究会に橋本嘉幸先生が東北大を定年退職、佐々木研究所へ移られたのを機に加わられた。橋本、伊東の両先生は他界されたが、杉村先生は研究会参加者の象徴として今も君臨していただいている。今年の第29回は放医研の島田先生が世話役を引き受けてくださった。場所は3年前の大惨事により、大きな負の遺産を背負い込んでいる福島県いわき市。島田先生の思いやりが前面に打ち出されての開催となった。

## 発がんの主経路はDNA損傷を起源としない

DNA lesion is not an origin of the main carcinogenesis process

渡邊 正己

京都大学名誉教授/京都大学放射線生物研究センター特任教授  
Masami Watanabe (msm@rbnet.jp)



放射線による細胞がん化の第一標的がDNAであることを示す証拠は多

い。例えば、網膜芽細胞腫や家族性大腸ポリポーシスなどは、原因遺伝子が

特定され、その変異が発がんの直接原因であることが明確である。しかし、それらの患者の存在頻度は、10万人に数名程度と極めて稀で、がん発症頻度は、その半数程度である。ヒトゲノム解析プロジェクトの結果、ヒトの全遺伝子数は、意外に少なくおよそ25,000遺伝子であることがわかった。そのうち、約10%の2,500遺伝子が細胞増殖や血管新生など何らかの意味でがん形質に関係する遺伝子であると予想されている。一般的な遺伝子の放射線突然

変異率は、およそ  $10^{-5}$ /Gy 程度であるので、細胞がん化 ( $3 \times 10^{-2}$ /Gy) が起きるためには、2,500 の関連遺伝子のすべてが同時に突然変異を起こさねばならない。ところが、実際には、ヒトの半数ががんになるのでとても単独の遺伝子変異でがんが生ずるとは考えられない。しかし、これまで、そうしたことが起きていることを示唆する結果はない。これらのことから放射線発がんは、突然変異を経る経路以外に発現

頻度が極めて高い経路が存在すると思われるのが極めて自然である。

それでは、DNA 損傷を起源としない発がん経路とはどういったものであろうか？ 私は、42 年間の研究活動で得た成果を基に、放射線照射によって生じた非活性のラジカルが作り出す中心体構造異常が引き金となり、メラトリック接合を介した染色体取り残し現象によって生ずる異数化によって遺伝子発現制御が攪乱することが細胞がん

化の出発点であるとする新しい発がん経路の存在を指摘し、その経路が発がんの圧倒的主経路であると結論している。この経路には、通常の生理活動でエネルギー産生を担うミトコンドリアが深く関与し、自然状態で頻繁に起こる現象である。このように、放射線発がんは自然発がんを押し上げているに過ぎない。

## Claudin を標的にがんの予防は可能か？

### Cancer prevention by targeting claudin



國安 弘基  
奈良県立医科大学分子病理学  
Hiroki Kuniyasu (cooninh@zb4.so-net.ne.jp)

先日、放射線医学総合研究所の島田義也先生が開催された第 29 回発癌病理研究会に参加し発表の機会を与えて頂きました。「Claudin-4 を標的とする治療の可能性」という、発癌病理に

あまり相応しくないタイトルでお話しさせて頂きましたが、その中で claudin-4 の核内局在について触れました。Claudin-4 のような tight junction protein が核内局在することは考えに

くいことですが、細胞の状態によっては核内に存在し、EMT 形質と関連しています。この核内局在をもたらす原因の一つとしてウェルシュ菌毒素 CPE を重視しています。CPE あるいはその C 末側ペプチドの C-CPE が Claudin-4 を標的として tight junction を阻害することは以前より知られていましたが、CPE は IC25 以下の比較的 low toxicity 域でも、EMT 形質と stemness の誘導をもたらすことを見出しました。このことから、私たちは、ウェルシュ菌が常在する大腸において CPE が大腸粘膜上皮の発癌に及ぼす影響を検討しています。

## in vitro 発がんモデルの化学発がん・予防研究への展開に向けて

### Towards the development to chemical carcinogenesis and prevention research using in vitro carcinogenesis model



落合 雅子  
(独)国立がん研究センター研究所・  
基盤的臨床開発研究コアセンター・動物実験部門  
Masako Ochiai (mochiai@ncc.go.jp)

培養細胞を用いる in vitro の発がんモデルは、ハイスループットで大量の検体を処理しやすく、動物個体を用いる発がん実験の前段階としてのスクリーニング等に有用である。しかし、繊維芽細胞を用いるモデルが殆どであり、がんの発生母地である上皮細胞を用いるモデルは極く少ない。そこで、3次元培養による正常上皮細胞を用いた in vitro 発がんモデルの開発を目指

している。最近、マウス正常腸管の 3 次元培養細胞を用いて、レンチウイルスによる遺伝子導入と組み合わせ、ヌードマウスでの皮下腫瘍形成能で確認する「in vitro 発がん再構成」の手法を確立した<sup>1)</sup>。この手法を肝内胆管に応用し、「マウス肝臓初代培養細胞を用いた新規肝内胆管がんモデルの確立」を試みた。マウス肝臓組織を酵素分解し、無血清培地で 3 次元培養を

行った場合、2~3 週間後には上皮細胞が選択的に成長して、胆管細胞の organoids を形成した。LSLKras<sup>G12D/+</sup> マウス由来細胞を用いて、K-ras を活性化、及び種々のがん抑制遺伝子に対する shRNA の追加導入により、段階的な発がんが可能であった。更に、ヒト胆管がんでの遺伝子変異が報告された新規融合遺伝子<sup>2)</sup> を野生型マウス由来細胞に導入し、胆管由来細胞でもドライバーがん遺伝子であることを確認した。

現在、肺等の他臓器でも、「in vitro 発がん再構成」が可能か検討している。更に、腸管発がんにおいて、化学物質への暴露と組み合わせた in vitro 化学発がんモデルを構築中である。また、発がんに影響する感受性要因の関連遺伝子を導入し、その効果の検証へも応用可能と考える。前者は、化学予防剤



の開発や検証に、後者は特定の集団での発がんリスクの推定に役立つものと考ええる。

- (1) Onuma K et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110, 11127-32, 2013.
- (2) Arai Y et al., Hepatology, 59, 1427-34, 2014.

## 動物モデルを用いる高レプチン血症と乳腺発がんの関連解析 Association analyses between hyperleptinemia and mammary carcinogenesis using animal models

今井 俊夫  
国立がん研究センター研究所動物実験支援施設 施設長  
Toshio Imai (toimai@ncc.go.jp)



標記について第29回発癌病理研究会にてポスター発表し1カ月経った10月7日、国立がん研究センターから「閉経前・後ともに肥満は乳がんリスクに」との疫学研究成果がプレスリリースされました。欧米人女性では閉経前のBMIについて逆の影響が報告され広く認知されてきましたが、笹月予防研究部長らは今回の結果について、アジアには極端に太っている女性が少ないことが関連している（極度な肥満によるホルモンアンバランスが発がんを抑制するケースが少ない）のではないかと考察されています。

脂肪組織で産生され体脂肪量と相関

する血中レプチン濃度は肥満により増加しますが、筆者らによる動物モデルを用いた研究では、若齢期の高脂肪食摂取による高レプチン血症がその後の発がん時期の早期化・発がん促進に関与することを示してきており、前述の日本人の疫学データと関連する可能性があります。発育期の乳腺組織ではレプチン受容体がSTAT3シグナルを活性化し、その後の発がん関連遺伝子の発現に持続的な影響を与えることを示唆する結果を得ています。

生活習慣が関連するヒトのがんに対する予防対策を確立するためには、コホート研究やヒト検体を用いたバイオ

マーカーによる原因・メカニズムの究明が重要であることは言うまでもありません。一方、疫学研究では長期間を要する若齢期の生活習慣の影響、あるいは調査地域・期間が限定的で十分な生活習慣の多様性が確保できない場合の各因子のプロファイリングや詳細なメカニズム解析において、動物モデルから得られる情報も必須であると考えています。

今回いわき市にて開催された発癌病理研究会では、ヒト試料を用いた解析結果と動物データとの比較を含む幅広い研究成果発表のほか、主催者の島田先生が企画された震災被災地の視察など印象深い企画が目白押しでした。季節は早くも秋を迎えていますが、来年、さいたま市で開催されるがん予防学会や小豆島での発癌病理研究会では生活習慣関連発がんの予防法確立に資する新しい研究成果が報告できるよう優れたモデルを用いた原因究明を続けてゆきます。

## アセタゾラミドのがん化学予防剤としての可能性 Potential of acetazolamide as a cancer chemopreventive agent

武藤 倫弘  
独立行政法人国立がん研究センター  
がん予防・検診研究センター 予防研究部  
Michihiro Mutoh (mimutoh@ncc.go.jp)



まず始めに、私事ではありますが、8月15日に国立がん研究センター研究所からがん予防・研究検診センターに異動致しました。変わらぬご指導を頂けますようお願い申し上げます。さて、第29回発癌病理研究会にて「炭酸脱水素酵素阻害剤(CA)による腸発がん抑制」のタイトルでCA阻害剤で

あるアセタゾラミドの腸発がん抑制作用及び想定される抑制メカニズムについて発表をさせて頂きました。CAは、 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ の反応を触媒する酵素であり、生体内でpHを調整する重要な役割を担っています。大腸がんを始め、様々ながん種においてCA発現の上昇が認められているの

は多くの研究者が知っているのですが、残念ながらこの酵素ががんの進展に寄与するメカニズムは分かっていません。我々はこれまでの研究から高トリグリセリド血症と大腸発がんとの関係をつなぐ分子の一つとしてCAを見出しており、その阻害剤であるアセタゾラミドのドラッグリポジショニングを考えました。アセタゾラミドは臨床において緑内障、てんかん、月経前緊張症、メニエル病、睡眠時無呼吸症候群、さらには、高山病にも使われています。作用の強い薬ではありませんが、副作用として尿路結石が知られています。我々は、アセタゾラミドがマウス腸発がんを抑制し、更に、その作用の一部にNRF2/MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) 経路が関

与している可能性を見出しました。細胞内 pH や CO<sub>2</sub> 変化との関連はこれからの課題ですが、アセタゾラミドのスルホニル基に由来すると考えられる NRF2 の活性化にも興味を持っています。例えば、NRF2 を活性化するスルフォラファンの構造にはスルフィニル基が見出されます。NRF2 に注目する

と、より NRF2 活性化能の高いメタドラミド（スルホニル基あり）も研究の対象となるかもしれません。MCP-1（単球の走化性因子）に関して補足しますと、MCP-1 アゾキシメタンによる大腸発がん感受性が高い肥満 KK-A<sup>y</sup> マウスとコントロールマウスとの比較により我々が抽出した発がん感受

性に関する重要なケモカインです。今後は、CA の酵素としての働きが本当に発がんに寄与するのか？ アセタゾラミドの臨床応用とともに、その関連化合物が発がん化学予防剤としてどの程度可能性があるのかを検討して行きたいと思っています。

## ラット乳腺幹細胞・前駆細胞の動態への放射線影響

### Dynamics of rat mammary progenitor cells following radiation exposure

細木 彩夏

放射線医学総合研究所

Ayaka Hosoki (hosoki@nirs.go.jp)



乳がんは、放射線によって誘発されるリスクの高い疾病である。乳腺は、内腔上皮細胞と筋上皮細胞で構成され、これらは幹細胞やいくつかの種類の前駆細胞から生み出される。この分化系譜は、表面抗原によるソーティング、あるいは幹細胞や前駆細胞など目的とする特定の細胞を半永久的にラベルし、その細胞系譜を追跡することの出来るレポーターマウスを用いて、近年急速に明らかにされつつある。ただ、前駆細胞には、筋上皮細胞のみあるいは内腔上皮細胞のみに分化する単能性前駆細胞が存在するという説と、両系譜に分化する両能性前駆細胞が存在するという説がある。これらの幹・前駆細胞は長寿命であり多くの子孫細胞を生み出すことから、放射線発がんにおいても標的細胞であると考えられる。

福島第一原子力発電所事故以来、放射線被ばくによる健康影響に対する関心が再び高まっている。この事故で考えられる放射線影響は低線量・低線量率被ばくによるものであるが、統計学的検出力の問題や交絡のため、正確に

は分かっていない。このため、現在は低線量・低線量率放射線の発がんリスクを、高線量・高線量率被ばくで疫学的に観察されたリスクから線量との直線関係を仮定して外挿し、評価している。ここでは、*in vitro* において線量と突然変異数がよく比例するという観察に基づき、変異数すなわち線量と発がんリスクが比例すると仮定されている。ところが *in vivo* においては、組織形成・維持のための細胞動態が常に存在している。また近年、幹・前駆細胞の細胞増殖や細胞死、分化といった

動態が放射線照射により、変化することが報告されている。このように細胞動態が変化するとすれば、線量と発がんリスクは比例するとは限らない可能性がある。このため、低線量・低線量率放射線の発がんリスクを考える上で、放射線被ばく後の幹・前駆細胞動態を考慮することは重要である。

放射線による乳がん誘発のモデルにはラットがよく用いられている。我々は現在、これまでにヒト、マウスで報告されている乳腺前駆細胞凝集塊（マンモスフィア）のモデルをラットに適用し（図1）、その特徴を解明するとともに、放射線がその細胞増殖、細胞死、分化能等の動態に及ぼす影響を評価しており、その成果を第29回発癌病理研究会で発表した。その結果は、前駆細胞は放射線抵抗性であることを示しており、既存の直線モデルの前提となっている考え方と矛盾しないことが示唆された。



図1 ラット未分化細胞凝集塊（マンモスフィア）

## こどもの放射線被ばくによるがんの原因を探る

### The mechanism of carcinogenesis induced by radiation in child

坂入しのぶ

放射線医学総合研究所 発達期被ばく影響研究プログラム  
博士研究員  
Shinobu Sakairi (shinopy@nirs.go.jp)



医療での放射線利用の増加により、放射線による健康影響が懸念されている。特に、こどもは発達段階にあるため細胞が活発に分裂することや被ばく後も長い年月を生きることから、放射線による発がんのリスクが大人よりも高いと考えられている (Bergonie J, *Yale J Biol Med*, 2003)。さらに、広島・長崎の原爆被ばく生存者やチェルノブイリ原子力発電事故後の健康影響調査から、こどもの時期の被ばくによって白血病や甲状腺がんが多く発生したことが報告されている (Delongchamp R, *Radiat Res*, 1997, Nikiforov Y. E,

*Cancer Res*, 1997)。

我々はこどもと放射線発がんの関係を明らかにするため、様々な発達段階のマウスに放射線を照射し、どの臓器にがんが生じやすいかを動物実験により調査してきた。その結果、被ばくする週齢に依存して、がんを好発する臓器が異なることがわかった。例えば、ヒト急性 T 細胞性白血病のモデルであるマウス胸腺リンパ腫は、幼若期 (1 週齢) にガンマ線を照射すると、成体期 (7 週齢) に比べて発生率が増加することがわかった。さらに、放射線を照射した後の細胞死や細胞増殖、つま

り放射線応答も幼若期と成体期では異なることがわかってきた。当プログラムでは、消化管の幹細胞は、成体期に被ばくすると細胞死を起こすが、幼若期の場合は細胞増殖の停止により生き残ることを明らかにした (Miyoshi-Imamura T, *Radiat Res*, 2010)。

しかし、どの分化段階の細胞がどのような細胞内シグナル伝達系を受けがんに向かって増殖するのか、という点についての基礎データは十分に蓄積されていない。発がんは「分化・増殖の異常」に起因する。現在我々は、幼若期被ばくにおいて「分化・増殖の異常」の発端となる細胞、つまり発がんの標的細胞を特定するため、異なる発達段階のマウスに放射線を照射し、被ばく後の組織、幹細胞および前駆細胞の動態に焦点を当てた研究を進めている。このような動物実験から得られる知見は、放射線による発がんリスク評価に貢献することが期待される。

## 我々が開発したカーボンナノチューブの新規微量定量法：スガレ追いかからの発想

### Development of a novel approach for measurement of carbon nanotubes: idea from the beehive harvest

大西 誠

日本バイオアッセイ研究センター  
Mokoto Ohnishi (m-onishi@jisha.or.jp)



長野県伊那谷の秋の風物詩「スガレ追い」。スガレと呼ばれるクロスズメバチに目印をつけて追いかけて、その巣を探すものだ。今も伊那谷の男たちを夢中にさせている。スズメバチといっても、スガレは小さな蜂である。スガレに肉のついた目印の軽いウレタンシートを抱えさせると、白く、ヒラヒラしているので、緑の木々の中でよく目立つ。スガレは自分の巣の穴に戻るため、巣穴を見つけた男たちはスガレの巣穴を掘り出し、お目当てのスガレの巣を収穫し持ち帰ってごちそうとなる。昔はこの地域の貴重なタンパク源

であった。

「スガレの巣」がほしいという願望があり、それを叶えるための「目印」はとても大切な道具となる。21 世紀の今、世の中に「カーボンナノチューブ (CNT)」という炭素だけで構成される化学物質が登場した。CNT は世の中で役に立ちそうだが、その微量量を測るとなるとなかなか手ごわい。その大きな原因は、溶液に溶解しないということだ。化学物質の量を測るには、最新機器を用いて溶液に溶かした化学物質の微量定量を実施している。しかし、CNT はその手法が使えない。

ごく一部、特殊な測定方法もあるが、現実、機器の汎用性がなく感度は思わしくない。

ここで、スガレ追いのヒントが、CNT の分析にとって重要な「知恵」となった。CNT をスガレに見立てて、目印 (マーカー) に用いたのはベンゾ [ghi] ペリレンというベンゼン環が 6 個から構成される多環芳香族である。すなわち、CNT そのものを分析するのではなく、CNT に吸着させたマーカーを測定するのだ。マーカーを溶液中で CNT に振盪・吸着させ、吸着した以外の余分なマーカーは除去し、その後、CNT に吸着したマーカーを有機溶媒にて脱着し、高速型 UPLC で測定するものである。この方法では、





CNT の定量下限が 0.04  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、10 検体を分析するのに 1 時間以内で完了する。

伊那谷の生活に密着した「スガレ追

い」、その何気ないことではあるかもしれないが、日本人の知恵の中に、現代科学の発展のための大きなヒントが隠されている。世の中はざわついでい

るが、まだまだ日常生活の中にこの様な貴重な宝が隠されているに違いない。

## 免疫システムのコントロールによってがんを予防できるのか？ Is cancer development prevented by the control of immune system?



五十嵐美德

国立がん研究センター研究所動物実験支援施設  
Yoshinoti Ikarashi (yikarash@ncc.go.jp)

消化器は外界に接する組織の一つであり、上皮は常に病原微生物の侵入の脅威に曝され、生体防御の最前線であり、自らバリアー機構を維持するために抗菌ペプチド、ムチンの産生、あるいは細胞間の tight junction により微生物の侵入を拒んでいる。さらには後方には特殊に発達した免疫組織や免疫細胞を配備している。上皮バリアーが損傷し、侵入してきた微生物に対してはマクロファージなどが排除にあたるが、根本的には防御の最前線である上皮バリアーの修復が必要である。上皮

の修復には微生物の侵入の危機を察知した樹状細胞によって活性化した粘膜固有層に存在する自然リンパ球が産生する IL-22 の働きによる。IL-22 には幹細胞の保護や上皮細胞のバリアー機能の維持（ムチンの分泌）などの機能もあり、一見すると上皮にとっては良い事ばかりの様である。通常、組織修復に伴い IL-22 の働きも収束するが、フィドバック機構に何らかの異常が生じた場合には上皮細胞のがん化を促進することが明らかとなっている。つまり、炎症と修復を担う免疫ネットワー

クの異常ががんの発生に一役かっている。

われわれは腸上皮細胞の 3D 培養のシステムを用いて IL-22 の上皮細胞に及ぼす影響を解析した結果、持続的に IL-22 の刺激（フィドバック機構が働かない）を受けた上皮細胞は tight junction に異常があることを見いだした。つまり、IL-22 により修復した筈の上皮バリアーが不完全のために、再び細菌の侵入を許し炎症が持続（慢性炎症）し、がん化を促進するというシナリオを考えている。

IL-22 による炎症、組織修復とがん化の点から免疫システムの異常ががん化に寄与する事を述べた。免疫監視やがんワクチンなど、免疫はがんの発生の抑制、予防や排除に関与すると思われるがちである。しかし免疫システムの異常によってがん化が促進することも事実であり、がんの予防には免疫システムをコントロールすることも考えて良いのではないかと思う。

## 脂肪酸をリードとする抗がん物質の創製

### Development of a novel anticancer agent derived from a medium-chain fatty acid

佐藤 圭悟

名古屋市立大学大学院医学研究科分子毒性学分野  
大学院修士課程 2 年

Keigo Sato (c131603@ed.nagoya-cu.ac.jp)



酒々井眞澄

名古屋市立大学大学院医学研究科分子毒性学分野 教授  
Masumi Suzui (suzui@med.nagoya-cu.ac.jp)

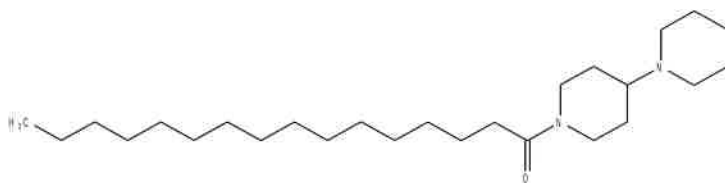


創業には 1 製品あたり 500 億円以上の投資と 10 年以上の時間が必要である。シーズが上市されるまでには「死の谷」を乗り越えて 1 万分の 1 の確率を克服しなければならない。私が所属する研究室では天然物をシーズに毒性の低い抗がん物質の開発を行っている。デセン酸（図 1、二重結合の位置により複数の異性体がある）はミツバチの唾液腺より分泌される炭素鎖 10 からなる中鎖脂肪酸である。デセン酸はバターなどにも含まれるので人もデセン酸を摂取していると考えられる。ヒト大腸がん細胞株に対する増殖抑制効果を調べた結果、デセン酸にはある程度の抗がん効果があることが分かったのでデセン酸を初期リードとして 39 種類の化合物を設計・合成し構造活性相関解析（QSAR）により抗がん効



C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> MW 187

図1 デセン酸の構造



C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O MW 406

図2 新規化合物の構造

果に重要な構造（ファルマコフォア）を特定した。この段階で IC<sub>50</sub> が 5 μM 程度の候補化合物を特許出願した<sup>(1)</sup>。つぎにパルミチン酸（炭素鎖 16 脂肪酸）を後期リードとし新たに 61 種類の化合物を設計、構造最適化を進めた結果、IC<sub>50</sub> が 0.3 μM 程度の候補化合物を得ることに成功した<sup>(2)</sup>（図 2）。これまでの研究結果より、私たちの化合物の抗がん効果は腫瘍選択性が高いという優れた特性を持つため有効なリード化合物であると考えられた。今後は、腫瘍選択性を決める機序の解明と毒性の軽減をめざした個体レベルでの治療域（LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>）の設定が課題である。本研究は私の指導者である酒々井教授が岐阜薬科大学に赴任したのがきっかけでスタートしたものであり、名古屋市立大学では私は主に動物試験を担当してきた。新規物質の effective dose を決めるのがいかに難しいかを学びながらマウス皮下移植モデルとラット大

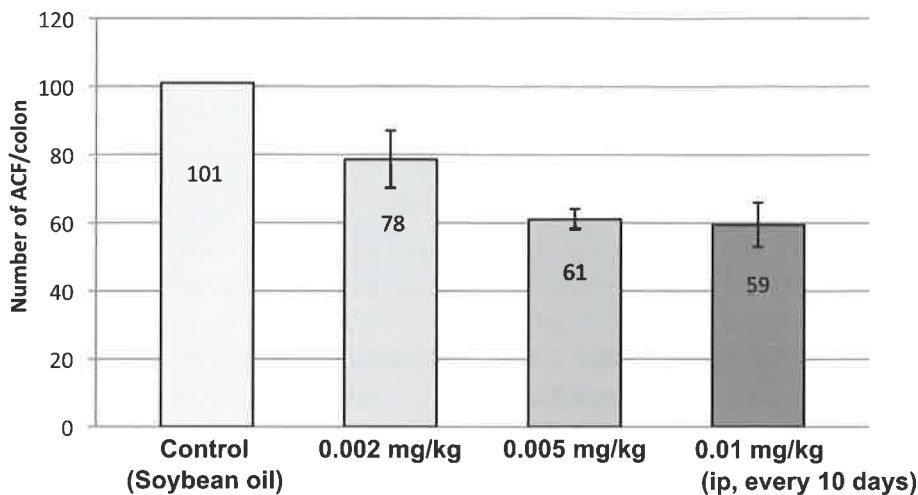


図3 ACF 形成抑制効果（予備実験）

腸 aberrant crypt foci モデルを使ってがん縮小効果とがん予防効果の検証を行っている（図 3）。

(1) 特許第 5237884 号（4.5.2013 登録），特許権者および発明者：酒々井眞澄，飯沼宗和，出願番号 2009-

127093（5.27.2009 出願）

(2) 特許第 5597427 号（8.15.2014 登録），特許権者および発明者：酒々井眞澄，飯沼宗和，出願番号 2010-079755（3.30.2010 出願）

## 蛍光薬剤を用いた腫瘍イメージングと早期病変の検出に向けて Tumor Imaging Using Fluorescent Agents and Application for Detection of Early Lesions

恩田 伸彦

オリンパス株式会社 研究開発センター  
Nobuhiko Onda (nobuhiko\_onda@ot.olympus.co.jp)



渋谷 淳

東京農工大学 獣医病理学 教授  
Makoto Shibutani (mshibuta@cc.tuat.ac.jp)



がんのイメージング技術には、PET、CT、MRI、超音波、光などがあり、研究開発が進んでいる。これらイメージング技術の向上は、治療精度の向上、さらには、患者の予後の改善につながると期待される。また、早期病変まで検出できるようになれば、がんの予防にもつながると考えられる。

光がんイメージング技術の中で、蛍光薬剤を用いたイメージング法は、白色光や肉眼観察に比べて、病変を高コントラストで可視化できるだけでなく、形態変化の少ない早期病変まで検出できる可能性を持っている。この手法は、術中観察システムや内視鏡への医療応用が可能のため、近年、様々な蛍光薬剤が開発され、一部は臨床研究に進んでいる。我々は、蛍光薬剤を用いたがんイメージングの可能性を探索す



るために、がんモデル動物を用いた評価を行っている。

肝機能検査用色素インドシアニングリーン (ICG) は、蛍光薬剤として血管造影やセンチネルリンパ節同定にも使用されている。有機アニオンである ICG は、肝臓において有機アニオントランスポーター OATP1B3 などを通して肝細胞に取り込まれると考えられている (J Hepatol. 54 : 738-45, 2011)。一方で、このようなトランスポーターは、大腸などの癌組織でも発現していることが報告されている (Annu Rev Pharmacol Toxicol. 52 : 135-51, 2012)。そこで我々は、ヒト大腸癌細胞株を移植して作製した担がんマウスを用いて、ICG による腫瘍の可視化性能を検討した。その結果、静注された ICG が腫瘍細胞内に取り込まれ、腫瘍組織を

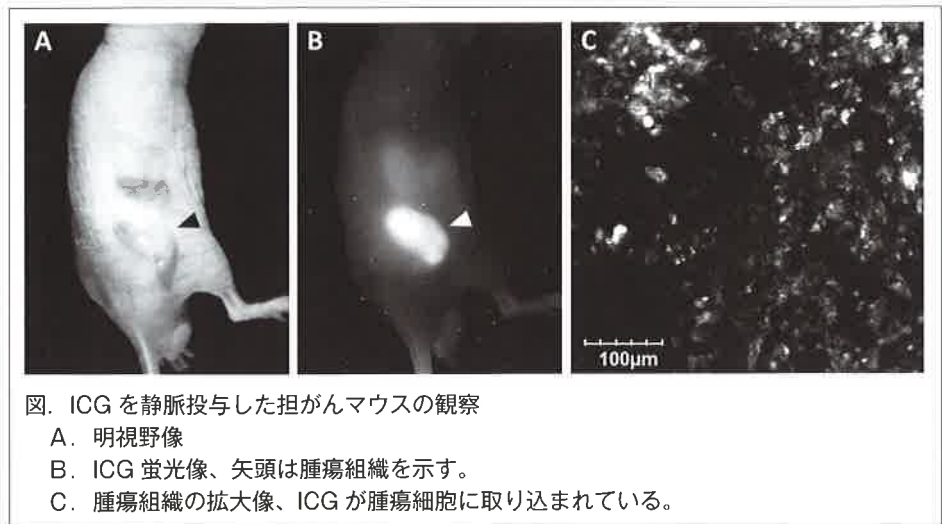


図. ICG を静脈投与した担がんマウスの観察

- A. 明視野像
- B. ICG 蛍光像、矢頭は腫瘍組織を示す。
- C. 腫瘍組織の拡大像、ICG が腫瘍細胞に取り込まれている。

高コントラストに可視化できることを見出した (図)。さらに、本手法により 1 mm 以下の微小な腫瘍組織まで可視化できることを確認した。

今後、本手法を発癌モデルなどに用いて、早期病変の検出性能を評価していくことが課題と考えている。

## 霊芝菌糸体培養基熱水抽出物 (MAK) の生理活性 Bioactive effects of a water-soluble extract of *Ganoderma lucidum* mycelia

渡辺 敦光  
広島大学名誉教授

Hirimitsu Watanabe (tonko@hiroshima-u.ac.jp)



健康食品と称されるものは現在市場に多数出回っているが、効果については証明されていないものが多く、効果のあるものから逆に健康を害するものまで存在する。霊芝は以前は貴重品であったが、1971年に京都大学の直井幸雄により人工栽培で大量生産が可能となり、現在では健康食品として数多く市場に出回っている。我々は数年来健康食品の一つである MAK の生理活性を調べてきた。

霊芝菌糸体培養基熱水抽出物 (MAK、紅芝泉<sup>®</sup> 湧水製薬) はサトウキビのバカスと米ぬかを培地として菌糸体を植えつけ、子実体の発生直前の 3 か月目に、培養器とともに熱水で

抽出され凍結乾燥させたものであり、毒性は少ない。

そこで MAK を餌に 5%、2.5% 並びに 1.25% 混入し、固形飼料を作り、実験開始 1 週間前から動物に投与した。MAK は AOM や DMH で誘発した大腸の ACF や大腸腫瘍を抑えた。人でも Oka 等 (2003) により大腸腺腫の減少が報告されている。更に大腸腫瘍のみならずラット肺腺がんも抑制した。

次に X 線 10 Gy 全身照射を行ったマウス小腸腺窩再生は MAK 投与で濃度依存的に増加した。又抗がん剤の副作用として小腸粘膜障害が知られているが、MAK 投与により、多くの抗がん剤による小腸障害を軽減した。更

に抗がん剤の効果の検討には移植腫瘍を用いた研究が大部分であるが、我々は AOM で誘発した ACF を用いて移植腫瘍を用いない抗がん剤の効果を検討する新しい系を開発した。即ち F 344 ラットに MAK を投与しながら、AOM を 3 回投与し、翌日より 5FU を 5 日間隔で、3 回投与後 3 日目に動物を剖検した。ACF は 5FU 投与で減少し、MAK 併用でさらに減少した。一方 5FU の副作用で小腸の粘膜は障害を起すが、MAK の投与で小腸腺窩の再生が亢進した。即ち MAK は大腸の ACF を減少させ、尚且つ副作用としての小腸粘膜の障害も防止した。これらの結果から MAK の制がん効果に関して細胞増殖を抑制するが、一方障害に対し細胞増殖を高め、速やかに障害を修復するという 2 面性があると考えている。

### 参考文献

渡辺敦光 温古知新 50:74-81, 2013.  
Oka S et al: Hiroshima J Med Sci.; 59: 1-6, 2010.

## 小学校からのがん教育 Cancer education from school children



北川 知行  
がん研究所名誉所長 / UICC 日本委員会委員長  
Tomoyuki Kitagawa (tkitagawa@jfc.or.jp)

がん教育は難しいから中高生を中心にして行う方がよいとする考え方がある。確かにがんは間口が広く奥深い。総合的に教えよとなれば、ただでさえ多忙な小学校の先生は腰が引けてしまう。小学生のがん教育は、ひとまず、がんの知識授与ではなく、生徒にがん予防の生活姿勢を植えつけることと割り切るのが良いのではないか。がんの生物学や治療学など、あまり多くのことを教えようとしない。交通事故、食中毒、虫菌の予防と同じ次元と考えると取り組めば良い。姿勢を植え付けるの

ならば、ナイーブな小学生が最も有効であろう。鉄は熱いうちに打て、である。

がんの予防教育はまた、子供が一瞬でも長い人生の先を見て生き方を考えてみる良い機会となるであろうし、“生きる力”を育む。

教科書と指導要綱の改善は欠かせない。がん細胞も、病氣としてのがんも、step by step にできてくる“だんだん病”であることを明確に教えることが肝要である。そこが判って初めて一次予防と二次予防の重要性が理解される

のだが、現在の教科書にきちんと書いてない。

がんに代表されるいわゆる NCDs の予防は、単に健康寿命の延伸に止まらず、一国の医療制度と社会保障制度を健全に維持するために絶対に必要だということを、指導要綱などを通じて、少なくとも学校の先生に理解してもらう必要がある。

カリキュラムも工夫すべきである。がんに関する最も単純・直感的な概念を与えるためにも、遺伝子、細胞、臓器とその機能および生体の恒常性維持に関しごく初歩的な知識を与える必要がある。小学校高学年の理科で、がんの授業に先行して、これらを教えることは可能ではないか？ 少なくとも骨と筋肉から教え始める必要性はないであろう。がん予防教育を一つの軸にして、保健、理科、社会、道徳を総合したカリキュラムを考えて行くと良いと思っている。小学校の担任の先生だから出来ることであろう。

## 私のがん予防について My cancer prevention



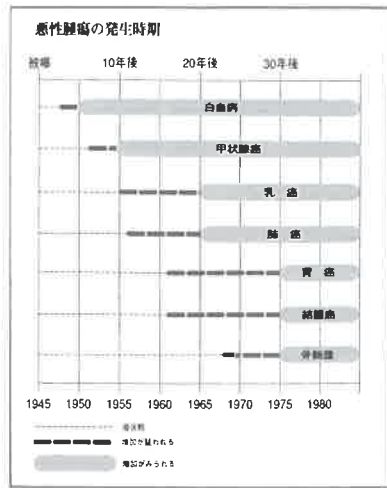
渡辺 敦光  
広島大学名誉教授  
Hiromitsu Watanabe (tonko@hiroshima-u.ac.jp)

アメリカの小麦侵略で日本人のガンが西歐的に変化した。ちなみに人のがんの潜伏期は被爆者の研究から、白血病が5年目から、甲状腺は10年後、乳がんや肺がんは20年後から、胃がん、結腸がん並びに骨肉腫は30年後と考えられている(第1図)。

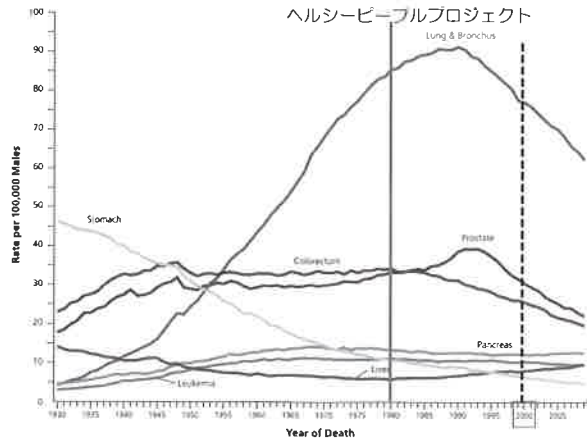
食物による潜伏期間は、米国から報告されている。1977年にマクガバンレポートが出され、食べ過ぎをしない、野菜、果物、全粒穀物による炭水化物摂取量を増やす、砂糖の摂取量を減らす、脂肪の摂取量を減らす、とくに動

物脂肪を減らし、脂肪の少ない赤肉、魚肉におきかえる、コレステロールの摂取量を減らす、食塩の摂取量を減らすとある。これは摂取エネルギー中の脂肪の比率が低く炭水化物の比率が高いので、理想に近い食事として1960年代の日本食を推奨している。これを受けて米国では1980年にヘルシーピープルプロジェクトが始まりタバコの害と、さらに野菜の摂取を薦めたため米国人の食生活に変化をきたし、牛肉、豚肉、羊の肉の消費量が減り、鶏、魚の消費量が増えた。その結果男性の

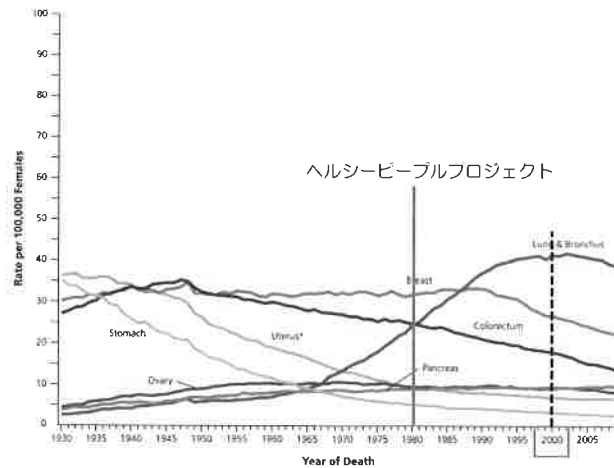
肺がんは1992年頃、前立腺がんは1994年頃、大腸がんは1985年頃から減少し始めている(第2図)。女性の場合肺がんは2003年頃から、乳がんは1991年頃から、大腸がんは1945年付近から減少しているようである(第3図)。このことは喫煙と食べ物によるがんの潜伏期を示していると考えられる。特に喫煙の影響は男女に差があるのは興味がある。1998年には男性の死亡率は年に平均1.5パーセント減少し、女性も年に平均0.8パーセント減少している。食事の変化で男女いずれの場合でも約20年後にはがんは減少している。日本人のがんの増加は西歐的な食事の結果と考えられる。今食べている食事は20年後の健康に寄与すると考えられるため、がんの増加を抑えるためには速やかに昔ながらの「一汁三菜」の食生活にもどるべきだと痛感する。



第1図 原爆放射線の人体影響 文光社 (1992)より



第2図 アメリカの男性がん死亡率 (アメリカがん協会 Cancer Statistics 2013 より改図)



第3図 アメリカの女性がん死亡率 (アメリカがん協会 Cancer Statistics 2013 より改図)

## 日本がん予防学会 平成26年度第2回理事会議事録

(平成26年9月25日 午後7時~9時)

### 出席者

理事長 小林 博  
 理事 浅香 正博 石川 秀樹  
 田島 和雄 田中 卓二  
 細川真澄男  
 次期理事長 富永 祐民  
 委任状提出欠席者 津金昌一郎  
 若林 敬二

7時10分に出席予定理事7人が参集し、初めに小林 博理事長の挨拶と今回支出した費用弁償について説明があり、議事に入った。

### 議題

#### 第1号議案 富永祐民次期理事長の所信表明について

富永先生が今年で20年を迎える当学会の今後の運営について資料に添って、次期理事長としての所信を述べた。特に

重要なのは定年制の導入と日本がん疫学・分子疫学研究会との統合の可能性である。その他、理事、評議員、監事の任期の改正など、規約改正を要する点についての追加説明があり、両学会の合同開催のこれまでの経緯、女性役員が少なすぎなどの意見を述べた。

富永先生の所信に対する討論は後にし、次の第2号議案を先に審議した。

#### 第2号議案 会員増強について

細川理事より、入会勧誘のためにニュースレターを送付する名簿および勧誘の手紙(演題分野分類表を含む)が示され、入会勧誘の手紙を事務局より発送する旨が述べられ、承認された。

発送先に宛名の追加があったら、事務局に連絡して欲しいとの発言があった。

食事をしながらの懇談になり、富永先

生から資料2の所信説明に以下を追加する旨に発言があった。

- 1) 理事は評議員会での選挙により選出することにしているか?
- 2) 役員の定年制を採用した場合、評議員は定年後、原則として「功労会員」(引き続き会費納入の義務あり)、特に貢献の大きかった評議員に「名誉会員」(会費の納入義務なし)になっていたか?
- 3) 女性役員は2名しかいないので、増やしてはどうか。(北大の玉腰暁子先生、岐阜の永田知美先生、国立がん研究センターの望月友美子先生、笹月静先生、高橋真美先生、東大の井上真奈美先生など名前が挙がった。)
- 4) 委員会は、広報委員会(現在の編集委員会)、総務委員会、たばこ対策委員会、化学予防委員会、基礎研究委員会、がん予防針作成委員会などもあって



良いのではないかと？

ただし、経費節減のため、委員会は学会の開催期間中に開催し、それ以外の時には原則としてメール会議で行うようにしてはどうか？

- 5) 役員任期などに関する修正案として、事業の継続性を保つために理事の任期の2期までの制約を取り、評議員と監事の任期を2年から3年に伸ばし、理事の任期に合わせる。監事の任期は1期とし、会計監査以外に業務を拡大してはいいか？

#### 富永先生の所信説明に対する意見交換

1) がん疫学研究会との統合についての意見：

小林理事長：臨時理事会の主体は理事長エレクトの富永氏から提案されたがん予防学会と日本がん疫学・分子疫学研究会との統合の是非について。その方向性はけっこうなことなので、新理事長のもとで努力していただきたい。

田島理事：予防学会と疫学研究会の会員の重なりが、思ったより少ないので、統合による会員増効果が大きい。

石川理事：予防学会と疫学研究会の研究内容が少し違うようである。定年制については時間をかけて検討してはどうか？

その他、関連した学会として、国際がん化学予防学会（最近やや停滞気味）、禁煙学会、(演題がCOPDに偏ってきた)、運動疫学研究会（高齢で主として運動をやっている研究者の研究会）などが話題になった。

2) 役員について定年制について意見：

富永先生、田島理事など：他学会の60歳定年は若すぎる、導入するとしても65歳から70歳はどうか。いずれにして

も定年制については時間をかけて検討してはどうか。

以下、自由な意見交換となり、次のような発言があった。

小林理事長：予防学会が統合する対象は日本がん疫学・分子疫学研究会にとどまらず、もっと広い分野の関連学会との統合があってもよいのではないかと。

大事なことは予防学会が自らの実力をつけ、魅力ある組織にすること。これによって、広い専門分野の多くの方々が発動的に参加するようなものになること。基礎研究における「日本癌学会」、臨床における「日本癌治療学会」のように、予防に関わる基礎・臨床・公衆衛生などあらゆる分野の糾合組織であることが求められる。

具体的な最初のステップとして①予防学会総会におけるプログラムは広い分野の方の参加を期待するためにいままでも以上に多元的、多面的なものを用意する。しかも②日本がん予防学会単独でも会期を2日間は出来るくらいの十分な内容のプログラムを組む。③日本がん予防学会の活動内容を広く認知してもらうために、たとえば「ニューズレター」を然るべきの方々にお送りし、予防学会の活動内容を知っていただく(すでに実施中)。機会があれば入会の機会にしていただく。

以上の3点セットの同時進行で、当面の戦略として少なくとも数年間は継続しては如何なものか。

浅香理事：がん予防の最終出口は一般市民への還元である。したがって臨床の演題を積極的に取り上げて、がんの予防が臨床にとって如何に重要かを認識してもらい臨床家に興味を持ってもらうことが肝要。

石川理事：会員数を増やすには「がん予防認定医」を作るとよい。そして、予防認定医のための「がん予防ガイドライン」を作ることが必要である。カウンセラーの資料になる。また、「がん予防指導指針」を学会として作成することも必要。

浅香理事：がん予防学会への参加者は医師だけでないため、認定医よりがん予防学会認定エキスパートなどの名称がよいのではないかと。この方がナースや薬剤師などコメディカルの方々へアピール可能である。IARCがヘリコバクター・ピロリ除菌を胃がんの予防に有用であると認定し、一次予防の重要性を強調しているので、このような制度設計も必要と考える。がん予防学会によるがん予防指針がガイドラインの作成は急には難しいかもしれないが努力は行っていくことでよろしいのではないかと。

各理事（自由発言）：

- ・予防学会のスポンサーになってくれるメーカーが減ってきた。学会にメーカーが参加しなくなった。
- ・運動について次のような事が話題になった。

- 1) がん予防における運動については、定量の問題が未解決であるが、運動は認知症を予防する。
- 2) 運動は直腸がんを抑制しないが、結腸がんを抑制する。

- ・HPV感染と子宮がんとの関係、安易なワクチン依存への反省
- ・研究費の審査の在り方について

以上、

約2時間にわたり、特に結論を出すことを求めず、有意義な意見の交換があった。

#### (編集後記)

##### The Editor's postscript

いつまでもだらだらと暑さの残っていた日本列島も、幾度かの大型台風の直撃を経て、急速に秋めいてきました。エボラ問題に一喜一憂し、フィギュアスケートの大会におけるインシデントを通して、プロフェッショナルがアクシデントに際して取るべき判断と行動について考え、また、当該問題に対するメディアと世間の表層的でセンチメンタルな反応を憂慮する日々です。さて、今回のニューズレターでは、ちょうど企画している最中に第29回発癌病理研究会が開催されたことから、同会を主宰なさった島田先生にご相談した上で、御快諾と全面的な御協力を得て、同会の特集という形を取らせていただきました。具体的には、島田先生

に「巻頭言」をいただき、福島先生に同会の歴史を御紹介いただき、同会にて発表された演題の中から比較的がん予防に関わりのあるものを選んで、その演者の先生方に御寄稿いただいた次第です。本号では、そのほかに、北川先生から教育について、渡辺先生から「私のがん予防」について、御寄稿いただきました。いつもと毛色が変わった趣向ですが、みなさまのお気に召しましたでしょうか。担当編集委員としては、諸先生方のおかげで盛り沢山な内容になったものと慶び、読者諸兄におかれて御満足いただけることを祈っています。

(中江 大)

Dai Nakae

(agalennde.dai@nifty.com)

#### 発行

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

#### 会長

津金昌一郎 (独)国立がん研究センター  
がん予防・検診研究センター長

#### 編集委員(※本号担当者)

石川 秀樹	※中江 大
鈴木 秀和	浜島 信之
豊國 伸哉	細川眞澄男

(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  
E-mail:master@jacp.info  
URL:http://jacp.info/

問い合わせ、入会のご希望などは事務局へ